

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7383627号
(P7383627)

(45)発行日 令和5年11月20日(2023.11.20)

(24)登録日 令和5年11月10日(2023.11.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

C 0 7 D

409/06

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P

1/16

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P

3/06

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P

3/10

請求項の数 34 (全231頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-550176(P2020-550176)

(86)(22)出願日 平成31年3月20日(2019.3.20)

(65)公表番号 特表2021-518384(P2021-518384
A)

(43)公表日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(86)国際出願番号 PCT/IB2019/052278

(87)国際公開番号 WO2019/180646

(87)国際公開日 令和1年9月26日(2019.9.26)

審査請求日 令和4年3月3日(2022.3.3)

(31)優先権主張番号 10-2018-0032548

(32)優先日 平成30年3月21日(2018.3.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者 516006530

ユハン コーポレーション

YUHAN CORPORATION

大韓民国, 06927, ソウル, トンジ

ヤクーク, ノリャンジンー口, 74

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

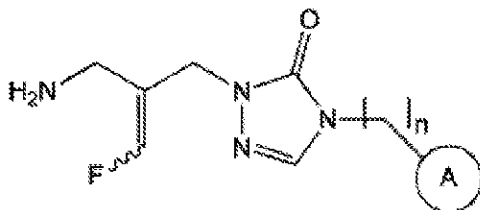
(54)【発明の名称】 新規トリアゾロン誘導体またはその塩、およびこれらを含む医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Xの化合物

【化49】



(式 X)

10

または薬学的に許容されるそれらの塩

【式中、

n は、1 または 2 であり、

A は、ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NおよびSから独立して選択される1～5個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-Rおよび-C≡C-Rから選択される置換基が必要に応じて置換されており、

R は、ベンジルであるか、またはO、NおよびSから独立して選択される1～5個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、

20

芳香族または非芳香族である】。

【請求項 2】

A が、チアゾール、チオフエン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドール、アザインドール、イソインドール、アザイソインドール、インダゾール、アザインダゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、アザベンゾチオフエン、ベンゾフラン、アザベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、プリンおよびピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンから選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

10

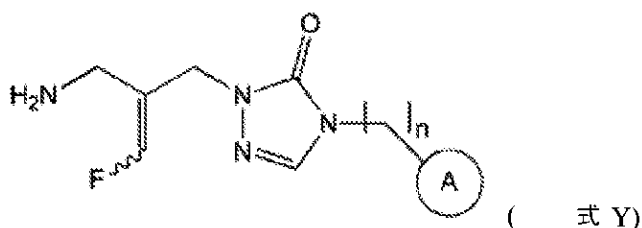
【請求項 3】

A が、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンから選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 4】

式 Y の化合物

【化 50】



20

または薬学的に許容されるそれらの塩

【式中、

n は、1 または 2 であり、

A は、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

前記ヘテロアリール基は、C₁~₃アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

30

前記 R は、ベンジルであるか、またはベンゼン、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、トリアゾロン [1, 5-a] ピリジン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3, 4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、3, 4-ジヒドロ-キノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-

40

50

オンからなる群から選択される環式環であり、

前記 R は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルコキシ-C₁～6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁～6 アルコキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₃～6 シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁～6 アルキルアミノ、C₁～6 アルコキシ-C₁～6 アルキルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルチオ、モノまたはジ-C₁～6 アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁～6 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₃～6 シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルスルホニル-C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ペリジニル、C₁～6 アルキル-ペリジニル、ペラジニル、アセチルペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁～6 アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび C₁～6 アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される 1～3 つの置換基で必要に応じて置換されている】。

【請求項 5】

n が 1 である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 6】

A がチオフエンである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 7】

前記ヘテロアリアル基が、-R で置換されている、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 8】

前記 R が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オンおよびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジンからなる群から選択される環式環である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 9】

前記 R が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび 1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 10】

前記環式環が、ハロゲン、C₁～6 アルキルまたはジ-C₁～6 アルキルアミノカルボニルで置換されている、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 11】

n が 1 であり、

A が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-

10

20

30

40

50

オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフェンであり、

前記環式環が、ハロゲン、C₁~6アルキルまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニルで置換されている、

請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項12】

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

10

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-アミノフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

20

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

N-4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩；

3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩；

30

4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-N, N-ジメチルベンズスルホンアミド塩酸塩；

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩；

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩；

40

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート塩酸塩；

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-5-フルオロベンゾエート塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(3, 4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

- 4 - (5 - [4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - 4 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - 3 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 N - 4 - [5 - (1 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 5 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - N - t e r t - ブチルピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩 ;
 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;

10

20

30

40

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]チオフ
ェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オ
ン塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

10

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

20

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリミジン-5-イルチオフェ
ン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イルメ
チル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

30

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-
イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフ
ェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オ
ン塩酸塩;

40

4-[5-(1-アセチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-
チエニル]メチル]-2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-
1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル

50

-] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル] メチル
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1H-インダゾール-5-イル)チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-
 ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-([1, 3] チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-6-イル)チオフェン-2-
 -イル] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)チオフェン-2-イル]
] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)チオフェ
 ン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン
 塩酸塩;
 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-
 オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-
 オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
 塩酸塩;
 5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル]-2-チエニル]-7-フルオ
 ロ-イソインドール-1-オン塩酸塩;
 5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル]-2-チエニル]-7-フルオ
 ロ-インドリン-2-オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン
 塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2,
 3-b] ピリジン-2-オン塩酸塩;
 7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
 塩酸塩;
 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩

10

20

30

40

50

酸塩；

6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩；

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩；

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-1H-キノリン-2-オン；

10

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩；

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

20

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩；

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オン；

7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

30

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4H-1,4-ベンゾチアジン-3-オン塩酸塩；

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4-メチル-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩；

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン；

40

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-

50

イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-7-フルオロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

10

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-クロロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

20

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2, 2-ジメチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

7-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

30

7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

40

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル]メチル]

50

－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－（ 3, 4－ジヒドロ－ 2 H－ 1, 4－ベンゾオキサジン－ 6－イル）－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－（ 5－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－ 2 H－ 1, 4－ベンゾオキサジン－ 6－イル）－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－（ 7－フルオロ－ 3, 4－ジヒドロ－ 2 H－ 1, 4－ベンゾオキサジン－ 6－イル）－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－（ 5－メチル－ 3, 4－ジヒドロ－ 2 H－ 1, 4－ベンゾオキサジン－ 6－イル）－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－〔 5－（ 3, 4－ジヒドロ－ 2 H－クロメン－ 6－イル）チオフエン－ 2－イル〕メチル－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－〔 5－（ 1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン－ 6－イル）チオフエン－ 2－イル〕メチル－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－（ 5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－ 1, 8－ナフチリジン－ 3－イル）－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－（ 5－〔 2－（メチルアミノ）キナゾリン－ 6－イル〕チオフエン－ 2－イルメチル）－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－〔 5－（キノリン－ 5－イル）チオフエン－ 2－イル〕メチル－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－〔 5－（イソキノリン－ 5－イル）チオフエン－ 2－イル〕メチル－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－〔 5－（ 1 H－ピロロ〔 2, 3－b〕ピリジン－ 3－イル）チオフエン－ 2－イル〕メチル－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－（ 5－〔（E）－ 2－（ 4－ヒドロキシフェニル）エテニル〕チオフエン－ 2－イルメチル）－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－（ 5－〔（E）－ 2－（ 4－フルオロフェニル）エテニル〕チオフエン－ 2－イルメチル）－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（ 2 E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロプロパ－ 2－エン－ 1－イル〕－ 4－（ 5－〔（E）－ 2－（ 3－フルオロフェニル）エテニル〕チオフエン－ 2－イルメチル）－ 2, 4－ジヒドロ－ 3 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－〔（E）－ 2－〔 4－（トリフルオロメチル）フェニル〕ビニル〕－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン塩酸塩；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－〔 2－〔 4－（ジメチルアミノ）フェニル〕ビニル〕－ 2－チエニル〕メチル〕－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 3－オン；

2－〔（E）－ 2－（アミノメチル）－ 3－フルオロ－アリル〕－ 4－〔〔 5－〔（E）

10

20

30

40

50

)-2-(3-チエニル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

7-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(3-アミノフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(4-メトキシフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(ピリジン-3-イルエチニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-

10

20

30

40

50

(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) エチニル] -2-チエニル] メチル] -1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

7- [2- [5- [[1- [(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル] -5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] エチニル] -1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン塩酸塩;

7- [2- [5- [[1- [(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル] -5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] エチニル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩;

2- [(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- [2-(チオフェン-2-イル) エチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

10

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- [2-(チオフェン-2-イル) エチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- { [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1- (プロパン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン;

20

3- {4- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- ({5- [6-(モルホリン-4-イルメチル) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

6- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン;

30

6- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -3-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2 (1H) -オン;

6- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン;

40

6- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン;

7- [5- ({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- { [5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル]

50

メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2,
 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル] メ
 チル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(2-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) チオフェン
 -2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン; 10

4- [(5'-アセチル-2, 2'-ビチオフェン-5-イル) メチル] - 2- [(2E)
) - 2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 2, 4-ジヒ
 ドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-イル] メ
 チル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イ
 ル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] 20
 -4- { [5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) チオフェン-2-イ
 ル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- ({5- [1-(1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イ
 ル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(ピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒ
 ドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] 30
 -4- ({5- [1-(プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イル] チオフェ
 ン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オ
 ン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- ({5- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イ
 ル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) チオフェン-2-
 イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン; 40

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5'-(ヒドロキシメチル)-2, 3'-ビチオフェン-5-イル] メチル} -
 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- [(4'-メチル-2, 3'-ビチオフェン-5-イル) メチル] - 2, 4-ジヒド
 ロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4- { [5-(4-アミノフェニル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒ
 ドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] 50

- 4 - { [5 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [5 - メチル - 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { [5 - (ピリダジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 4 - [5 - ({ 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル } メチル) チオフェン - 2 - イル] - N - メチルベンズアミド ;
 N - { 3 - [5 - ({ 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル } メチル) チオフェン - 2 - イル] フェニル } メタンスルホンアミド ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { [5 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { [5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 4 - { [5 - (4 - アセチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] メチル } - 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 3 - [5 - ({ 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル } メチル) チオフェン - 2 - イル] - N, N - ジメチルベンズアミド ;
 3 - [5 - ({ 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N, N-ジメチルベゼンスルホンアミド;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[6-(プロパン-2-イルオキシ) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド;

10

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-メチルピリジン-2(1H)-オン;

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-[2-(メチルスルホニル) エチル] ピリジン-2(1H)-オン;

N-{5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} アセトアミド;

20

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-ベンジルピリジン-2(1H)-オン;

30

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{ [5-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{ [5-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-エチルピリジン-2(1H)-オン;

5-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-シクロプロピルピリジン-2(1H)-オン;

40

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(エチルスルホニル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

4-[5-({1- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド;

2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

2 - [(2 E) - 2 - (ア ミ ノ メ チ ル) - 3 - フ ル オ ロ プ ロ パ - 2 - エ ン - 1 - イ ル]

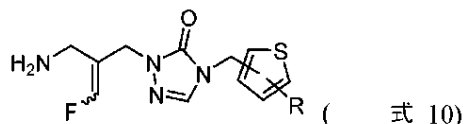
50

- 4 - ({ 5 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル } メチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { [5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル] メチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { 2 - [5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 6 - [5 - (2 - { 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } エチル) チオフェン - 2 - イル] - 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン ;
 6 - [5 - (2 - { 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル } エチル) チオフェン - 2 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ; および
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { 2 - [5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 からなる群から選択される、化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 13】

式 10 の化合物：

【化 51】



または薬学的に許容されるそれらの塩

〔式中、

R は、ベンジル；または少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である〕。

【請求項 14】

式 10 a の、請求項 13 に記載の化合物：

10

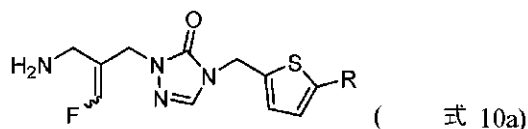
20

30

40

50

【化 5 2】

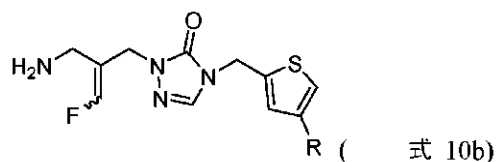


または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 1 5】

式 1 0 b の、請求項 1 3 に記載の化合物：

【化 5 3】

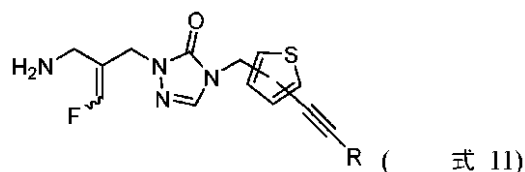


または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 1 6】

式 1 1 の化合物：

【化 5 4】



または薬学的に許容されるそれらの塩

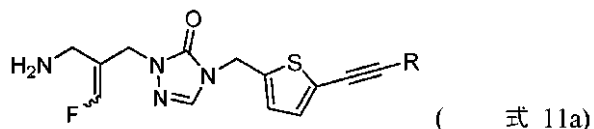
〔式中、

R は、ベンジル；または少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である〕。

【請求項 1 7】

式 1 1 a の、請求項 1 6 に記載の化合物：

【化 5 5】

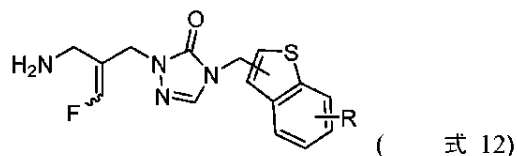


または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 1 8】

式 1 2 の化合物：

【化 5 6】



または薬学的に許容されるそれらの塩

〔式中、

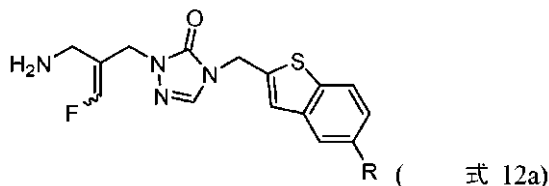
R は、ベンジル；または少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換また

は無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である】。

【請求項 19】

式 12 a の、請求項 18 に記載の化合物：

【化 57】



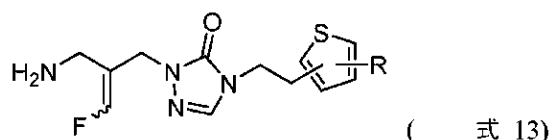
10

または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 20】

式 13 の化合物：

【化 58】



または薬学的に許容されるそれらの塩

20

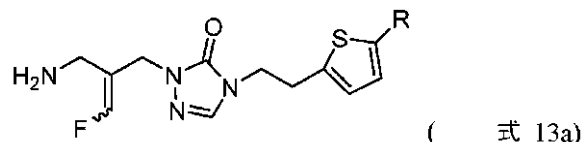
【式中、

R は、ベンジル；または少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である】。

【請求項 21】

式 13 a の、請求項 20 に記載の化合物：

【化 59】



30

または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 22】

R が、ベンジルであるか、またはベンゼン、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-

40

50

2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択され、

Rが、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アルコキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₃~6シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₃~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている、

請求項1~3または13~21のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【請求項23】

請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項24】

哺乳動物において、血管接着タンパク質(VAP)-1を選択的に阻害するための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組成物。

【請求項25】

NASHを処置することを必要とする対象におけるNASHを処置するための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組成物、あるいは請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項26】

NASHの処置のための医薬の製造のための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用。

【請求項27】

NASHの処置に使用するための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組成物。

【請求項28】

NASHの処置に使用するための、請求項23に記載の組成物。

【請求項29】

VAP-1の選択的阻害に使用するための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組成物。

【請求項30】

VAP-1の選択的阻害に使用するための、請求項23に記載の組成物。

【請求項31】

VAP-1により媒介される疾患を処置することを必要とする対象におけるVAP-1により媒介される疾患を処置するための、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、組成物、あるいは請求項23に記載の医

10

20

30

40

50

薬組成物。

【請求項 3 2】

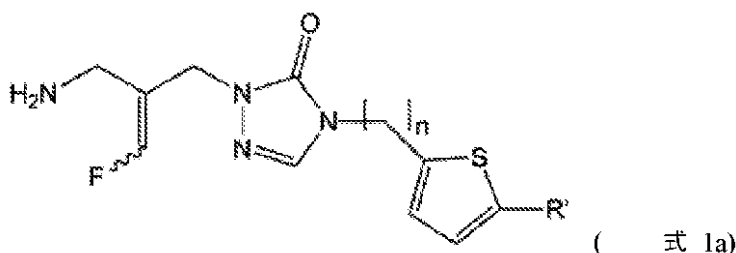
前記 V A P - 1 により媒介される疾患が、脂質およびリポタンパク質障害、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態または疾患、I 型もしくは II 型糖尿病または I 型および II 型糖尿病の臨床的合併症、慢性肝内もしくは何らかの形態の肝外胆汁鬱滯性状態、肝線維症、急性肝内胆汁鬱滯性状態、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性もしくは慢性炎症性障害、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態、炎症性腸疾患、肥満およびメタボリックシンドローム、細胞内細菌もしくは寄生原虫による持続性感染、非悪性過剰増殖性障害、悪性過剰増殖性障害、結腸腺癌、肝細胞癌、肝臓脂肪症または関連する症候群、B 型肝炎感染、C 型肝炎感染、またはアルコール誘発性肝硬変もしくは肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滯性および線維性の効果、慢性肝疾患のもしくは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全もしくは肝機能不全、急性心筋梗塞、急性脳卒中、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化のエンドポイントとして起こる血栓症、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬、脳梗塞、および糖尿病性腎臓病あるいはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3 3】

式 1 a の化合物

【化 6 0】



20

または薬学的に許容されるそれらの塩を調製する方法であって、

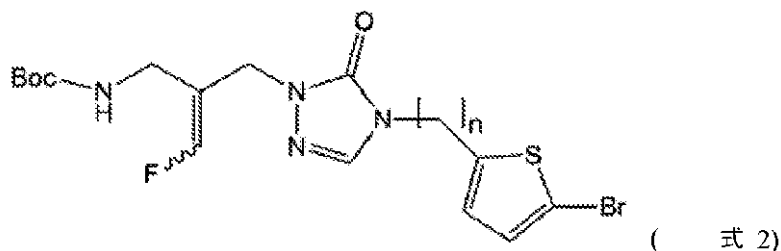
式 2 の化合物を式 3 a の化合物または式 3 b の化合物と反応させて、式 1 a a の化合物を得るステップ

30

40

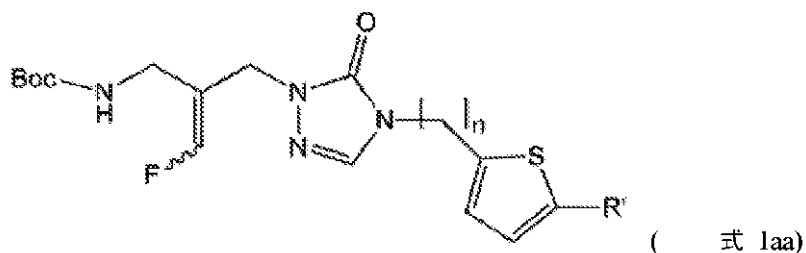
50

【化 6 1】

Z₂-B-R' (式 3a)

10

HC≡CR' (式 3b)



20

および

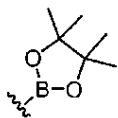
反応条件下で、前記式 1 a a の化合物から B o c を除去して、前記式 1 a の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を得るステップ

[式中、n は、1 または 2 であり、

B o c は、アミン保護基であり、

Z は、ヒドロキシもしくは C₁~₃ アルコキシであるか、または 2 つの Z は、それらが結合しているホウ素と一緒に、

【化 6 2】



30

を形成し、

R' は、-R、-CH₂-R、-CH=CH-R または -C≡C-R であり、

R は、ベンジルであるか、あるいは少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である]

を含む、

方法。

【請求項 3 4】

40

R が、ベンジルであるか、またはベンゼン、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4

50

ージヒドロナフチリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、3, 4-ジヒドロキノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン、ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2-オン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン、ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン、およびピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、

Rが、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₃~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アルコキシ、トリフルオロエトキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₃~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ペペリジニル、C₁~6アルキル-ペペリジニル、ペペラジニル、アセチルペペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている、請求項33に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2018年3月21日出願の韓国特許出願第10-2018-0032548号の優先権の利益を主張する。

【0002】

本技術は、血管接着タンパク質(VAP)-1に対する阻害活性を有するトリアゾロン誘導体または薬学的に許容されるその塩、それを調製するプロセス、それらを含む医薬組成物、およびそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

血管接着タンパク質-1(VAP-1)は、ヒト血漿中に豊富に存在する、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ(SSAO)である。VAP-1は、短い細胞質尾部、単一膜貫通ドメイン、および活性中心を含有する大型かつ高いグリコシル化を有する細胞外ドメインを含む、外酵素である。さらに、VAP-1は、内皮において膜結合型としてだけでなく、血清において、可溶型としても存在する(可溶性VAP-1、sVAP-1)。この型は、膜結合VAP-1から開裂した生成物であることが示され、組織結合型と類似した特性を有するように思われる。VAP-1は、内皮細胞内の細胞内顆粒に通常、蓄えられるが、炎症刺激にตอบสนองして炎症応答が引き起こされると、VAP-1は、細胞膜上に転座し、その発現は、上方調節され、したがって、正常組織においてよりも炎症を起こした組織において強く発現することも報告されている。

【0004】

VAP-1の基質には、内因性メチルアミンおよびアミノアセトン、ならびにチラミンおよびベンジルアミンなどの一部の生体異物アミンが挙げられる。

【0005】

VAP-1は、2つの生理機能を有する：第1は、このセクションで先に言及したアミノオキシダーゼ活性であり、第2は、細胞接着活性である。これらの2種の活性により、VAP-1は、炎症を起こした部位において、白血球に対する接着タンパク質として作用するので、炎症細胞の漏出に重要な役割を果たすことが示されている [Trends Immunol. (2001) 22: 211]。VAP-1欠損トランスジェニックマウスは、健常で、正常に発育し、生殖能力を有し、表現型は正常であるが、様々な炎症刺激に応答して引き起こされる炎症応答の顕著な減少を示す [Immunity. (2005) 22: 105]。

10

【0006】

さらに、抗体または低分子の使用による、ヒト疾患の複数の動物モデル（例えば、カラゲナン誘発性四肢炎症、オキサゾロン誘発性大腸炎、リポポリサッカライド誘発性肺炎症、コラーゲン誘発性関節炎、内毒素誘発性ブドウ膜炎）におけるVAP-1の阻害活性により、白血球が転がり、接着し、漏出することが予防されて、炎症性サイトカインおよびケモカインのレベルが低下し、これにより、疾患の重症度が低下することが示されている [Eur J Immunol. (2005) 35: 3119; J Pharmacol Exp Ther. (2005) 315: 553; Annu Rep Med Chem. (2007) 42: 229; FASEB J. (2008) 22: 1094]。炎症は、感染または刺激に対する免疫系の最初の反応であり、このようなプロセスでは、循環による組織への白血球の移動が重要なステップである。白血球は、最初に接着タンパク質に結合し、次いで、内皮に接着した後、血管壁を通過し始める。VAP-1は、リンパ器官における高内皮細静脈などの内皮細静脈（HEV）、および肝類洞内皮細胞（HSEC）、平滑筋細胞および脂肪細胞において高度に発現する。内皮細胞の細胞表面でのVAP-1発現は、厳密に調節されており、炎症の間、増加する。VAP-1は、基質に存在している場合、NF-κBを活性化し、NF-κBは、HSEC内で活性化される一方、他の接着分子であるE-セレクトインおよびケモカインIL-8は、*ex vivo*で、上方調節される。このことは、VAP-1が、炎症応答の調節にとって重要な因子であり得ることを示唆しており、したがって、VAP-1阻害剤は、幅広い範囲のヒト疾患において有効な抗炎症薬であり得る可能性が高いように思われる。

20

【0007】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、組織学的に、単純な脂肪症、非アルコール性肝脂肪症（NASH）および肝硬変を包含する。これらの中で、単純な脂肪症（非アルコール性脂肪肝、NAFL）とは異なり、NASHは、肝硬変およびヘパトーマ（肝細胞癌）に進行する可能性がある。NASHでは、インスリン抵抗性は、酸化ストレス、炎症カスケードおよび線維症と共に、疾患の進行において重要な役割を果たすことが公知である。NAFLDを有する患者では、sVAP-1レベルが上昇していることが見いだされており、VAP-1ノックアウト（K/O）マウスでは、四塩化炭素誘発性肝線維症は、野生型動物におけるものと比較して低下していた。さらに、VAP-1抗体の投与後のVAP-1阻害による肝線維症の改善は、組織学的変化によって特定された [J Clin Invest (2015) 125: 501]。こうして、疾患の臨床研究および動物モデルにおいて、VAP-1がNASHに関係していることが見いだされた。四塩化炭素誘発性動物モデルにおけるVAP-1の阻害活性は、肝線維症において観察されるT細胞、B細胞、NK細胞およびNK細胞などの白血球の浸潤の低下によるものと思われ、VAP-1阻害剤は、線維性疾患を処置する可能性を有する。

30

したがって、VAP-1を阻害する物質は、様々な炎症性疾患および線維性疾患の予防および処置に適用することができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【文献】Trends Immunol. (2001) 22: 211

40

50

【文献】Immunity. (2005) 22: 105

【文献】Eur J Immunol. (2005) 35: 3119

【文献】J Pharmacol Exp Ther. (2005) 315: 553

【文献】Annu Rep Med Chem. (2007) 42: 229

【文献】FASEB J. (2008) 22: 1094

【文献】J Clin Invest (2015) 125: 501

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、フルオロアリルアミン基を有する特定のトリアゾロン誘導体、または薬学的に許容されるその塩が、VAP-1に対して選択的阻害活性を示すことを見いだした。したがって、トリアゾロン誘導体およびその塩は、様々なVAP-1媒介性疾患、例えば非アルコール性肝脂肪症 (hepatosteatosis) (NASH) の処置および予防において有用に使用することができる。

10

【0010】

したがって、本技術は、トリアゾロン誘導体または薬学的に許容されるその塩、その調製プロセス、それを含む医薬組成物、およびその使用を提供する。

【0011】

本技術の一態様によれば、トリアゾロン誘導体または薬学的に許容されるその塩が提供される。

20

【0012】

本技術の別の態様によれば、トリアゾロン誘導体の調製プロセスが提供される。

【0013】

本技術の別の態様によれば、有効成分としてトリアゾロン誘導体を含む医薬組成物が提供される。

【0014】

本技術の別の態様によれば、トリアゾロン誘導体を投与するステップを含む処置方法が提供される。

【0015】

本技術の別の態様によれば、血管接着タンパク質-1の選択的阻害のための医薬の製造における、トリアゾロン誘導体または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

30

【0016】

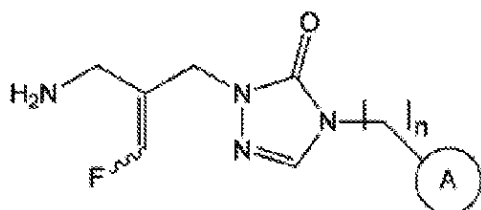
本技術によって、フルオロアリルアミン基を有する特定のトリアゾロン誘導体、または薬学的に許容されるその塩が、VAP-1に対して選択的阻害活性を示すことを見いだされた。したがって、本技術による化合物または薬学的に許容されるその塩は、VAP-1媒介性の様々な疾患、例えば非アルコール性肝脂肪症 (NASH) の処置および予防のために有用に適用することができる。

【0017】

別の態様では、式Xの化合物

【化1】

40



(式 X)

その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、nは、1または2であり、Aは、ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NまたはSから選択される1～5個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃アルキル、ハ

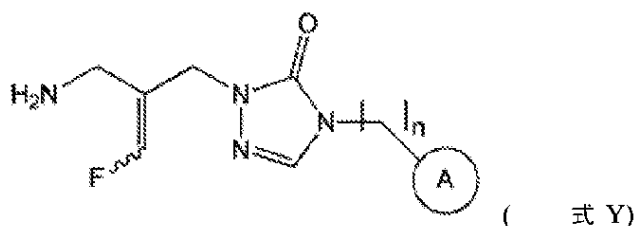
50

ロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C\equiv C-R$ から選択される置換基で必要に応じて置換されており、 R は、 O 、 N または S から選択される1～5個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 A は、チアゾール、チオフエン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドール、アザインドール、イソインドール、アザイソインドール、インダゾール、アザインダゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、アザベンゾチオフエン、ベンゾフラン、アザベンゾフラン、イソベンゾフラン、アザベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、プリンおよびピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンから選択される。一部の実施形態では、 A は、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンから選択される。

【0018】

別の態様では、式Yの化合物

【化2】



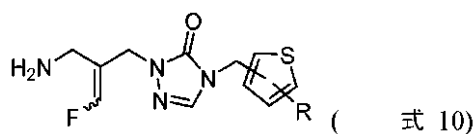
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、 n は、1または2であり、 A は、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、 $C_1\sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C\equiv C-R$ からなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、前記 R は、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、トリアゾロン [1, 5-a] ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、前記環式環は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ- $C_1\sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ- $C_1\sim 6$ アルコキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、($C_1\sim 6$ シ

クロアルキル) メトキシ、アミノ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている) が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 n は1である。一部の実施形態では、 A は、チオフエンである。一部の実施形態では、前記ヘテロアリアル基は、 $-R$ で置換されている。一部の実施形態では、前記 R は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、ピロロ[2, 3- b]ピリジン-2-オン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド[2, 3- b] [1, 4] オキサジン-2-オンおよびピリド[3, 2- b] [1, 4] オキサジンからなる群から選択される環式環である。一部の実施形態では、前記 R は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環である。一部の実施形態では、前記環式環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルで置換されている。一部の実施形態では、 n は、1であり、 A は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフエンであり、前記環式環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルで置換されている。一部の実施形態では、化合物は、表1、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩から選択される。

【0019】

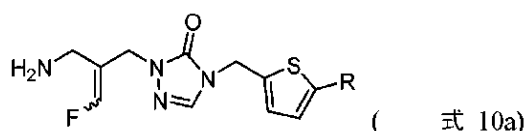
別の態様では、式10の化合物：

【化3】



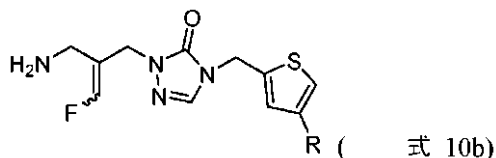
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、 R は、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、化合物は、式10a：

【化4】



の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩である。一部の実施形態では、化合物は、式 10 b :

【化 5】

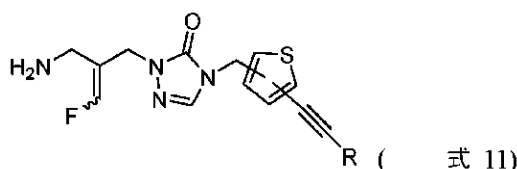


の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0020】

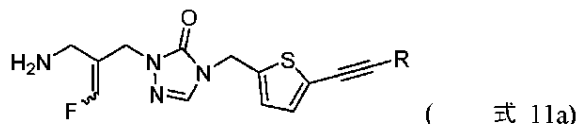
別の態様では、式 11 の化合物 :

【化 6】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、化合物は、式 11 a :

【化 7】

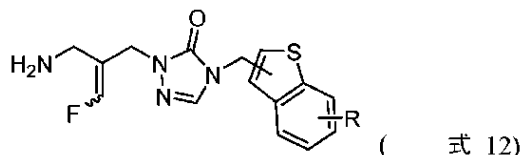


の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0021】

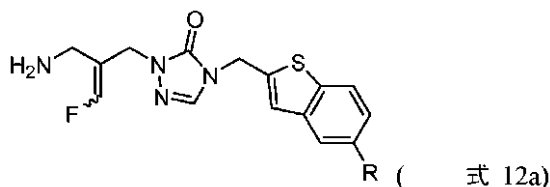
別の態様では、式 12 の化合物 :

【化 8】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、化合物は、式 12 a :

【化 9】



の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0022】

10

20

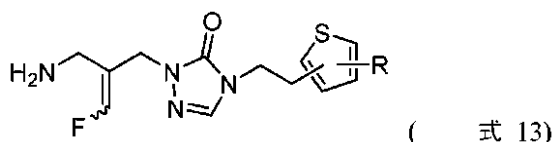
30

40

50

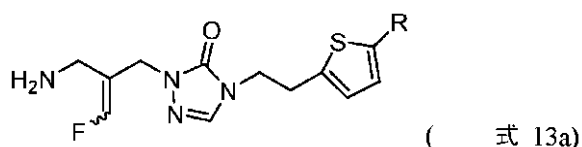
別の態様では、式 13 の化合物：

【化 10】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。一部の実施形態では、化合物は、式 13 a：

【化 11】



の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩である。

【0023】

式 X、Y、10、10 a、10 b、11、11 a、12、12 a、13 または 13 a の化合物の一部の実施形態では、R は、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルメチル、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、およびピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンからなる群から選択され、R は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6 アルコキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6 シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルキルスルホニルアミノ、C₁~6 アルキルカルボニルアミノ、C₁~6 アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6 シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6 アルキルカルボニル、C₁~6 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキルスルホニル-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリ

ジニル、ピペリジニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0024】

別の態様では、本明細書で開示されている化合物もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

10

【0025】

別の態様では、血管接着タンパク質 (VAP) - 1 を選択的に阻害する方法であって、哺乳動物に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物を投与するステップを含む方法が本明細書において提供される。

【0026】

別の態様では、それを必要とする対象におけるNASHを処置する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または治療有効量の本明細書で開示されている医薬組成物を投与するステップを含む方法が本明細書において提供される。

【0027】

別の態様では、NASHの処置のための医薬の製造のための、本明細書で開示されている化合物の使用が本明細書において提供される。

20

【0028】

別の態様では、NASHの処置に使用するための、本明細書で開示されている化合物が本明細書において提供される。

【0029】

別の態様では、NASHの処置に使用するための、本明細書で開示されている組成物が本明細書において提供される。

【0030】

別の態様では、VAP-1の選択的阻害に使用するための、本明細書で開示されている化合物が本明細書において提供される。

30

【0031】

別の態様では、VAP-1の選択的阻害に使用するための、本明細書で開示されている組成物が本明細書において提供される。

【0032】

別の態様では、それを必要とする対象におけるVAP-1により媒介される疾患を処置する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または治療有効量の本明細書で開示されている医薬組成物を投与するステップを含む方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、VAP-1により媒介される疾患は、脂質およびリポタンパク質障害、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態および疾患、I型もしくはII型糖尿病ならびにI型およびII型糖尿病の臨床的合併症、慢性肝内もしくは何らかの形態の肝外胆汁鬱滞性状態、肝線維症、急性肝内胆汁鬱滞性状態、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性もしくは慢性炎症性障害、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態、炎症性腸疾患、肥満およびメタボリックシンドローム (脂質代謝異常、糖尿病および異常な程に高い肥満度指数の複合状態)、細胞内細菌もしくは寄生原虫による持続性感染、非悪性過剰増殖性障害、悪性過剰増殖性障害、特に結腸腺癌および肝細胞癌、肝臓脂肪症および関連する症候群、B型肝炎感染、C型肝炎感染、ならびに／またはアルコール誘発性肝硬変もしくは肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滞性および線維性効果の、慢性肝疾患のもしくは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全もしくは肝機能不全、急性心筋梗塞、急性脳卒中、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化

40

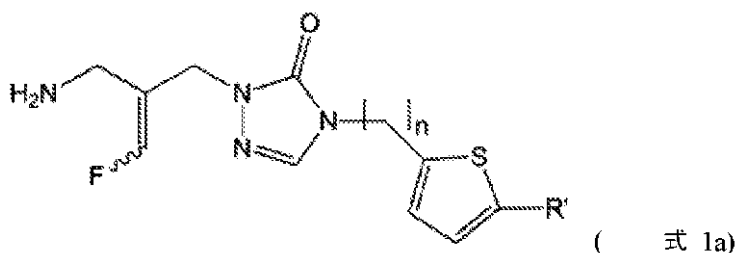
50

のエンドポイントとして起こる血栓症、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬、ならびに脳梗塞の、個々のものまたはそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0033】

別の態様では、式1aの化合物

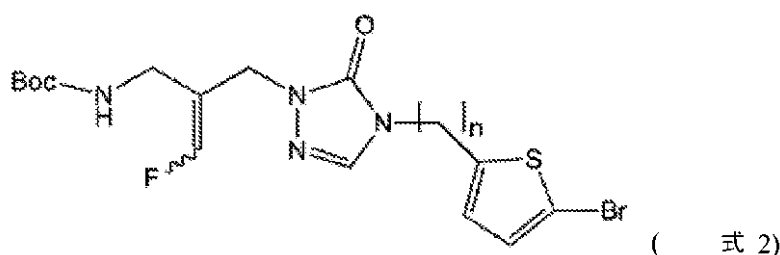
【化12】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を調製する方法であって、

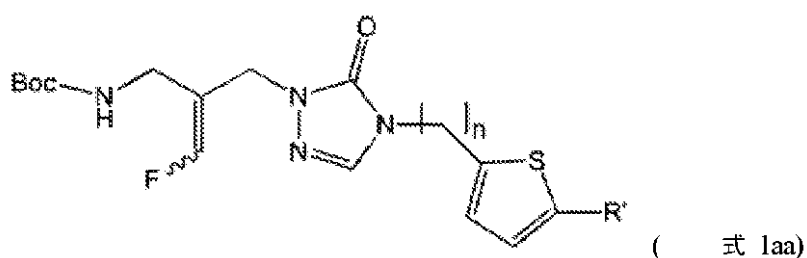
(a) 式2の化合物を式3aの化合物または式3bの化合物と反応させて、式1aaの化合物を得るステップ

【化13】



Z₂-B-R' (式 3a)

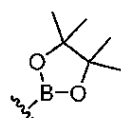
HC≡CR' (式 3b)



および

(b) 反応条件下で、式1aaの化合物からBocを除去して、式1aの化合物もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を得るステップ（式中、nは、1または2であり、Bocは、アミン保護基であり、Zは、ヒドロキシもしくはC₁~₃アルコキシであるか、または2つのZは、それらが結合しているホウ素と一緒にあって、

【化14】



を形成し、R'は、-R、-CH₂-R、-CH=CH-Rまたは-C≡C-Rであり、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）を含む方法が本明細書において提供される。一部の実施形態では、Rは、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン

50

、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イルメチル、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1, 5-a]ピリジン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3, 4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、3, 4-ジヒドロ-キノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン、ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2-オン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン、ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン、およびピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オンからなる群から選択され、Rは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アルコキシ、トリフルオロエトキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本明細書で使用される場合、および添付の特許請求の範囲において、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が別段明確に指示しない限り、複数の指示物を含むことが留意される。特許請求の範囲は、いずれの必要に応じた要素も排除するよう草稿され得ることがさらに留意される。したがって、この記述は、請求項要素の列挙、または「否定的な」限定の使用に関連して、「単独で」、「のみ」などの排他的な用語法の使用に対して、先行詞として機能することが意図されている。

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「含むこと (comprising)」または「含む (comprises)」は、組成物および方法が、列挙した要素を含むが、他を除外しないことを意味することが意図されている。本明細書で定義されている要素「から本質的になる (consisting essentially)」組成物または方法は、特許請求された技術の基礎的および新規特徴 (単数または複数) に実質的に影響を及ぼさない、他の物質またはステップを除外しない。「からなる (consisting of)」

は、他の成分の微量要素および実質的な方法ステップを超えるものを除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々により定義される実施形態は、この技術の範囲内にある。実施形態が、これらの用語（例えば、「含むこと（comprising）」）のうちの1つによって定義される場合、この開示は、前記実施形態に関して、「から本質的になる（consisting essentially of）」および「からなる（consisting of）」などの、代替実施形態も含むことを理解すべきである。

【0036】

「実質的に（substantially）」または「本質的に（essentially）」は、ほぼ全くまたは完全に、例えば、ある所与の量の95%、96%、97%、98%、99%またはそれよりも多いことを意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって理解され、それが使用される文脈に応じて、ある程度変動する。当業者にとって明確ではない用語の使用がある場合、それが使用されている文脈を考慮して、「約」は、特定の用語の最大プラスまたはマイナス10%を意味する。

【0038】

ある特定の範囲は、本明細書において、数値の前に用語「約」が付いて提示される。用語「約」は、この用語が先行する正確な数、およびこの用語が先行する数に近いまたはほぼその数である数を文字通り裏付けるために、本明細書で使用される。数が、具体的に列挙されている数に近い、またはほぼその数であるかどうかを決定する際には、列挙されていない近いまたは近似する数は、その数が提示されている文脈において、具体的に列挙されている数と実質的に同値を提供する数であり得る。

【0039】

値の範囲が提供されている場合、文脈が別段明確に指示しない限り、下限値の単位の10分の1までの各介在する値、その範囲の上限値と下限値の間、およびその明記された範囲における任意の他の明記されたまたは介在する値が本技術内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限値および下限値は、より小さな範囲に独立して含まれてよく、本技術内にも包含され、明記されている範囲において任意の具体的に除外された境界値に入れる。明記された範囲が、境界値の一方または両方を含む場合、それらの含まれている境界値のいずれか一方または両方を除外する範囲も本技術に含まれる。

【0040】

一般に、「置換されている」は、その中に含有される水素原子への1つまたは複数の結合が、非水素または非炭素原子への結合によって置き換えられている、有機基（例えば、アルキル基）を指す。置換されている基は、炭素または水素原子への1つまたは複数の結合が、ヘテロ原子への、二重または三重結合を含めた1つまたは複数の結合によって置き換えられている基も含む。本開示は、例えば、「置換アルキル」が、1つまたは複数のアルケンおよび／またはアルキンを必要に応じて含有する実施形態を含むことが理解される。置換されている基は、別段の指定がない限り、1つまたは複数の置換基で置換されている。一部の実施形態では、置換されている基は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つの置換基で置換されている。置換基の例には：ハロゲン（すなわち、F、Cl、BrおよびI）；ヒドロキシル；アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリーロキシ、アラールオキシ、ヘテロシクリルオキシおよびヘテロシクリルアルコキシ基；アリーロ基；ヘテロアリーロ基；シクロアルキル基；ヘテロシクリル基；カルボニル（オキシ）；カルボキシル；エステル；カルバメート；ウレタン；ウレア；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコシシアミン；アラールコシシアミン；チオール；スルフィド；スルホキシド；スルホン；スルホニル；スルホンアミド；アミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；アミド；ウレア；アミジン；グアニジン；エナミン；イミド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；イミン；ニトロ基；ニトリル（すなわち、CN）などが含まれる。

【0041】

置換環式、置換シクロアルキル、置換アリール、置換複素環式および置換ヘテロアリール基などの置換されている環基は、水素原子への結合が、炭素原子への結合で置き換えられている、環および縮合環系も含む。したがって、置換環式、置換シクロアルキル、置換アリール、置換複素環式および置換ヘテロアリール基は、以下に定義されている置換または無置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基で置換されていてもよい。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「環式環」は、1個または複数のヘテロ原子を必要に応じて含有する、芳香族または非芳香族環を指す。例示的なヘテロ原子には、以下に限定されないが、N、O、SまたはBが含まれる。一部の実施形態では、環式環は、O、NまたはSから選択される1～5個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する。一部の実施形態では、環式環は、O、NまたはSから選択される1～4個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する。一部の実施形態では、環式環は、O、NまたはSから選択される1～3個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する。環式環には、アリール、シクロアルキルおよび複素環式基が含まれる。

【0043】

本明細書で使用される場合、「アリール基」は、ヘテロ原子を含有しない、環式芳香族炭化水素を指す。アリール基には、単環式、二環式および多環式環系が含まれる。したがって、アリール基には、以下に限定されないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニレニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペンタレニル、およびナフチル基が含まれる。一部の実施形態では、アリール基は、基の環部分に、6～14個の炭素、他の場合、6～12個、または6～10個の炭素原子も含有する。語句「アリール基」は、縮合芳香族-脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含有する基を含むが、環員の1つに結合した、アルキルまたはハロ基などの他の基を有するアリール基を含まない。正確に述べると、トリルなどの基は、置換アリール基と呼ばれる。代表的な置換アリール基は、一置換されていても、1回よりも多く置換されていてもよい。例えば、一置換アリール基には、以下に限定されないが、2-、3-、4-、5-または6-置換フェニルまたはナフチル基が含まれ、これらは、上で列挙されているものなどの置換基で置換されていてもよい。

【0044】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル基」は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基などの環式アルキル基を指す。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の炭素環員を有する一方、他の実施形態では、環炭素原子の数は、3～5、3～6または3～7の範囲である。シクロアルキル基は、以下に記載されている、例えば架橋シクロアルキル基などの単環式、二環式および多環式環系、ならびに以下に限定されないが、デカリニルなどの縮合環をさらに含む。一部の実施形態では、多環式シクロアルキル基は、3つの環を有する。置換シクロアルキル基は、上で定義されている、非水素および非炭素基で、1回または複数回、置換されていてもよい。しかし、置換シクロアルキル基は、上で定義した、直鎖または分岐鎖アルキル基で置換されている環も含む。代表的な置換シクロアルキル基は、一置換されていても、または以下に限定されないが、2, 2-, 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-もしくは2, 6-二置換シクロヘキシル基など、1回よりも多く置換されていてもよく、これらは、上で列挙されているものなどの置換基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、1つまたは複数のアルケン結合を有するが、芳香族ではない。

【0045】

本明細書で使用される場合、用語「複素環式基」には、3個またはそれよりも多い環員を含有する芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる）および非芳香族環化合物が含まれ、これらの環員のうちの1つまたは複数は、以下に限定されないが、N、O、SまたはBなどのヘテロ原子である。一部の実施形態では、複素環式基は、3～20個の環員を含む一方

、他のこのような基は、3～6個、3～10個、3～12個または3～15個の環員を有する。複素環式基は、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニル基などの、不飽和、部分不飽和および飽和環系を包含する。語句「複素環式基」には、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルおよびベンゾ[1,3]ジオキサリルなどの縮合芳香族および非芳香族基を含むものを含めた、縮合環種が含まれる。この語句は、以下に限定されないが、キヌクリジニルなどのヘテロ原子を含有する架橋多環式環系も含む。しかし、この語句は、環員の1つに結合した、アルキル、オキソまたはハロ基などの他の基を有する複素環式基を含まない。正確に述べると、これらは「置換複素環式基」と呼ばれる。複素環式基には、以下に限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル（ピロロピリジニル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル（アザベンゾイミダゾリル）、トリアゾロピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジニル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロトリアゾロピリジニルおよびテトラヒドロキノリニル基が含まれる。代表的な置換複素環式基は、一置換されていても、あるいは以下に限定されないが、上で列挙されているものなど、様々な置換基で2-、3-、4-、5-もしくは6-置換されているか、または二置換されている、ピリジニルまたはピペラジニル基など、1回よりも多く置換されていてもよい。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリアル基」は、5個またはそれよりも多い環員を含有する芳香族環化合物を指し、これらの環員のうちの1つまたは複数は、以下に限定されないが、N、O、SまたはBなどのヘテロ原子である。一部の実施形態では、1個または複数のヘテロ原子は、N、OまたはSから選択される。一部の実施形態では、1～4個のヘテロ原子は、N、OまたはSから選択される。一部の実施形態では、1～5個のヘテロ原子は、N、OまたはSから選択される。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基は、5～14個の環員を含む一方、他のこのような基は、5～6個、5～9個、5～10個、6～9個、6～10個または6～14個の環員を有する。例えば、5員のヘテロアリアル基は、5個の環員を有し、6員のヘテロアリアル基は、6個の環員を有し、9員のヘテロアリアル基は、9個の環を有する（以下に限定されないが、ベンゾチオフェンなど）。ヘテロアリアル基には、以下に限定されないが、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル（ピロロピリジニル）、インダゾリル、ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾリル、イミダゾピリジル（アザベンゾイミダゾリル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニルおよびキナゾリニル基などの基が含まれる。語句「ヘテロアリール基」は、インドリルおよび2, 3-ジヒドロインドリルなどの縮合環化合物を含むが、この語句は、アルキル基などの、環員の1つに結合した他の基を有するヘテロアリール基を含まない。正確に述べると、このような置換を有するヘテロアリール基は、「置換ヘテロアリール基」と呼ばれる。代表的な置換ヘテロアリール基は、上で列挙されているものなどの様々な置換基で、1回または複数回、置換されていてよい。アゾリル基は、環の一部として、窒素原子、ならびに窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも1個の他の原子を含有する5員のヘテロアリール基である。アゾリル基には、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ペンタゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾールおよび1, 3, 4-チアジアゾールが含まれる。

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、脂肪族炭化水素ラジカルを指し、これは、線状と分岐状の炭化水素ラジカルの両方を包含する。一部の実施形態では、アルキルは、1～約20個の炭素原子、1～12個の炭素、1～8個の炭素、1～6個の炭素または1～4個の炭素原子を有する。例えば、C₁～₆アルキルは、1～6個の炭素を有する脂肪族炭化水素を指し、これには、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、イソペンチルなどが含まれる。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「ヒドロキシ」は、-OHとして定義される。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、特に本明細書において定義されていない限り、ヒドロキシル基の水素原子を上で定義されているアルキルで置換することによって形成されるラジカルを指す。例えば、C₁～₆アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペンチルオキシ、イソペンチルオキシなどが含まれる。

【0050】

さらに、用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を指す。

【0051】

さらに、用語「アミノ」は、-NH₂として定義され、用語「アルキルアミノ」は、モノまたはジ-アルキル置換アミノを指す。例えば、C₁～₆アルキルアミノには、モノまたはジ-C₁～₆アルキル置換アミノが含まれる。

【0052】

さらに、用語「アルキルチオ」は、-SR*（R*は、アルキルである）として定義され、用語「シアノ」は、-CNとして定義される。

【0053】

当業者は、本技術の化合物は、互変異性、立体配座異性、幾何異性および／または光学異性の現象を示すことがあることを理解する。本明細書および特許請求の範囲内の式の図は、可能な互変異性、立体配座異性、光学異性または幾何異性の形態のうちの1つのみを表し得るので、本技術は、本明細書に記載されている利用性の1つまたは複数を含む化合物の任意の互変異性、立体配座異性、光学異性および／または幾何異性の形態、ならびにこれらの様々な異なる形態の混合物を包含することが理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「異性体」は、化合物の互変異性体、立体配座異性体、光学異性体、

幾何異性体またはそれらの任意の組合せを指す。構造異性体は、本明細書で使用される「異性体」の意味に含まれない。

【0054】

当業者によって容易に理解される通り、幅広い官能基および他の構造が、互変異性を示すことがあり、本明細書に記載されている化合物の互変異性体のすべてが、本技術の範囲内にある。

【0055】

「光学異性体」としても公知の化合物の立体異性体は、特定の立体化学が明示的に示されていない限り、構造のすべてのキラル、ジアステレオマーおよびラセミ形態を含む。したがって、本技術に使用される化合物は、図示から明白な通り、任意のまたはすべてのステレオジェン原子における、富化されたまたは分割済みの光学異性体を含む。ラセミ混合物とジアステレオマー混合物の両方、および個々の光学異性体は、その鏡像異性体またはジアステレオマーパートナーを実質的に含まないように、単離または合成することができ、これらはすべて、本技術の範囲内にある。

【0056】

用語「薬学的に許容される」は、生物学的にも他の様式でも望ましくないことがない物質であることを意味し、例えば、物質は、いかなる望ましくない生物学的効果も引き起こすことなく、またはそれが含有されている組成物の他の構成成分のいずれかと有害に相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物に取り込むことができる。用語「薬学的に許容される」が、医薬用担体または賦形剤を指すために使用される場合、担体または賦形剤は、毒性学および製造試験の必要な基準を満たすこと、または米国食品医薬品局によって用意されている不活性成分のガイドに含まれていることを暗示している。

【0057】

一般に、保護することが可能なある特定の部分（ヒドロキシ、アミン、カルボニルなど）への言及は、本開示の一部の実施形態では、保護された基を含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書において含まれる-OH部分は、Pが保護基である-OPも含む。本明細書において言及される保護基は、当業者によって選択することができ、当分野において記載されている基および戦略、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Greene's protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons (2006); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの後続版に記載されているなどのものを含む。

【0058】

「対象」は、処置、観察または実験の対象物になっている、または将来なる、哺乳動物（ヒトを含む）などの動物を指す。「対象」および「患者」は、特に示さない限り、互換的に使用されてよい。本明細書に記載されている方法は、ヒトの治療および／または獣医学的用途に有用であり得る。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【0059】

用語「治療有効量」および「有効量」は、互換的に使用され、1つまたは複数の用量でこのような処置を必要とする患者（例えば、ヒト）に投与すると、以下に定義されている処置を行うのに十分な化合物の量を指す。治療有効量は、患者、処置される疾患、患者の体重および／もしくは年齢、疾患の重症度、または資格のある処方者もしくは介護者によって決定された投与形式に応じて様々になるう。

【0060】

用語「処置」または「処置すること」は、(i) 疾患の発病を遅延させる、すなわち疾患の臨床症状を発症させない、もしくはその発症を遅延させる、(ii) 疾患を阻害する、すなわち臨床症状の発症を抑止する、および／または (iii) 疾患を緩和する、すな

10

20

30

40

50

わち臨床症状もしくはその重症度の後退を引き起こすという目的のために、本明細書で開示されている化合物を投与することを意味する。

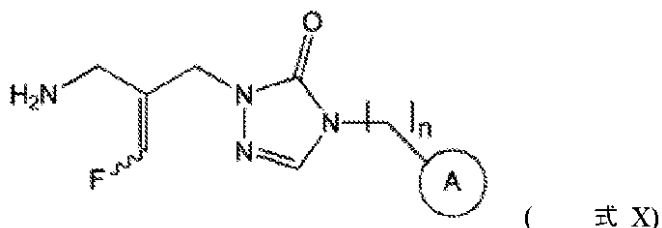
【0061】

特に定義されない限り、本明細書で使用される技術的および科学的用語はすべて、本技術が属する当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または等価な任意の方法および物質も、本技術の実施または試験に使用することができるが、代表的で例示的な方法および物質が、本明細書に記載されている。

【0062】

一態様では、本技術は、式 X の化合物、その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

【化15】



(式中、

n は、1 または 2 であり、

A は、ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N または S から選択される 1～5 個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃ アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

R は、O、N または S から選択される 1～5 個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)を提供する。

【0063】

式 X の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、5～10 員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N または S から選択される 1～5 個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃ アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。式 X の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、5～9 員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N または S から選択される 1～5 個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃ アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。式 X の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、5 員または 6 員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N または S から選択される 1～5 個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃ アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。

【0064】

式 X の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、5 員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、N または S から選択される 1～4 個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃ アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される 1～3 つの置換基で置換されている。一部の実施形態では、5 員のヘテロアリール基は、チアゾール、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾールおよ

びチアジアゾールから選択される。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、アゾリル基であり、前記アゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チアゾリル基であり、前記チアゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チオフェニル基であり、前記チオフェニル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ピロリル基であり、前記ピロリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ピラゾリル基であり、前記ピラゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、イミダゾリル基であり、前記イミダゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、トリアゾリル基であり、前記トリアゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、テトラゾリル基であり、前記テトラゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、フラニル基であり、前記フラニル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、オキサゾリル基であり、前記オキサゾリル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。【0065】

式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、6員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NまたはSから選択される1~3個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。一部の実施形態では、6員のヘテロアリール基は、ピリジン、ピリミジン、ピラジンおよびトリアジンから選択される。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ピリジンであり、前記ピリジンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ピリミジンであり、前記ピリミジンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ピラジンであり、前記ピラジンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的

10

20

30

40

50

に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、トリアジンであり、前記トリアジンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。

【0066】

式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、9員のヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NまたはSから選択される1～5個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。一部の実施形態では、9員のヘテロアリール基は、インドール、アザインドール、イソインドール、アザイソインドール、インダゾール、アザインダゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、アザベンゾチオフェン、ベンゾフラン、アザベンゾフラン、イソベンゾフラン、アザベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、プリンおよびピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから選択される。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、インドールであり、前記インドールは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、インダゾールであり、前記インダゾールは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ベンゾイミダゾールであり、前記ベンゾイミダゾールは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ベンゾチオフェンであり、前記ベンゾチオフェンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ベンゾフランであり、前記ベンゾフランは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。

【0067】

式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはチアゾールであり、前記チオフェン、ベンゾチオフェンまたはチアゾールは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。式Xの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チオフェンまたはベンゾチオフェンであり、前記チオフェンまたはベンゾチオフェンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1～3つの置換基で置換されている。

【0068】

別の態様では、本技術は、式Yの化合物、その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

10

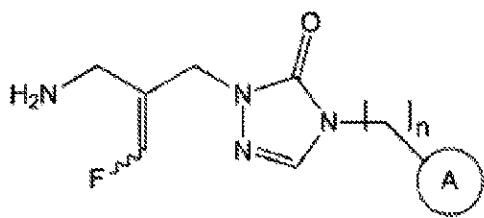
20

30

40

50

【化 16】



(式 Y)

(式中、

n は、1 または 2 であり、

A は、チオフェン、チアゾールおよびベンゾチオフェンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

前記 R は、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロキノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、およびピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、

前記環式環は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、($C_1 \sim 6$ シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される 1~3 つの置換基で必要に応じて置

換されている)

を提供する。

【0069】

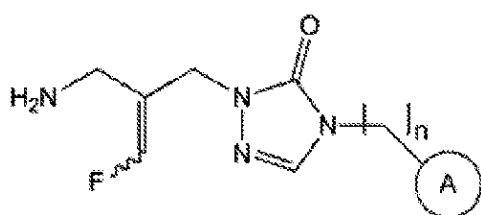
式Yの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チオフエン、ベンゾチオフエンまたはチアゾールであり、前記チオフエン、ベンゾチオフエンまたはチアゾールは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。式Yの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、チオフエンまたはベンゾチオフエンであり、前記チオフエンまたはベンゾチオフエンは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される1~3つの置換基で置換されている。

10

【0070】

別の態様では、本技術は、VAP-1に対して選択的阻害活性を有する化合物、またはその塩、すなわち式1の化合物、その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

【化17】



(式 1)

20

(式中、

nは、1または2であり、

Aは、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

前記ヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲン、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ および $-C \equiv C-R$ からなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

前記Rは、ベンゼン、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、およびピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、

30

40

前記環式環は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、トリフルオロエトキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、アミノ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、モノまたはジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル

50

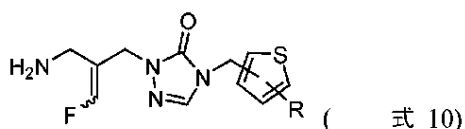
カルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁～6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されている）を提供する。

【0071】

別の態様では、式10の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩：

【化18】

10



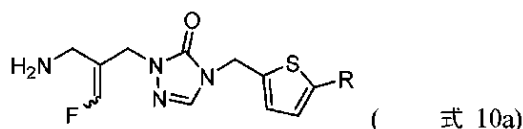
（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。

【0072】

一部の実施形態では、式10の化合物は、式10aの化合物：

20

【化19】



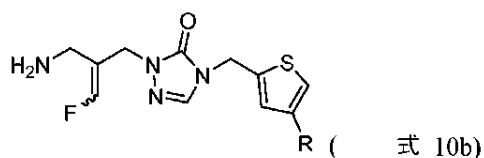
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、式10に関して定義されている通りである）である。

【0073】

一部の実施形態では、式10の化合物は、式10bの化合物：

30

【化20】



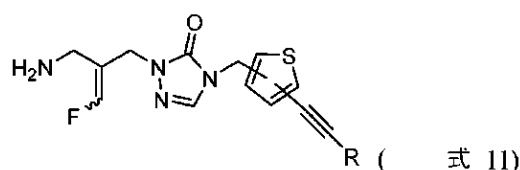
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、式10に関して定義されている通りである）である。

【0074】

別の態様では、式11の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩：

40

【化21】



（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供さ

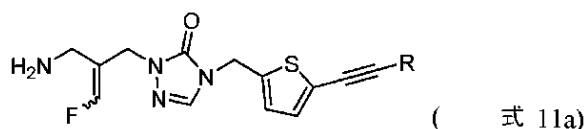
50

れる。

【0075】

一部の実施形態では、式11の化合物は、式11aの化合物：

【化22】

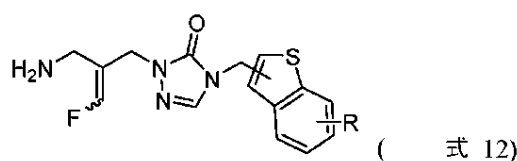


もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、式11に関して定義されている通りである）である。

【0076】

別の態様では、式12の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩：

【化23】

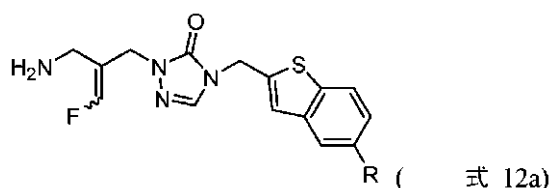


（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。

【0077】

一部の実施形態では、式12の化合物は、式12aの化合物：

【化24】

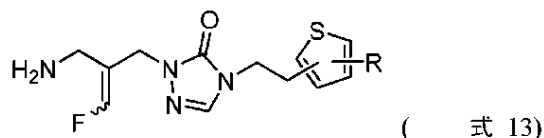


もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、式12に関して定義されている通りである）である。

【0078】

別の態様では、式13の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩：

【化25】



（式中、Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）が本明細書において提供される。

【0079】

一部の実施形態では、式13の化合物は、式13aの化合物：

10

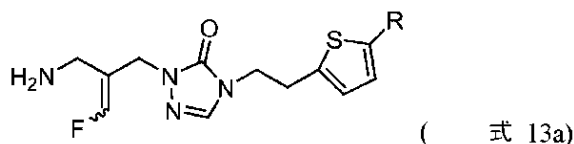
20

30

40

50

【化 26】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩（式中、Rは、式13に関して定義されている通りである）である。

【0080】

本記載において提供される化合物は、VAP-1の阻害剤である。VAP-1阻害は、例えば、最大半数阻害濃度（IC₅₀）を決定することによって測定することができる。VAP-1に関するIC₅₀を決定する方法の1つが、本明細書において提供される。

【0081】

一実施形態では、化合物は、VAP-1の選択的阻害剤である。選択性は、例えば、VAP-1の阻害を、MAO-A（モノアミノオキシダーゼ-A）、MAO-B（モノアミノオキシダーゼ-B）およびDAO（ジアミノオキシダーゼ）などの他のアミノオキシデックス（aminooxidases）の阻害と比較することによって決定することができる。一実施形態では、前記「著しく高い阻害活性」は、in vitroでの酵素分析（in vitroでの酵素アッセイ）試験から得られたVAP-1のIC₅₀が、MAO-AのIC₅₀の少なくとも3000分の1、MAO-BのIC₅₀の少なくとも100分の1、またはDAOのIC₅₀の少なくとも100分の1であることを意味する。代替的な実施形態では、「著しく高い阻害活性」は、in vitroでの酵素分析（in vitroでの酵素アッセイ）試験から得られたVAP-1のIC₅₀が、MAO-AのIC₅₀の少なくとも3000分の1、MAO-BのIC₅₀の少なくとも100分の1、DAOのIC₅₀の少なくとも100分の1であることを意味する。

【0082】

式Xもしくは式Yの化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、nは1である。式Xもしくは式Yの化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、nは2である。

【0083】

本技術による式1の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩では、nは、好ましくは1であり得る。一部の実施形態では、nは2である。

【0084】

式Xもしくは式Yの化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aはチオフェンである。式Xもしくは式Yの化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、ベンゾチオフェンである。

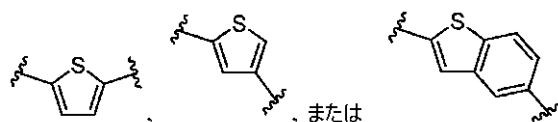
【0085】

本技術による式1の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩では、Aは、好ましくはチオフェンであり得る。一部の実施形態では、Aは、ベンゾチオフェンである。

【0086】

式X、Yもしくは1の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Aは、

【化 27】



10

20

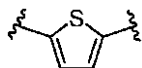
30

40

50

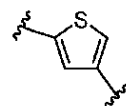
である。式 X、Y もしくは 1 の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、

【化 28】



である。式 X、Y もしくは 1 の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、

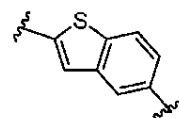
【化 29】



10

である。式 X、Y もしくは 1 の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、A は、

【化 30】



20

である。

【0087】

式 X もしくは式 Y の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、-R で置換されている。式 X もしくは式 Y の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、R は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オンおよびピリド[3,2-b][1,4]オキサジンからなる群から選択される環式環である。式 X もしくは式 Y の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記 R は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび 3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環である。前記環式環は、ハロゲン、C₁~6 アルキルまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニルで置換され得る。

30

【0088】

式 X もしくは式 Y の化合物、またはそれらの異性体、あるいは薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、n は、1 であり、A は、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび 3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフエンであり、前記環式環は、ハロゲン、C₁~6 アルキルもしくはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニルで置換されているか、または薬学的に許容されるその塩である。

40

【0089】

さらに、本発明による式 1 の化合物、またはその薬学的に許容されるその塩では、前記ヘテロアリール基は、-R で、好ましくは置換され得る。好ましくは、前記 R は、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-

50

ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オンおよびピリド[3,2-b][1,4]オキサジンからなる群から選択される環式環であり得る。より好ましくは、前記Rは、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環であり得る。前記環式環は、ハロゲンまたはC₁~6アルキルで置換され得る。

【0090】

本発明の一実施形態では、nが1であり、Aが、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフエンであり、前記環式環がハロゲンまたはC₁~6アルキルで置換されている化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【0091】

式X、Yもしくは1の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、C₁~3アルキルで置換されている。式X、Yもしくは1の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、ハロゲンで置換されている。式X、Yもしくは1の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、-Rで置換されている。式X、Yもしくは1の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、-CH=CH-Rで置換されている。式X、Yもしくは1の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、前記ヘテロアリール基は、-C≡C-Rで置換されている。

【0092】

式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロキノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、またはピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ベンゼンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a

10

20

30

40

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

の化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換3, 4-ジヒドロキノキサリンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換3, 4-ジヒドロ-2H-クロメンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換イミダゾ[4, 5-b]ピリジンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2-オンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジンである。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、置換または無置換ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オンである。

[0093]

式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、無置換である。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、ヒドロキシで置換されている。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、ハロゲンで置換されている。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、シアノで置換されている。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、C₁~₆アルキルで置換されている。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それ

10

20

30

40

50

50

50

[illegible]

50

a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、シクロプロピル-オキサジアゾリルで置換されている。式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、Rは、環式環であり、この環式環は、C₁~₆アルキル-オキサジアゾリルで置換されている。

【0094】

式Xもしくは式Yの化合物、それらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の一部の実施形態では、化合物は、以下の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される：

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,
2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,
2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(4-アミノフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ
-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,
4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,
4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

N-4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-
エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-
4-イルメチル)チオフェン-2-イル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩；

3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩；

4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]-N,N-ジメチルベンズスルホンアミド塩酸塩；

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩；

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩；

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート塩酸塩；

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-5-フルオロベンゾエート塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

10

20

30

40

50

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

- 4 - (5 - [4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - 4 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - 3 - [5 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] フェニルチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [4 - (1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 N - 4 - [5 - (1 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イルアセトアミド塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 5 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - N - t e r t - ブチルピリジン - 3 - スルホンアミド塩酸塩 ;
 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] メチル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;

10

20

30

40

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,
4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]チオフ
ェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
塩酸塩;

10

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

20

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリミジン-5-イルチオフェン
-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

30

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イルメ
チル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-
イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフ
ェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
塩酸塩;

4-[5-(1-アセチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-
チエニル]メチル]-2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-
1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル

50

- 2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]
]メチル-2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル
 -2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1 H-インダゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-
 ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-([1, 3] チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-6-イル)チオフェン-2-
 -イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)チオフェン-2-イル]
]メチル-2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル)チオフェ
 ン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン
 塩酸塩;
 6-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-
 オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-1-
 オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン
 塩酸塩;
 5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオ
 ロ-イソインドール-1-オン塩酸塩;
 5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオ
 ロ-インドリン-2-オン塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-2 (3 H)-オン
 塩酸塩;
 5-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2 H-ピロロ [2,
 3-b] ピリジン-2-オン塩酸塩;
 7-[5-(1-[(2 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
 -1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イルメチル)チオフェン-2-イル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2 H)-オン
 塩酸塩;

10

20

30

40

50

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-1H-キノリン-2-オン;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オン;

7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4H-1,4-ベンゾチアジン-3-オン塩酸塩;

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4-メチル-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン;

7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン;

6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-

10

20

30

40

50

オン塩酸塩；

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩；

10

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-クロロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩；

20

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン；

30

7-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩；

7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩；

40

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩；

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾ

50

ール-3-オン塩酸塩；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[2-(メチルアミノ)キナゾリン-6-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(キノリン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(イソキノリン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エテニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-

10

20

30

40

50

[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

7-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(3-アミノフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(4-メトキシフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(ピリジン-3-イルエチニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-

10

20

30

40

50

(2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) エチニル] -2-チエニル] メチル] -1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-7-イル) エチニル] -2-チエニル] メチル] -1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

7-[2-[5-[1-[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] エチニル] -1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン塩酸塩;

7-[2-[5-[1-[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] エチニル] -4H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オン塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル) エチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル) エチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル} メチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-(プロパン-2-イル) ピリジン-2(1H)-オン;

3-{4-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[6-(モルホリン-4-イル) メチル] ピリジン-3-イル} チオフェン-2-イル) メチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

6-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン;

6-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -3-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン;

6-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

6-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン;

7-[5-({1-[2-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-メチル-1H-ピリド [2, 3-b] [

10

20

30

40

50

1, 4] オキサジン-2 (3H) -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1 - ベンジル-1H - ピラゾール-4 -イル) チオフェン-2 -イル]
メチル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1H - ピラゾール-4 -イル) チオフェン-2 -イル] メチル} - 2,
4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1 - エチル-1H - ピラゾール-4 -イル) チオフェン-2 -イル] メ
チル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

10

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (2 - クロロ-1 - メチル-1H - イミダゾール-5 -イル) チオフェン
- 2 -イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;
4 - [(5' - アセチル-2, 2' - ビチオフェン-5 -イル) メチル] - 2 - [(2E)
) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル] - 2, 4 - ジヒ
ドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1 - メチル-1H - ピラゾール-5 -イル) チオフェン-2 -イル] メ
チル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

20

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1, 3 - ジメチル-1H - ピラゾール-4 -イル) チオフェン-2 -イ
ル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1, 3 - ジメチル-1H - ピラゾール-5 -イル) チオフェン-2 -イ
ル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - ({5 - [1 - (1 - メチルピペリジン-4 -イル) - 1H - ピラゾール-4 -イ
ル] チオフェン-2 -イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (ピリジン-4 -イル) チオフェン-2 -イル] メチル} - 2, 4 - ジヒ
ドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

30

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - ({5 - [1 - (プロパン-2 -イル) - 1H - ピラゾール-5 -イル] チオフェ
ン-2 -イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オ
ン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - ({5 - [1 - メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール-5 -イ
ル] チオフェン-2 -イル} メチル) - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール-3 -オン;

40

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-4 -イル) チオフェン-2 -
イル] メチル} - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - { [5' - (ヒドロキシメチル) - 2, 3' - ビチオフェン-5 -イル] メチル} -
2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]
- 4 - [(4' - メチル-2, 3' - ビチオフェン-5 -イル) メチル] - 2, 4 - ジヒド
ロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 -オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 -エン-1 -イル]

50

－４－ { [５－ (４－アミノフェニル) チオフェン－２－イル] メチル} －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ { [５－ (２－アミノピリミジン－５－イル) チオフェン－２－イル] メチル} －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [４－ (トリフルオロメトキシ) ベンジル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [４－ (ヒドロキシメチル) フェニル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [４－ (ジフルオロメトキシ) フェニル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [４－ (２－ヒドロキシエチル) フェニル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [５－メチル－６－ (モルホリン－４－イル) ピリジン－３－イル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [６－ (ジメチルアミノ) －５－フルオロピリジン－３－イル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [６－ (シクロプロピルメトキシ) ピリジン－３－イル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ { [５－ (ピリダジン－４－イル) チオフェン－２－イル] メチル} －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

４－ [５－ ({ １－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン

ン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル} メチル) チオフェン－２－イル] －Ｎ－メチルベンズアミド；

Ｎ－ { ３－ [５－ ({ １－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル} メチル) チオフェン－２－イル] フェニル} メタンスルホンアミド；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ { [５－ (５，６－ジメトキシピリジン－３－イル) チオフェン－２－イル] メチル} －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ { [５－ (２－エトキシピリミジン－５－イル) チオフェン－２－イル] メチル} －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

４－ { [５－ (４－アセチルフェニル) チオフェン－２－イル] メチル} －２－ [(２

Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル]

－４－ ({ ５－ [３－ (メチルスルホニル) フェニル] チオフェン－２－イル} メチル) －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

３－ [５－ ({ １－ [(２Ｅ) －２－ (アミノメチル) －３－フルオロプロパ－２－エ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N, N-ジメチルベンズアミド;

3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N, N-ジメチルベゼンスルホンアミド;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[6-(プロパン-2-イルオキシ) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-メチルピリジン-2(1H)-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-[2-(メチルスルホニル) エチル] ピリジン-2(1H)-オン;

N-{5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} アセトアミド;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[1-(ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-ベンジルピリジン-2(1H)-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-{ [5-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-{ [5-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-エチルピリジン-2(1H)-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル] -1-シクロプロピルピリジン-2(1H)-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[4-(エチルスルホニル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 -イル} メチル) チオフェン-2-イル] - N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル) フェニル] チオフェン-2-
 -イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({5-[6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-
 -イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{ [4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) チオフェン-3-イル] メチ
 ル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({4-[4-(メチルスルホニル) フェニル] チオフェン-3-イル} メチル)
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({4-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] チオフェン-3-イ
 ル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) チオフェン-3-イル] -8-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2
 (1H)-オン;
 6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) チオフェン-3-イル] -1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2
 (1H)-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({4-[6-(ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] チオフェン-3-イル}
 メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{ [4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-3-イル] メ
 チル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{ [5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1-ベンゾチオフェン-2
 -イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({5-[4-(メチルスルホニル) フェニル] -1-ベンゾチオフェン-2-イ
 ル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-({5-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1-ベンゾチオ
 フェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-
 オン;
 6-[2-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) -1-ベンゾチオフェン-5-イル] -8-メチル-3, 4-ジヒドロ
 キノリン-2(1H)-オン;
 6-[2-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) -1-ベンゾチオフェン-5-イル] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ
 キノリン-2(1H)-オン;
 2- [(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

10

20

30

40

50

- 4 - ({ 5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 1 - ベンゾチオフェン
 - 2 - イル } メチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - ({ 5 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 1 - ベンゾチオフェン - 2
 - イル } メチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { [5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ベンゾチオフェン -
 2 - イル] メチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { 2 - [5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル]
 エチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チオフェン - 2 - イル } エチ
 ル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2
 - イル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 6 - [5 - (2 - { 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2
 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール
 - 4 - イル } エチル) チオフェン - 2 - イル] - 8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン
 - 2 (1 H) - オン ;
 6 - [5 - (2 - { 1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2
 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール
 - 4 - イル } エチル) チオフェン - 2 - イル] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン
 - 2 (1 H) - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イ
 ル } エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (2 - { 5 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イル }
 エチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ; および
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - { 2 - [5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル
] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン。

【 0 0 9 5 】

式 1 の化合物、その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩に関する、好まし
 い化合物は、以下の化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれら
 の塩からなる群から選択される化合物であり得る：

2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 ,
 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - [5 - (4 - アミノフェニル) チオフェン - 2 - イル] メチル - 2 , 4 - ジヒドロ
 - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;
 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル]
 - 4 - (5 - [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 ,
 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩 ;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,
4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

N-4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-
エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-
4-イルメチル)チオフェン-2-イル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩;

3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩;

4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]-N,N-ジメチルベンズスルホンアミド塩酸塩;

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩;

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩;

メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート塩酸塩;

メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2
-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-5-フルオロベンゾエート塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-
ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]チオフェン-2-
イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-
ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2
,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-4-[(3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-3,5-ジメチルフェ
ニルチオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾ
ール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

10

20

30

40

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[(5-4-[5-(プロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
-イル]フェニルチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2,
4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[(5-3-[5-(プロパン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
-イル]フェニルチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2,
4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン
-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩
酸塩;

10

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(1, 2-オキサゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イル
メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

N-4-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-
エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチ
ル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

20

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンア
ミド塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,
4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,
4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

30

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]チオフ
ェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オ
ン塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル
メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[(5-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリミジン-5-イルチオフェン
-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
塩酸塩;

5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル塩酸塩;

10

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イルメ
チル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

20

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフ
ェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オ
ン塩酸塩;

4-[[5-(1-アセチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-
チエニル]メチル]-2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-
1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

30

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル
]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1H-インダゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-
ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,3-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル)チオフェン-2-
イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チオフェン-2-イル
]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)チオフ
ェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オ
ン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン
-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-
-

50

イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩;

5 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩;

5 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン塩酸塩;

5 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 7-フルオロ-イソインドール-1-オン塩酸塩;

5 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 7-フルオロ-インドリン-2-オン塩酸塩;

5 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1, 3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン塩酸塩;

5 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン塩酸塩;

7 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2Z) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 8-メチル-1H-キノリン-2-オン;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン;

10

20

30

40

50

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 8 - フルオロキノリン - 2 (1 H) - オン塩酸塩 ;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

7 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 ;

10

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 4 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 3 - オン塩酸塩 ;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 4 - メチル - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン塩酸塩 ;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 2, 2 - ジメチル - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;

20

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

6 - [5 - (1 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 ;

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 ;

30

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 8 - メチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 ;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 5 - メチル - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン塩酸塩 ;

40

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イルメチル) チオフェン - 2 - イル] - 7 - フルオロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン塩酸塩 ;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - フルオロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン塩酸塩 ;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ - アリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] - 5 - クロロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン塩酸塩 ;

50

6- [5- (1- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩;

6- [5- [[1- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6- [5- [[1- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2, 2-ジメチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

7- [5- (1- [(2Z)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

7- [5- (1- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

6- [5- (1- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

6- [5- [[1- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン;

2- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4- [5- (4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4- [[5- (1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4- [[5- (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4- [[5- (5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4- [[5- (7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4- [[5- (5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4- [5- (3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2- [(2E)-2- (アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4- [5- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

10

20

30

40

50

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(メチルアミノ)キナゾリン-6-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(キノリン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(イソキノリン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エテニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[(E)-2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-3H-オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-メチルイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

7-[(E)-2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(3-アミノフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(4-メトキシフェニル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(ピリジン-3-イルエチニル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-

10

20

30

40

50

ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

10

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

6-[2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩；

20

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

30

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

7-[2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン塩酸塩；

7-[2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-4H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジン-3-オン塩酸塩；

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；および

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン。

[0096]

式1の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるその塩に関すると、より好ましい化合物は、以下の化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される化合物であり得る：

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

－４－（５－〔６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル〕チオフェン－２－イルメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

６－〔５－（１－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イルメチル）チオフェン－２－イル〕－１－メチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン塩酸塩；および

６－〔２－〔５－〔〔１－〔（Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロ－アリル〕－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－４－イル〕メチル〕－２－チエニル〕エチニル〕－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－キノリン－２－オン塩酸塩。

【００９７】

式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物またはそれらの塩は、シスまたはトランス構造の幾何異性体として存在することがある。したがって、特に示さない限り、式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物またはその塩は、シスおよびトランス構造の幾何異性体の両方を含む。

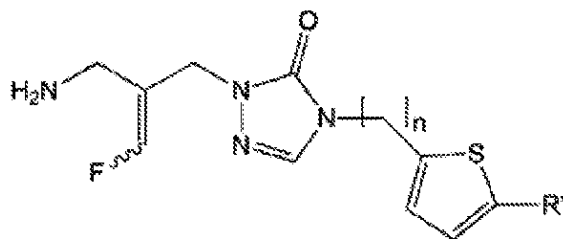
【００９８】

本技術の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用される場合、水または油に可溶性または分散性の、本技術の化合物の塩または双性イオン性形態を表し、これらは、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答を伴わない疾患の処置に好適であり、妥当な利益／リスク比に見合い、かつその所期の使用に有効である。塩は、化合物の最終的な単離および精製の間、またはそれとは別に、例えば、遊離塩基形態の適切な化合物を好適な酸と反応させることによって調製され得る。このような塩には、従来の酸付加塩、例えば、塩酸、臭素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸または硝酸などの無機酸に由来する塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、p－トルエンスルホン酸、シュウ酸またはトリフルオロ酢酸などの有機酸に由来する塩が含まれる。さらに、前記塩は、従来の金属塩タイプ、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムなどの金属に由来する塩を含む。前記酸付加塩または金属塩は、従来の方法に従って調製することができる。

【００９９】

本技術による、式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、またはそれらの塩は、様々な方法によって調製することができる。例えば、Aが必要に応じて置換されているチオフェンである、式1aの化合物、もしくはその異性体、またはそれらの塩は、式2の化合物を式3aの化合物または式3bの化合物と反応させて、式1aaの化合物を得るステップ、および前記式1aaの化合物を脱保護するステップを含む調製プロセスによって調製することができる。

【化３１】



(式 1a)

10

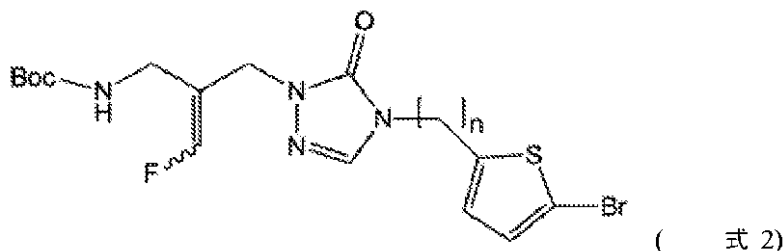
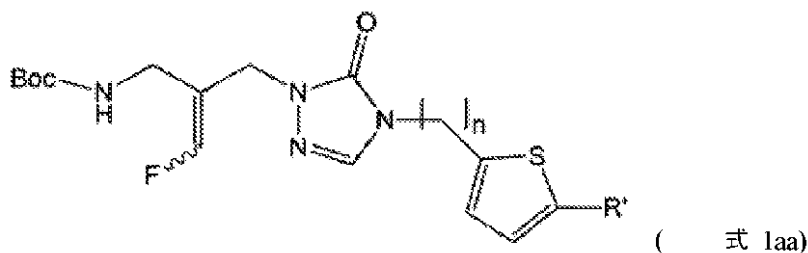
20

30

40

50

【化 3 2】



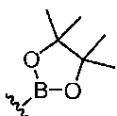
$Z_2 - B - R'$ (式 3 a)

$H C \equiv C R'$ (式 3 b)

【 0 1 0 0 】

前記式 1 a、1 a a、2、3 a および 3 b では、B o c は、アミン保護基（例えば、t e r t -ブトキシカルボニル、9 -フルオレニルメチルオキシカルボニル（F M O C）、ベンジルオキシカルボニル（C B Z）、トリフェニルメチル（トリチル）など）であり、Z は、ヒドロキシもしくは $C_1 \sim 3$ アルコキシであるか、または 2 つの Z は、それらが結合しているホウ素と一緒に、

【化 3 3】



を形成し、 R' は、 $-R$ 、 $-CH=CH-R$ または $-C \equiv C-R$ であり、 R および n は、上で定義されているものと同じである。一部の実施形態では、 R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である。一部の実施形態では、 R は、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、トリアゾロン [1, 5-a] ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロキノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキ

サジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択され、Rは、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アルコキシ、トリフルオロエトキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6アルキル-ピペリジニル、ペラジニル、アセチルペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、シクロプロピル-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている。

【0101】

上記の式2の化合物の、市販の式3aの化合物との反応は、Suzuki反応により行うことができる。前記反応は、パラジウム触媒を使用することによって行うことができる。パラジウム触媒には、二酢酸パラジウム (Pd(OAc)₂)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (Pd₂(dba)₃)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (Pd(PPh₃)₄) またはパラジウムジ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド (PdCl₂(dppf)₂) などが含まれる。パラジウム触媒下で行われる反応では、パラジウム触媒に加えて、リガンドおよび塩基が添加され得る。前記リガンドには、(S)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (BINAP)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dppf) または(トリ-オ-トリル)ホスフィン (P(O-Tol)₃) などが含まれ、前記塩基には、炭酸セシウム (Cs₂CO₃)、炭酸ナトリウム (Na₂CO₃)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、フッ化カリウム (KF)、フッ化セシウム (CsF)、水酸化ナトリウム (NaOH)、ホスホン酸カリウム (K₃PO₄)、ナトリウムtert-ブトキシド (tert-BuONa)、カリウムtert-ブトキシド (tert-BuOK) などの無機塩基が含まれる。反応は、ベンゼンもしくはトルエンなどの非極性有機溶媒、またはジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中で、50℃~150℃、好ましくは80℃~110℃の範囲の温度で行うことができる。例えば反応時間を含めた他の反応条件を、従来のSuzuki反応 (Barbara Czako and Laszlo Kurti, STRATEGIC APPLICATIONS of NAMED REACTIONS in ORGANIC SYNTHESIS, 2005) の場合の反応条件から決定することができる。さらに、式2の化合物と市販の式3bの化合物(すなわち、エチン誘導体)との反応は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム試薬およびヨウ化銅を使用するSonogashiraカップリング反応により行うことができる。カップリング反応は、室温、または加熱温度、例えば、20℃~60℃の範囲の温度で行われてよい。さらに、反応速度および反応収率を改善するため、前記カップリング反応は、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基、およびトリフェニルホスフィンなどのリガンドの存在下で行うことができる。

【0102】

式1aaの化合物の脱保護は、アミン保護基を除去する従来の方法によって行うことが

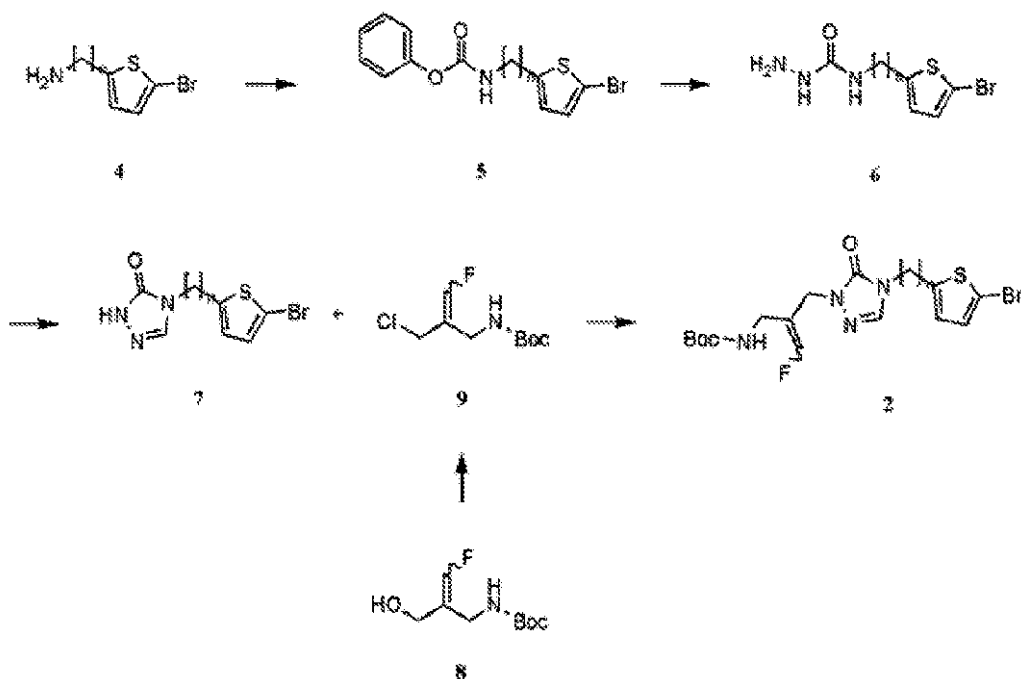
できる。例えば、ジクロロメタンなどの有機溶媒中の前記アミン保護基は、トリフルオロ酢酸などの酸を使用することによって除去することができるか、またはジエチルエーテル、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒に溶解した塩化水素を使用することによって塩酸塩の形態で除去することができる。

【0103】

式2の化合物は、以下の反応スキーム1に従って調製することができる。

反応スキーム1。

【化34】



反応スキーム1では、Bocおよびnは、上で定義されているものと同じである。

【0104】

式4の化合物は、市販されている。式4の化合物は、求核性アシル置換反応により、式5の化合物に変換することができる。前記求核性アシル置換反応は、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどの溶媒中、ピリジンまたはトリエチルアミンなどを使用することによって、0℃～室温で行うことができる (Chunquan Sheng; Xiaoying Che; Wenya Wang; Shengzheng Wang; Yongbing Cao; Zhenyuan Miao; Jianzhong Yao; Wannian Zhang, European Journal of Medicinal Chemistry, 46, 5276-5282, 2011)。

【0105】

式5の化合物は、ヒドラジン分解反応により、式6の化合物に変換することができる。ヒドラジン分解反応は、公知の方法 (例えば、WO 2005/014583 など) により行うことができる。

【0106】

式6の化合物は、環化反応により、式7の化合物に変換することができる。環化反応は、N,N-ジメチルホルムアミド中、酢酸を使用することによって、室温～80℃で行うことができる (Chunquan Sheng; Xiaoying Che; Wenya Wang; Shengzheng Wang; Yongbing Cao; Zhenyuan Miao; Jianzhong Yao; Wannian Zhang, European Journal of Medicinal Chemistry, 46, 5276-5282, 2011)。

【0107】

式7の化合物の、式9の化合物とのカップリング反応は、塩基および溶媒の存在下で行うことができる。前記塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどであり、前記溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン

などの有機溶媒であってよい。さらに、前記反応は、室温～100℃で行うことができる。

【0108】

式9の化合物は、市販の式8の化合物の塩素化反応から得ることができる。前記塩素化反応は、従来の無機塩基および有機溶媒の存在下で行うことができる。

【0109】

本技術によるトリアゾロン誘導体、すなわち式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩は、VAP-1に対する選択的阻害活性を有しており、したがって、VAP-1により媒介される疾患の予防または処置に有用に適用することができる。好ましくは、本技術による式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩は、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）の予防または処置に有用に適用することができる。

10

【0110】

一部の実施形態では、脂質およびリポタンパク質障害（以下に限定されないが、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症およびアテローム性動脈硬化など）の、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態および疾患（以下に限定されないが、肝臓におけるNAFHおよび慢性胆汁鬱滞性状態、腎臓における糸球体硬化症および糖尿病性腎症、眼における黄斑変性および糖尿病性網膜症、ならびに脳におけるアルツハイマー病、または末梢神経系における糖尿病性神経障害などの神経変性疾患など）の、I型またはII型糖尿病、ならびにI型およびII型糖尿病の臨床的合併症（以下に限定されないが、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害または末梢動脈閉塞性疾患（PAOD）など）の、慢性肝内もしくは何らかの形態の肝外胆汁鬱滞性状態の、肝線維症の、急性肝内胆汁鬱滞性状態の、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性もしくは慢性炎症性障害（以下に限定されないが、コレステロール胆石としても公知の胆石症など）の、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態の、炎症性腸疾患の、肥満およびメタボリックシンドローム（脂質代謝異常、糖尿病および異常な程に高い肥満度指数の複合状態）の、細胞内細菌もしくは寄生原虫による持続性感染の、非悪性過剰増殖性障害の、悪性過剰増殖性障害（以下に限定されないが、様々な形態のがん、具体的には、ある特定の形態の乳がん、肝臓がんもしくは結腸がん、または肝細胞癌、結腸腺腫およびポリポシスからなる群から選択される障害など）の、特に結腸腺癌および肝細胞癌の、肝臓脂肪症および関連する症候群の、B型肝炎感染の、C型肝炎感染の、ならびに／またはアルコール誘発性肝硬変もしくは肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滞性および線維性の効果の、慢性肝疾患のもしくは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全もしくは肝機能不全の、急性心筋梗塞の、急性脳卒中の、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化のエンドポイントとして起こる血栓症の、骨関節炎の、関節リウマチの、乾癬の、または脳梗塞の、個々のものまたはそれらの任意の組合せの予防および／または処置のための医薬の調製における、本技術によるアリアルまたはヘテロアリアルトリアゾロン誘導体、すなわち式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用が、本明細書において提供される。

20

30

40

【0111】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および／または医薬組成物は、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、進行性家族性胆汁鬱滞（PFIC）、アルコール誘発性肝硬変および関連胆汁鬱滞、ならびに何らかの形態の肝外胆汁鬱滞性状態、または肝線維症などの慢性肝内状態の予防および／または処置に使用される。

【0112】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、慢性肝内状態および／または何

50

らかの形態の肝外胆汁鬱滞性状態を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、慢性肝内状態は、PBC、PSC、PFICおよびアルコール誘発性肝硬変および関連する胆汁鬱滞から選択される。

【0113】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、肝線維症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0114】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、脂質およびリポタンパク質障害を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、脂質およびリポタンパク質障害は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症およびアテローム性動脈硬化から選択される。

【0115】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態または疾患を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態または疾患は、肝臓におけるNAFLDおよび慢性胆汁鬱滞性状態、腎臓における糸球体硬化症および糖尿病性腎症、眼における黄斑変性および糖尿病性網膜症、ならびに神経変性疾患から選択される。一部のさらなる実施形態では、神経変性疾患は、脳におけるアルツハイマー病、および末梢神経系における糖尿病性神経障害から選択される。

【0116】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、I型またはII型糖尿病、ならびにI型およびII型糖尿病の臨床的合併症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、それを必要とする患者において、I型糖尿病を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、それを必要とする患者において、II型糖尿病を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、それを必要とする患者において、I型およびII型糖尿病の1つまたは複数の臨床的合併症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、I型およびII型糖尿病の臨床的合併症は、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害および末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)、またはそれらの任意の組合せから選択される。

【0117】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、急性肝内胆汁鬱滞性状態を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物

10

20

30

40

50

を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0118】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性または慢性炎症性障害を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性または慢性炎症性障害は、コレステロール胆石としても公知の胆石症である。

【0119】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0120】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、炎症性腸疾患を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0121】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、肥満およびメタボリックシンドロームを処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0122】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、細胞内細菌または寄生原虫による持続性感染を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0123】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、非悪性過剰増殖性障害を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0124】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、悪性過剰増殖性障害を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、悪性過剰増殖性障害は、様々な形態のがん、具体的には、ある特定の形態の乳がん、肝臓がんもしくは結腸がん、または肝細胞癌、結腸腺腫およびポリポシスからなる群から選択される障害から選択される。

【0125】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、結腸腺癌を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0126】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、肝細胞癌を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明

10

20

30

40

50

細書において提供される。

【0127】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、肝臓脂肪症および関連する症候群を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0128】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、B型肝炎感染を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

10

【0129】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、C型肝炎感染を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0130】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、アルコール誘発性肝硬変または肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滞性および線維性効果を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

20

【0131】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、慢性肝疾患のまたは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全または肝機能不全を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0132】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、急性心筋梗塞を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

30

【0133】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、急性脳卒中を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0134】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化のエンドポイントとして起こる血栓症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

40

【0135】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、骨関節炎を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0136】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、関節リウマチを処置する方法で

50

あって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0137】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、乾癬を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0138】

一部の実施形態では、それを必要とする患者において、脳梗塞を処置する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書で開示されている化合物または組成物を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる方法が、本明細書において提供される。

【0139】

したがって、本技術は、血管接着タンパク質-1 (VAP-1) を選択的に阻害するための、有効成分として、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物を含む。一実施形態では、本技術は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFH) を予防または処置するための、有効成分として治療有効量の式1の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、NAFHを予防または処置するための医薬組成物であって、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、これらから本質的になる、またはこれらからなる医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0140】

別の態様では、本技術は、糖尿病性腎症を予防または処置するための医薬組成物であって、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、これらから本質的になる、またはこれらからなる医薬組成物を提供する。

【0141】

別の態様では、本技術は、原発性硬化性胆管炎を予防または処置するための医薬組成物であって、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、これらから本質的になる、またはこれらからなる医薬組成物を提供する。

【0142】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、VAP-1の阻害による処置を受け易い疾患または状態を予防または処置するための1種または複数種の追加の治療と組み合わせられてよい。

【0143】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている組成物は、少なくとも1種の追加の活性剤を含有する。

【0144】

例示的な追加の活性剤には、以下に限定されないが、ACE阻害剤、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害剤、アデノシンA3受容体アゴニスト、アジボネクチン受容体アゴニスト、AKTタンパク質キナーゼ阻害剤、AMP活性化タンパク質キナーゼ (AMPK)、アミリン受容体アゴニスト、アンジオテンシンII AT-1受容体アンタゴニスト、アポトーシスシグナル伝達キナーゼ1阻害剤、オートタキシン阻害剤、生物活性脂質、カ

ルシトニンアゴニスト、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ-3 刺激因子、カテプシン阻害剤、カベオリン1 阻害剤、CCR2 ケモカインアンタゴニスト、CCR3 ケモカインアンタゴニスト、CCR5 ケモカインアンタゴニスト、塩化物チャネル刺激因子、CNR1 阻害剤、サイクリンD1 阻害剤、シトクロムP450 7A1 阻害剤、DGAT1/2 阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV 阻害剤、エンドシアリンモジュレーター、エオタキシンリガンド阻害剤、細胞外マトリックスタンパク質モジュレーター、ファルネソイドX 受容体アゴニスト、脂肪酸シターゼ阻害剤、FGF1 受容体アゴニスト、線維芽細胞増殖因子(FGF-15、FGF-19、FGF-21) リガンド、ガレクチン-3 阻害剤、グルカゴン受容体アゴニスト、グルカゴン様ペプチド1 アゴニスト、Gタンパク質共役型胆汁酸受容体1 アゴニスト、ヘッジホッグ(Hh) モジュレーター、C型肝炎ウイルスNS3 プロテアーゼ阻害剤、肝細胞核内因子4 アルファモジュレーター(HNF4A)、肝細胞増殖因子モジュレーター、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、IL-10 アゴニスト、IL-17 アンタゴニスト、回腸のナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤、インスリン感作物質、インテグリンモジュレーター、インターロイキン-1 (interleukin-1) 受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) 阻害剤、Jak2 チロシンキナーゼ阻害剤、ケトヘキソキナーゼ阻害剤、Klotho ベータ刺激因子、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、肝臓X 受容体、LPL 遺伝子刺激因子、リゾホスファチジン酸-1 受容体アンタゴニスト、リシルオキシダーゼホモログ2 阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP) 阻害剤、MEKK-5 タンパク質キナーゼ阻害剤、膜銅アミノキシダーゼ(VAP-1) 阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ-2 阻害剤、メチルCpG 結合タンパク質2 モジュレーター、マイクロRNA-21 (miR-21) 阻害剤、ミトコンドリア脱共役剤、ミエリン塩基性タンパク質刺激因子、NACHT LRR PYD ドメインタンパク質3 (NLRP3) 阻害剤、NAD 依存性デアセチラーゼサーチュイン刺激因子、NADPH オキシダーゼ阻害剤(NOX)、ニコチン酸受容体1 アゴニスト、P2Y13 プリン受容体刺激因子、PDE3 阻害剤、PDE4 阻害剤、PDE5 阻害剤、PDGF 受容体ベータモジュレーター、ホスホリパーゼC 阻害剤、PPAR アルファアゴニスト、PPAR デルタアゴニスト、PPAR ガンマアゴニスト、PPAR ガンマモジュレーター、プロテアーゼ活性化受容体-2 アンタゴニスト、タンパク質キナーゼモジュレーター、Rho 関連タンパク質キナーゼ阻害剤、ナトリウムグルコーストランスポーター-2 阻害剤、SREBP 転写因子阻害剤、STAT-1 阻害剤、ステアロイルCoA デサチュラーゼ-1 阻害剤、サイトカインシグナル伝達-1 刺激因子の抑制因子、サイトカインシグナル伝達-3 刺激因子の抑制因子、トランスフォーミング増殖因子β(TGF-β)、トランスフォーミング増殖因子β 活性化キナーゼ1(TAK1)、甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト、TLR-4 アンタゴニスト、トランスグルタミナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ受容体モジュレーター、GPCR モジュレーター、核内ホルモン受容体モジュレーター、WNT モジュレーターおよびYAP/TAZ モジュレーターのうちの1 種または複数種が含まれる。JAK 阻害剤の例には、以下に限定されないが、フィルゴトニブおよびトファシチニブが含まれる。アポトーシスシグナルキナーゼ阻害剤の非限定的な例は、セロンセルチブである。

【0145】

式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13 および13a の化合物もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、および少なくとも1 種の追加の活性剤は、任意の順序でまたはさらには同時に投与されてもよい。複数の活性剤が、単一の一体化形態で、または複数の形態で(ほんの例として、単一の丸剤としてまたは2 つの別個の丸剤としてのいずれかで) 提供されてよい。活性剤のうちの一つが複数回用量で与えられてもよいし、または両方が複数回用量として与えられてもよい。同時ではない場合、複数回用量間のタイミングは、0 週間超から4 週間未満まで様々であり得る。加えて、組合せ方法、組成物および製剤は、2 つの作用物質のみの使用に限定されない。

【0146】

本技術の医薬組成物は、希釈剤、崩壊剤、甘味剤、流動促進剤または着香剤などの薬学的に許容される担体を含んでよく、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁液剤、エマルジョン剤もしくはシロップ剤などの経口剤形、または体外使用向けの液体剤、体外使用向けの懸濁液剤、体外使用向けのエマルジョン剤、ゲル剤（軟膏剤など）、吸入剤、スプレー剤、注射剤などの非経口用剤形に製剤化されてよい。前記剤形は、様々な形態、例えば単回投与または複数回投与向けの剤形に製剤化され得る。

【0147】

本技術の医薬組成物は、ラクトース、トウモロコシデンプンなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウムなどの流動促進剤、乳化剤、懸濁化剤、安定化剤および等張剤などを含むことができる。所望の場合、甘味剤および／または着香剤が添加されてよい。例示的な賦形剤には、非限定的に、ポリエチレングリコール（PEG）、水素化ヒマシ油（HCO）、cremophor、炭水化物、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン）、無機塩、抗微生物剤、抗酸化剤、結合剤／充填剤、界面活性剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウム）、タルクなどの流動促進剤、崩壊剤、希釈剤、緩衝剤、酸、塩基、フィルムコート剤、それらの組合せなどが含まれる。

【0148】

具体的な炭水化物賦形剤には、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの単糖；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖；ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖；およびマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、ピラノシルソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールが含まれる。

【0149】

無機塩または緩衝剤には、以下に限定されないが、クエン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムおよびそれらの組合せが含まれる。

【0150】

本開示における使用のために好適な抗酸化剤には、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびそれらの組合せが含まれる。

【0151】

追加的な例示的な賦形剤には、ポリソルベート、例えば、「Tween 20」および「Tween 80」などの界面活性剤、ならびにF68およびF88などのプルロニック（登録商標）（これらのどちらも、BASF、Mount Olive、N. J. から入手可能である）、ソルビタンエステル、脂質（例えば、レシチンなどのリン脂質、ならびに他のホスファチジルコリンおよびホスファチジルエタノールアミン）、脂肪酸および脂肪エステル、コレステロールなどのステロイド、EDTA、亜鉛および他のこのような好適な陽イオンなどのキレート剤が含まれる。

【0152】

さらに、本明細書で開示されている組成物は、1種または複数種の酸または塩基を必要に応じて含んでよい。使用することができる酸の非限定的な例には、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸およびそれらの組合せからなる群から選択される酸が含まれる。好適な塩基の非限定的な例には、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される塩基が含まれる。

【0153】

組成物中の任意の個々の賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性剤構成成分の投薬要件、お

10

20

30

40

50

よび組成物の特定の必要性に応じて様々になるう。

【0154】

しかし、一般に、賦形剤は、組成物中に、賦形剤の約1重量%～約99重量%、好ましくは約5重量%～約98重量%、より好ましくは約15～約95重量%の量で存在する。一般に、本開示の組成物中に存在する賦形剤の量は、以下：少なくとも約2重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、またはさらには95重量%から選択される。

【0155】

本技術の組成物は、吸入、静脈内、腹腔内、皮下、直腸および局所投与経路を含めた、経口によりまたは非経口により投与することができる。したがって、本技術の組成物は、錠剤、カプセル剤、水溶液剤、懸濁液剤などの様々な形態に製剤化することができる。経口投与向け錠剤の場合、ラクトース、トウモロコシデンプンおよび滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムなどの担体を錠剤に慣用的に添加することができる。経口投与向けカプセル剤の場合、ラクトースおよび／または乾燥トウモロコシデンプンを希釈剤として使用することができる。水性懸濁液剤が経口投与に必要な場合、有効成分は、乳化剤および／または懸濁化剤と合わせることができる。所望の場合、ある特定の甘味剤および／または着香剤を水性懸濁液剤に添加することができる。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内投与の場合、有効成分の滅菌溶液を通常、調製し、溶液のpHを、好適に調整および緩衝化すべきである。静脈内投与の場合、調製物を等張性にするため、溶質の全濃度を制御すべきである。本技術の組成物は、薬学的に許容される担体、例えば、7.4のpHレベルを有する生理食塩水を含有する水溶液の形態にあってよい。溶液剤は、局部ボーラス注射により、患者の筋肉内の血流に導入されてよい。

【0156】

前記トリアゾロン誘導体、すなわち式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩は、患者に1日当たり約0.001mg/kg～約100mg/kgの範囲の有効量で投与することができる。これには、0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100mg/kgが含まれる。

【0157】

一般に、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩は、約0.1mg/日～1000mg/日、約30～720mg/日、約60～600mg/日もしくは約100～480mg/日、またはそれよりも多い総1日投薬量の範囲となる。一部の実施形態では、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩は、約1～240mg/日、約30～240mg/日、約30～200mg/日、約30～120mg/日、約1～120mg/日、約50～150mg/日、約60～150mg/日、約60～120mg/日または約60～100mg/日の範囲となり、単回投薬量としてまたは複数回投薬量としてのいずれかで投与される。一部の実施形態では、複数回投薬量は、1日当たり2回、3回または4回の用量を含む。

【0158】

一部の実施形態では、式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の、治療有効量は、少なくとも0.1mg/日、少なくとも0.5mg/日、少なく

10

20

30

40

50

とも1mg/日、少なくとも5mg/日、少なくとも10mg/日、少なくとも20mg/日、少なくとも30mg/日、少なくとも40mg/日、少なくとも50mg/日、少なくとも60mg/日、少なくとも70mg/日、少なくとも80mg/日、少なくとも90mg/日、少なくとも100mg/日、少なくとも110mg/日、少なくとも120mg/日、少なくとも130mg/日、少なくとも140mg/日、少なくとも150mg/日、少なくとも160mg/日、少なくとも170mg/日、少なくとも180mg/日、少なくとも190mg/日、少なくとも200mg/日、少なくとも225mg/日、少なくとも250mg/日、少なくとも275mg/日、少なくとも300mg/日、少なくとも325mg/日、少なくとも350mg/日、少なくとも375mg/日、少なくとも400mg/日、少なくとも425mg/日、少なくとも450mg/日、少なくとも475mg/日、少なくとも500mg/日、少なくとも525mg/日、少なくとも550mg/日、少なくとも575mg/日、少なくとも600mg/日、少なくとも625mg/日、少なくとも650mg/日、少なくとも675mg/日、少なくとも700mg/日、少なくとも725mg/日、少なくとも750mg/日、少なくとも775mg/日、少なくとも800mg/日、少なくとも825mg/日、少なくとも850mg/日、少なくとも875mg/日、少なくとも900mg/日、少なくとも925mg/日、少なくとも950mg/日、少なくとも975mg/日または少なくとも1000mg/日である。

【0159】

当然ながら、投薬量は、患者の年齢、体重、感受性、症状または化合物の有効性に応じて変わり得る。

【0160】

一実施形態では、本技術は、哺乳動物において、血管接着タンパク質（VAP）-1を選択的に阻害する方法であって、哺乳動物に、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、本技術は、非アルコール性肝脂肪症（NAFH）を処置するための方法であって、哺乳動物に、治療有効量の式1の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、それを必要とする対象におけるNAFHを処置するための方法であって、対象に、治療有効量の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を投与するステップを含む、このステップから本質的になる、またはこのステップからなる、方法が本明細書において提供される。哺乳動物には、以下に限定されないが、マウス、げっ歯類、ラット、サル類、ヒト、家畜、イヌ、ネコ、競技用動物およびペットが含まれる。

【0161】

本技術は、哺乳動物において、血管接着タンパク質-1（VAP-1）を選択的に阻害するための医薬の調製における使用のための、上記の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。一実施形態では、本技術は、非アルコール性肝脂肪症（NAFH）を処置または予防するための医薬の調製における使用のための、上記の式X、Y、1、10、10a、10b、11、11a、12、12a、13および13aの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

【0162】

本技術は、実施例および実験例によりさらに詳細に述べる。しかし、以下の実施例および実験例は、例示目的のためだけに提供されており、本技術の範囲を限定することを意図するものではない。

【0163】

本開示を一読すれば、当業者に明白な通り、本明細書において記載および例示されてい

10

20

30

40

50

る個々の実施形態はそれぞれ、本技術の範囲または趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特色と容易に分ける、または合わせることができる、個別の構成成分および特色を有する。列挙されている方法のいずれも、列挙されている事象の順序で、または理論的に可能な任意の他の順序で行うことができる。

【0164】

本明細書において引用されている刊行物および特許はすべて、各個々の刊行物または特許が、あたかも、参照により組み込まれることが具体的にかつ個別に示されているかのごとく、参照により本明細書に組み込まれており、刊行物が引用されている方法および／または物質に関連して方法および／または物質を開示および記載するために参照により本明細書に組み込まれている。いずれの刊行物の引用も、出願日以前のその開示に関するものであり、先行技術が理由で、本技術がこのような刊行物に先行する資格がないということ

10

を認めるものと解釈されるべきではない。さらに、提供されている刊行物の日付は、実際の公開日とは異なることがあり、これは、個別に確認する必要があると得る。

【実施例】

【0165】

以下の実施例において調製した化合物の分析は、以下の通り行った：核磁気共鳴 (NMR) スペクトル分析は、Bruker 400 MHz 分光計および Agilent 600 MHz 分光計を使用して行い、その化学シフトは、ppm で分析した。さらに、示した分子量は、静電スプレーインターフェース (シングル四重極を使用することによって、ESI⁺ (ESI-MS (陽イオン) での m/z の値を示し、これは [M+H]⁺ ピークにより表される) を装備した Agilent 1260 Infinity シリーズの液体クロマトグラフィー／質量選択検出器 (MSD) を使用することによって測定した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (Merck、70～230 メッシュ) で行った。(W.C. Still, J. Org. Chem., 43, 2923, 1978)。以下の実施例に使用した略称は、以下の通りである：「メチル」は「Me」と略し、「エチル」は「Et」と略し、「フェニル」は「Ph」と略し、tert-tert-ブチルオキシカルボニルは、「BOC」と略す。さらに、各実施例における出発物質は、公知の化合物であり、これらは、刊行物に従い合成したか、または Sigma-Aldrich から得た。

20

【0166】

(参照実施例 1) 4-((5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【0167】

ステップ 1：フェニル((5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)カルバメート

【0168】

1.0 g の 5-ブロモチオフェン-2-イルメチルアミンおよび 0.98 mL のピリジンを 10.0 mL の酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、0℃で 0.77 mL のクロロギ酸フェニルをゆっくりと添加し、溶液を室温で 3 時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルを添加し、反応混合物を 1 N 塩酸溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.4 g の表題化合物を黄色固体 (収率：86.1%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.81(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.56(s, 1H)

40

【0169】

ステップ 2：N-((5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)ヒドラジンカルボキサミド

【0170】

ステップ 1 において調製した 1.4 g のフェニル((5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)カルバメートおよび 480.0 mg のヒドラジン水和物を 4.0 mL のテトラヒドロフランおよび 4.0 mL のエタノールに溶解し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで洗浄して、890.0 mg の表題化合物を白色固体 (収率：79.3%) として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆,

50

400MHz) δ 7.34(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.72(s, 1H), 1.24(s, 9H)

【0171】

ステップ3: 4-(5-ブロモチオフエン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0172】

ステップ2において調製した890.0mgのN-(5-ブロモチオフエン-2-イル)メチル)ヒドラジンカルボキサミドおよび1.6gのホルムアミジン酢酸塩を8.9mLの1-プロパノールに溶解し、得られた溶液を室温で30分間攪拌し、次いで、1.3mLの酢酸を添加し、80℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸留水を冷却反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して、742.8mgの表題化合物を白色固体(収率: 80.3%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.53(brs, 1H), 7.33(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.08(d, 2H), 3.76(d, 2H), 2.10-2.02(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.03-1.00(m, 12H)

【0173】

(参照実施例2) 4-(2-(チオフエン-2-イル)エチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0174】

ステップ1: フェニル(2-(チオフエン-2-イル)エチル)カルバメート

【0175】

1.0gの2-チオフエネチルアミンおよび1.4mLのピリジンを15.7mLの酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、0℃で1.1mLのクロロギ酸フェニルをゆっくりと添加し、溶液を室温で3時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルを添加し、反応混合物を1N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.1gの表題化合物を黄色固体(収率: 56.6%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.26(t, 1H), 7.74(d, 2H), 3.94(s, 6H), 3.80(d, 2H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.04(d, 6H)

【0176】

ステップ2: N-(2-(チオフエン-2-イル)エチル)ヒドラジンカルボキサミド

【0177】

ステップ1において調製した1.1gのフェニル(2-(チオフエン-2-イル)エチル)カルバメートおよび432 μ Lのヒドラジン水和物を4.0mLのテトラヒドロフランおよび4.0mLのエタノールに溶解し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで洗浄して、750.0mgの表題化合物を白色固体(収率: 91.0%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.35(t, 1H), 7.80(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0178】

ステップ3: 4-(2-(チオフエン-2-イル)エチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0179】

ステップ2において調製した750.0mgのN-(2-(チオフエン-2-イル)エチル)ヒドラジンカルボキサミドおよび1.7gのホルムアミジン酢酸塩を9.0mLの1-プロパノールに溶解し、得られた溶液を室温で30分間攪拌し、次いで、1.4mLの酢酸を添加し、80℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸留水を冷却反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して、569mgの表題化合物を白色固体(収率: 72.0%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0180】

10

20

30

40

50

(参照実施例 3) *tert*-ブチル (Z) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロア
リル) カルバメート

【0181】

1.0 g の *tert*-ブチル (Z) - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) アリ
ル) カルバメート、1.2 g の塩化 *p*-トルエンスルホニルおよび 0.88 mL のトリエ
チルアミンを 10.0 mL のジクロロメタンに溶解し、溶液を室温で 24 時間攪拌した。
反応混合物にジクロロメタンを添加した。得られた反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製
して、953 mg の表題化合物を白色固体 (収率: 87.4%) として得た。¹H-NMR (10
CDCl₃, 400 MHz) δ 8.27(t, 1H), 7.79(d, 2H), 4.69-4.64(m, 1H), 3.93(s,
6H), 3.63-3.50(m, 2H), 3.42(s, 3H), 1.32(d, 3H)

【0182】

(参照実施例 4) *tert*-ブチル (E) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロア
リル) カルバメート

【0183】

1.0 g の *tert*-ブチル (E) - (3 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) アリ
ル) カルバメート、1.2 g の塩化 *p*-トルエンスルホニルおよび 0.88 mL のトリエ
チルアミンを 10.0 mL のジクロロメタンに溶解し、溶液を室温で 24 時間攪拌した。
反応混合物にジクロロメタンを添加した。得られた反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫
酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製
して、924 mg の表題化合物を白色固体 (収率: 84.8%) として得た。¹H-NMR (20
CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61(s, 1H), 7.51(t, 1H), 7.16(s, 1H), 4.69(s, 2H),
4.65-4.60(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.41(s, 3H), 1.31(d, 3H)

【0184】

(参照実施例 5) *tert*-ブチル (Z) - (2 - ((4 - ((5 - ブロモチオフェン
- 2 - イル) メチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメート

【0185】

参照実施例 1 において調製した 67.1 mg の 4 - ((5 - ブロモチオフェン - 2 - イ
ル) メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 7
6.9 mg の炭酸カリウムを 2.0 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。参
照実施例 3 において調製した 100.0 mg の *tert*-ブチル (Z) - (2 - (クロロ
メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を
100°C で 4 時間攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添
加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下
で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展
開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して、70.0 mg の表題化合物を
白色固体 (収率: 60.5%) として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64(t,
1H), 7.52(dd, 1H), 7.16(t, 1H), 4.65-4.59(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.91(s,
3H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.42(s, 3H), 1.32(d, 3H)

【0186】

(参照実施例 6) *tert*-ブチル (E) - (2 - ((4 - ((5 - ブロモチオフェン
- 2 - イル) メチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾ
ール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメート

【0187】

参照実施例 1 において調製した 16.0 mg の 4 - ((5 - ブロモチオフェン - 2 - イ
ル) メチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 1
5.0 mg の炭酸カリウムを 0.5 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。参

照実施例 4 において調製した 20.0 mg の *tert*-ブチル (E) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を 90 °C で 5 時間撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n - ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1）で精製して、16.0 mg の表題化合物を白色固体（収率：57.7%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.70(d, 1H), 8.46(brs, 1H), 8.40(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.16(d, 1H), 5.13(s, 2H), 4.70-4.62(m, 1H), 3.63-3.51(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.35(d, 3H)

【0188】

（参照実施例 7）*tert*-ブチル (Z) - (3 - フルオロ - 2 - ((5 - オキソ - 4 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) アリル) カルバメート

【0189】

参照実施例 2 において調製した 16.3 mg の 4 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 23.1 mg の炭酸カリウムを 0.6 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。参照実施例 3 において調製した 30.0 mg の *tert*-ブチル (Z) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を 100 °C で 4 時間撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n - ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1）で精製して、11.0 mg の表題化合物を白色固体（収率：55.7%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.64(t, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.16(t, 1H), 4.65-4.59(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.42(s, 3H), 1.32(d, 3H)

【0190】

（参照実施例 8）*tert*-ブチル (E) - (3 - フルオロ - 2 - ((5 - オキソ - 4 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) アリル) カルバメート

【0191】

参照実施例 2 において調製した 16.3 mg の 4 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 23.1 mg の炭酸カリウムを 0.6 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。参照実施例 4 において調製した 30.0 mg の *tert*-ブチル (E) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を 100 °C で 4 時間撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n - ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1）で精製して、19.0 mg の表題化合物を白色固体（収率：17.9%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.70(d, 1H), 8.46(brs, 1H), 8.40(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.16(d, 1H), 5.13(s, 2H), 4.70-4.62(m, 1H), 3.63-3.51(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.35(d, 3H)

【0192】

（参照実施例 9）3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

【0193】

10

20

30

40

50

ステップ1：(E)-4-ブロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)ベンズアミド
【0194】

2.0 gの4-ブロモベンズアミドおよび5.4 gのN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの反応混合物を90℃で15分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、30.0 mLのジエチルエーテルをそれに添加して、固体を得た。得られた固体を濾過し、乾燥して、1.89 gの表題化合物を黄色固体(収率：74.1%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.26(t, 1H), 7.74(d, 2H), 3.94(s, 6H), 3.80(d, 2H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.04(d, 6H)

【0195】

ステップ2：3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

【0196】

ステップ1において調製した1.5 gの(E)-4-ブロモ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)ベンズアミドおよび0.3 mLのヒドラジン水和物を15.0 mLの酢酸に溶解し、得られた溶液を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、30.0 mLのジエチルエーテルをそれに添加した。こうして得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物を、0℃で1時間さらに攪拌して、固体を得た。得られた固体を濾過し、乾燥して、1.57 gの表題化合物を黄色固体(収率：100.0%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.35(t, 1H), 7.80(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0197】

ステップ3：3-(4-ブロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール

【0198】

ステップ2において調製した1.5 gの3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾールを5.0 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、得られた反応混合物を0℃に冷却した。反応混合物に、0.32 gの水素化ナトリウムを添加し、次いで、反応混合物を30分間攪拌した。1.67 gの(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシランをそれに添加し、次いで、反応混合物を0℃で15分間攪拌し、さらに室温で2時間、追加で攪拌した。蒸留水の添加後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、残留物を黄色液体として得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、1.1 gの表題化合物を白色固体(収率：46.4%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0199】

ステップ4：3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール

【0200】

ステップ3において調製した500.0 mgの3-(4-ブロモフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール、720.0 mgのビス(ピナコラト)ジボロンおよび420.0 mgの酢酸カリウムを10.0 mLの1,4-ジオキサンに溶解した。得られた溶液に、103.0 mgのパラジウムジ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdCl₂(dppf))および39.0 mgの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)を添加し、溶液を95℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルを添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、403.0 mgの表

10

20

30

40

50

題化合物を黄色固体（収率：71.2%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0201】

（参照実施例10）3-（3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0202】

ステップ1において、4-ブロモベンズアミドの代わりに2.0gの3-ブロモベンズアミドを使用した以外、参照実施例9と同じ様式で、1.57gの表題化合物を黄色固体（収率：75.0%）として調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

10

【0203】

（参照実施例11）3-（3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0204】

ステップ1：3-ブロモ-N-ヒドロキシベンズイミドアミド

【0205】

5.0gの3-ブロモベンズニトリル、4.77gのヒドロキシルアミン塩酸塩および7.28gの炭酸ナトリウムを60.0mLの80%エタノール溶液に溶解し、得られた溶液を80℃で7時間還流した。得られた反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮し、濃縮した反応混合物に酢酸エチルを添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄した。こうして得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製して、4.98gの表題化合物を黄色液体（収率：84.3%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

20

【0206】

ステップ2：3-（3-ブロモフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0207】

ステップ1において調製した1.0gの3-ブロモ-N-ヒドロキシベンズイミドアミドを3.0mLのオルトギ酸トリエチルに溶解し、得られた溶液を90℃で5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製して、0.52gの表題化合物を白色固体（収率：49.7%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.35(t, 1H), 7.80(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

30

【0208】

ステップ3：3-（3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール

【0209】

ステップ2において調製した500.0mgの3-（3-ブロモフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール、1.13gのビス（ピナコラト）ジボロンおよび650.0mgの酢酸カリウムを10.0mLの1, 4-ジオキサランに溶解し、得られた溶液に、161.0mgのパラジウムジ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロリド（PdCl₂(dppf)）および61.0mgの1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）を添加し、溶液を95℃で一晩撹拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルを添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マ

40

50

グネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製して、325.0mgの表題化合物を黄色固体（収率：53.8%）として得た。¹H-NMR（CDCl₃, 400MHz）δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0210】

（参照実施例12）5-シクロプロピル-3-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール

【0211】

ステップ1：4-ブロモ-N-ヒドロキシベンズイミドアミド

【0212】

5.0gの4-ブロモベンゾニトリル、4.77gのヒドロキシルアミン塩酸塩および7.28gの炭酸ナトリウムを60.0mLの80%エタノール溶液に溶解し、得られた溶液を80℃で7時間還流した。得られた反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮し、濃縮した反応混合物に酢酸エチルを添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄した。こうして得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製して、5.06gの表題化合物を黄色液体（収率：85.6%）として得た。¹H-NMR（CDCl₃, 400MHz）δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0213】

ステップ2：3-（4-ブロモフェニル）-5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール

【0214】

ステップ1において調製した1.0gの4-ブロモ-N-ヒドロキシベンズイミドアミドを10.0mLのジクロロメタンに溶解し、得られた溶液に、1.65mLのトリエチルアミンおよび0.71mLの塩化シクロプロパンカルボニルを添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンに溶解し、次いで再濃縮して、残留物を得た。残留物を10.0mLのトルエンに溶解し、得られた溶液を100℃で18時間攪拌した。こうして得られた反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下で濃縮し、ジクロロメタンをそれに添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄した。こうして得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製して、818.0mgの表題化合物を黄色液体（収率：66.4%）として得た。¹H-NMR（CDCl₃, 400MHz）δ 8.35(t, 1H), 7.80(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0215】

ステップ3：5-シクロプロピル-3-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール

【0216】

ステップ2において調製した500.0mgの3-（4-ブロモフェニル）-5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール、1.13gのビス（ピナコラト）ジボロンおよび650.0mgの酢酸カリウムを10.0mLの1,4-ジオキサンに溶解し、得られた溶液に、161.0mgのパラジウムジ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロリド（PdCl₂（dppf））および61.0mgの1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）を添加し、溶液を95℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルを添加し、反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た

10

20

30

40

50

。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製して、403.0mgの表題化合物を黄色固体（収率：68.4%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0217】

（参照実施例13）5-シクロプロピル-3-（3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール

【0218】

ステップ1において、4-ブロモベンゾニトリルの代わりに5.0gの3-ブロモベンゾニトリルを使用した以外、参照実施例12と同じ様式で、307.0mgの表題化合物を黄色固体（収率：70.2%）として調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0219】

（参照実施例14）5-イソプロピル-3-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール

【0220】

ステップ2において、塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに0.82mLの塩化イソブチリルを使用した以外、参照実施例12と同じ様式で、486.0mgの表題化合物を白色固体（収率：75.0%）として調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0221】

（参照実施例15）5-イソプロピル-3-（3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール

【0222】

ステップ1において、4-ブロモベンゾニトリルの代わりに5.0gの3-ブロモベンゾニトリルを使用し、ステップ2において、塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに0.82mLの塩化イソブチリルを使用した以外、参照実施例12と同じ様式で、325.0mgの表題化合物を黄色固体（収率：69.5%）として調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.14(d, 1H), 6.97(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.83(d, 2H), 2.15-2.10(m, 1H), 1.06(d, 6H)

【0223】

（参照実施例16）4-（（4-ブロモチオフエン-2-イル）メチル）-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0224】

ステップ1：フェニル（（4-ブロモチオフエン-2-イル）メチル）カルバメート

【0225】

1.0gの4-ブロモチオフエン-2-イルメチルアミンおよび0.98mLのピリジンを10.0mLの酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、0℃で0.77mLのクロロギ酸フェニルをゆっくりと添加し、溶液を室温で3時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルを添加し、反応混合物を1N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.5gの表題化合物を淡黄色固体（収率：92.2%）として得た。

【0226】

ステップ2：N-（（4-ブロモチオフエン-2-イル）メチル）ヒドラジンカルボキサミド

【0227】

ステップ1において調製した1.5gのフェニル（（4-ブロモチオフエン-2-イル

10

20

30

40

50

メチル)カルバメートおよび514.3mgのヒドラジン水和物を4.0mLのテトラヒドロフランおよび4.0mLのエタノールに溶解し、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで洗浄して、1100mgの表題化合物を白色固体(収率:91.6%)として得た。

【0228】

ステップ3:4-(4-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0229】

ステップ2において調製した1100mgのN-(4-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)ヒドラジンカルボキサミドおよび2.0gのホルムアミジン酢酸塩を11.0mLの1-プロパノールに溶解し、得られた溶液を室温で30分間撹拌し、次いで、1.6mLの酢酸を添加し、80℃で8時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸留水を冷却反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を一晩撹拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して、846mgの表題化合物を淡黄色固体(収率:73.9%)として得た。

【0230】

(参照実施例17)tert-ブチル(E)-(2-(4-(4-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

【0231】

参照実施例16において調製した846mgの4-(4-ブロモチオフェン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび793mgの炭酸カリウムを8.0mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。参照実施例4において調製した1058mgのtert-ブチル(E)-(2-(クロロメチル)-3-フルオロアリル)カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を90℃で6時間撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、745mgの表題化合物を白色固体(収率:51.2%)として得た。MS(ESI)m/z=348.1(M+H)⁺

【0232】

(参照実施例18)4-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0233】

ステップ1:フェニル(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)カルバメート

【0234】

1.0gの(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチルアミンおよび0.67mLのピリジンを10.0mLの酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、0℃で711mgのクロロギ酸フェニルをゆっくりと添加し、溶液を室温で5時間撹拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルを添加し、反応混合物を1N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.9gの表題化合物を白色固体(収率:60.2%)として得た。

【0235】

ステップ2:N-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)ヒドラジンカルボキサミド

【0236】

ステップ1において調製した0.9gのフェニル(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)カルバメートおよび248mgのヒドラジン水和物を2.0mLのテトラヒドロフランおよび2.0mLのエタノールに溶解し、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで洗浄して、7

10

20

30

40

50

25.0 mgの表題化合物を白色固体（収率：97.4%）として得た。

【0237】

ステップ3：4-（（5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0238】

ステップ2において調製した725.0 mgのN-（（5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）ヒドラジンカルボキサミドおよび1.0 gのホルムアミジン酢酸塩を5.0 mLの1-プロパノールに溶解し、得られた溶液を室温で30分間攪拌し、次いで、0.7 mLの酢酸を添加し、80℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸留水を冷却反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して、511 mgの表題化合物を白色固体（収率：68.4%）として得た。

10

【0239】

（参照実施例19）tert-ブチル（E）-（2-（（4-（（5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）メチル）-3-フルオロアリル）カルバメート

【0240】

参照実施例18において調製した511 mgの4-（（5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オンおよび456 mgの炭酸カリウムを5.0 mLのN, N-ジメチルホルムアミドに溶解した。参照実施例4において調製した442.9 mgのtert-ブチル（E）-（2-（クロロメチル）-3-フルオロアリル）カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を90℃で5時間攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル=2／1）で精製して、403 mgの表題化合物を白色固体（収率：49.1%）として得た。MS（ESI）m/z=398.1（M+H）+

20

【0241】

（参照実施例20）4-（2-（5-ブロモチオフェン-2-イル）エチル）-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

30

【0242】

ステップ1：フェニル（2-（5-ブロモチオフェン-2-イル）エチル）カルバメート

【0243】

1.0 gの2-（5-ブロモチオフェン-2-イル）エタン-1-アミンおよび1.4 mLの酢酸エチルを13.0 mLの酢酸エチルに溶解した。得られた溶液に、0℃で835 mgのクロロギ酸フェニルをゆっくりと添加し、溶液を室温で6時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルを添加し、反応混合物を1N塩酸溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、986 mgの表題化合物を黄色固体（収率：62.5%）として得た。

40

【0244】

ステップ2：N-（2-（5-ブロモチオフェン-2-イル）エチル）ヒドラジンカルボキサミド

【0245】

ステップ1において調製した986 mgのフェニル（2-（5-ブロモチオフェン-2-イル）エチル）カルバメートおよび182 mgのヒドラジン水和物を4.0 mLのテトラヒドロフランおよび4.0 mLのエタノールに溶解し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで洗浄して、790 mgの表題化合物をオフホワイト色の固体（収率：98.7%）として得た。

【0246】

50

ステップ 3: 4 - (2 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0247】

ステップ 2 において調製した 790 mg の N - (2 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) エチル) ヒドラジンカルボキサミドおよび 1.2 g のホルムアミジン酢酸塩を 8.0 mL の 1 - プロパノールに溶解し、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次いで、0.8 mL の酢酸を添加し、80 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、蒸留水を冷却反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して、420 mg の表題化合物を淡黄色固体 (収率: 51.2%) として得た。

【0248】

(参照実施例 21) tert - ブチル (E) - (2 - ((4 - (2 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) エチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメート

【0249】

参照実施例 20 において調製した 420 mg の 4 - (2 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) エチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 423 mg の炭酸カリウムを 4.0 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。参照実施例 4 において調製した 342 mg の tert - ブチル (E) - (2 - (クロロメチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを得られた溶液に添加し、次いで、溶液を 100 °C で 6 時間攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製して、406 mg の表題化合物を白色固体 (収率: 57.5%) として得た。MS (ESI) m/z = 362.2 (M + H) +

【0250】

(実施例 1) 2 - [(2Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0251】

参照実施例 5 において調製した 30.0 mg の tert - ブチル (Z) - (2 - ((4 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを 0.9 mL のジクロロメタンに溶解した。0.3 mL のトリフルオロ酢酸を溶液に添加し、溶液を室温で 4 時間攪拌した。こうして得られた反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンを添加し、濃縮した反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) で精製して、27.0 mg の表題化合物を白色固体 (収率: 85.9%) として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39(s, 1H), 6.95(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.69(d, 1H), 4.88(s, 2H), 4.64(s, 2H), 3.13(s, 2H)

【0252】

(実施例 2) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - [(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン塩酸塩

【0253】

参照実施例 6 において調製した 16.0 mg の tert - ブチル (E) - (2 - ((4 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートを使用した以外、実施例 1 と同じ様式で 12.0 mg の表題化合物 (収率: 86.1%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.

10

20

30

40

50

00(d, 1H), 6.97(d, 1H), 5.00(s, 2H), 4.46(d, 2H), 3.67(d, 2H)

【0254】

(実施例3) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-アミノフェニル)チオフエン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0255】

ステップ1: tert-ブチル(Z)-2-(4-(5-(4-アセトアミドフェニル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

【0256】

参照実施例5において調製した50.0mgのtert-ブチル(Z)-2-(4-(5-(4-アセトアミドフェニル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートおよび31.0mgの4-アセトアミドフェニルボロン酸を1.0mLの1, 4-ジオキサンに添加した。得られた溶液に、0.4mLの1M炭酸カリウムおよび2.5mgのパラジウムジ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdCl₂(dppf))を添加し、次いで、溶液を95℃で一晩撹拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製して、35.0mgの表題化合物を黄色液体(収率:62.3%)として得た。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.24-7.06(m, 3H), 6.96(d, 2H), 5.05(s, 2H), 3.58(d, 2H), 3.36(d, 2H)

【0257】

ステップ2: 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-アミノフェニル)チオフエン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0258】

ステップ1において調製した35.0mgのtert-ブチル(Z)-2-(4-(5-(4-アセトアミドフェニル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートを1.0mLの1, 4-ジオキサンおよび0.5mLのメタノールに溶解し、0.14mLの4MジオキサンHCl溶液をそれに添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、乾燥して、12.0mgの表題化合物を白色固体(収率:39.5%)として得た。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.24-7.06(m, 3H), 6.96(d, 2H), 5.05(s, 2H), 3.58(d, 2H), 3.36(d, 2H)

【0259】

(実施例4) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-[5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフエン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0260】

ステップ1: tert-ブチル(E)-2-(4-(5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

【0261】

参照実施例6において調製した30.0mgのtert-ブチル(E)-2-(4-(5-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

トおよび 14.4 mg の (3- (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸を 0.8 mL の 1, 4-ジオキサンに溶解した。得られた溶液に、0.3 mL の 1 M 炭酸カリウムおよび 1.5 mg のパラジウムジ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロリド (PdCl₂ (dppf)) を添加し、溶液を 100 °C で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製して、12.0 mg の表題化合物を黄色液体 (収率: 83.1%) として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.71 (brs, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.09-4.00 (m, 4H), 3.74 (d, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.27 (t, 6H), 1.01 (d, 6H)

10

【0262】

ステップ 2: 2- [(2E)-2- (アミノメチル) -3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- (5- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] チオフェン-2-イルメチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0263】

ステップ 1 において調製した 12.0 mg の tert-ブチル (E)- (2- ((5- (3- (ジメチルアミノ) フェニル) チオフェン-2-イル) メチル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) -3-フルオロアрил) カルバメートを 2.0 mL のジクロロメタンに溶解し、0.1 mL の 4 M ジオキサン HCl 溶液をそれに添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、こうして得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮して、5.1 mg の表題化合物を黄色固体 (収率: 48.0%) として得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.34 (s, 6H)

20

【0264】

(実施例 5) 2- [(2E)-2- (アミノメチル) -3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- (5- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] チオフェン-2-イルメチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

30

【0265】

ステップ 1 において、(3- (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸の代わりに 21.5 mg の (4- (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、3.4 mg の表題化合物 (収率: 38.7%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.69 (s, 2H)

【0266】

(実施例 6) 2- [(2E)-2- (アミノメチル) -3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4- (5- [3- (ジメチルアミノ) -4-フルオロフェニル] チオフェン-2-イルメチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

40

【0267】

ステップ 1 において、(3- (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸の代わりに 16.0 mg の (3- (ジメチルアミノ) -4-フルオロフェニル) ボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、3.1 mg の表題化合物 (収率: 39.0%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.69 (s, 2H)

【0268】

50

(実施例 7) N-4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩

【0269】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 18.7 mg の(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、7.1 mg の表題化合物(収率: 78.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.96(d, 2H), 7.90(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.25(s, 4H), 1.76(s, 4H)

10

【0270】

(実施例 8) 3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0271】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 25.9 mg のN-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、10.5 mg の表題化合物(収率: 63.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.02(d, 2H), 7.87(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.68(d, 2H), 2.56(s, 3H)

20

【0272】

(実施例 9) 4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0273】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 20.0 mg のN,N-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、5.8 mg の表題化合物(収率: 55.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.83(dd, 4H), 7.49(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.11(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.69(s, 2H), 2.72(s, 6H)

30

【0274】

(実施例 10) メチル 4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩

【0275】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 15.7 mg の(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、3.2 mg の表題化合物(収率: 40.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.09(d, 2H), 6.80(d, 2H), 5.04(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H)

40

【0276】

(実施例 11) メチル 3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]ベンゾエート塩酸塩

【0277】

50

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに15.7 mgのメチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエートを使用した以外、実施例4と同じ様式で、10.2 mgの表題化合物(収率:71.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.22(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.69(s, 2H) 【0278】

(実施例12)メチル4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート塩酸塩

10

【0279】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに17.3 mgの(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、9.0 mgの表題化合物(収率:67.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.01(s, 2H), 7.96(t, 1H), 7.54-7.47(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.69(s, 2H) 【0280】

(実施例13)メチル3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-5-フルオロベンゾエート塩酸塩

20

【0281】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに17.3 mgの(3-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.0 mgの表題化合物(収率:42.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.06(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.67(dd, 2H), 7.46(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.16(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(d, 2H), 3.98(s, 3H), 3.71(d, 2H) 【0282】

30

(実施例14)2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)チオフエン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0283】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに13.8 mgの(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、12.1 mgの表題化合物(収率:64.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.69(d, 2H) 【0284】

40

(実施例15)2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0285】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに18.1 mgの(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.3 mgの表題化合物(収率:35.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.13-7.04(m, 4H), 6.80(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.69(s, 2H)

50

【0286】

(実施例16) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0287】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに15.9mgの(3,4-ジメトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、10.4mgの表題化合物(収率:64.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.20-7.15(m, 4H), 6.98(d, 1H) 5.06(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.88(d, 6H), 3.70(s, 2H)

10

【0288】

(実施例17) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0289】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに18.5mgの(3,4,5-トリメトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.7mgの表題化合物(収率:59.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.26(d, 4H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.86(s, 2H), 5.07(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.89(s, 6H), 3.79(s, 3H), 3.69(d, 2H)

20

【0290】

(実施例18) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-[(5-4-[(3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-3,5-ジメチルフェニルチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0291】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに27.6mgの(4-(3,5-ジメトキシベンジル)オキシ)-3,5-ジメチルフェニルボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、13.1mgの表題化合物(収率:57.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.28(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.11(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.80(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.80(s, 6H), 3.69(s, 2H), 2.30(s, 6H)

30

【0292】

(実施例19) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-(5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0293】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに17.1mgの(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、12.7mgの表題化合物(収率:61.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.16(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.11(s, 1H), 6.98(d, 2H), 5.06(s, 2H), 4.50(s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.45(s, 3H)

40

【0294】

(実施例20) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-(5-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0295】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに16.6mgの(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ボロン酸を使用した以外、実施例4

50

と同じ様式で、2.2 mgの表題化合物（収率：28.9%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.39-7.32(m, 3H), 7.15(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.67(s, 6H), 2.24(s, 4H)

【0296】

（実施例21）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0297】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.0 mgの1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.7 mgの表題化合物（収率：63.0%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.66(dd, 4H), 7.28(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.15(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.96(t, 2H), 3.69(s, 2H), 2.63(t, 2H), 2.21(t, 2H)

【0298】

（実施例22）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0299】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに33.9 mgのtert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.0 mgの表題化合物（収率：28.3%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.16(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 5.03(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.47(s, 4H), 3.39(s, 4H)

【0300】

（実施例23）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(ピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0301】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに33.9 mgのtert-ブチル4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.3 mgの表題化合物（収率：44.9%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.32-7.12(m, 5H), 7.10(d, 1H), 7.01(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.49(s, 4H), 3.34(s, 4H)

【0302】

（実施例24）4-(5-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0303】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに28.8 mgの1-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.0 mgの表題化合物（収率：48.2%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.78(d, 2H), 7.61(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(d, 2H), 4.01(d, 4H),

3.69(d, 4H), 3.61(t, 2H)

【0304】

(実施例25) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0305】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.1mgの4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.0mgの表題化合物(収率:28.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.24(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.49(d, 2H), 4.06(d, 2H), 3.68(s, 2H), 3.57(t, 2H), 2.81(m, 1H), 1.80(s, 4H)

【0306】

(実施例26) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0307】

ステップ1: tert-ブチル(Z)-(3-フルオロ-2-((4-((5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)アрил)カルバメート

【0308】

参照実施例5において調製した30.0mgのtert-ブチル(Z)-(2-((4-((5-ブromoチオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアрил)カルバメートおよび27.7mgのモルホリン(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールを0.8mLの1,4-ジオキサソランに溶解した。得られた溶液に、0.3mLの1M炭酸カリウムおよび1.5mgのパラジウムジ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdC₂(dppf))を添加し、次いで、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、15.7mgの表題化合物を黄色液体(収率:83.1%)として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 11.71(brs, 1H), 7.42(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.09-4.00(m, 4H), 3.74(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.27(t, 6H), 1.01(d, 6H)

【0309】

ステップ2: 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0310】

ステップ1において調製した15.7mgのtert-ブチル(Z)-(3-フルオロ-2-((4-((5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)アрил)カルバメートを2.0mLのジクロロメタンに溶解し、0

10

20

30

40

50

． 1 mL の 4 M ジオキサン HCl 溶液を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、こうして得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮して、6.3 mg の表題化合物を黄色物質（収率：45.3%）として得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.72(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.39(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.07(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.76(s, 6H), 3.57(s, 2H), 3.50(s, 2H)

【0311】

（実施例 27）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

【0312】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 27.7 mg のモルホリン(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、7.1 mg の表題化合物（収率：47.1%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.75(s, 6H), 3.67(s, 2H), 3.50(s, 2H)

【0313】

（実施例 28）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

20

【0314】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 29.4 mg の 1-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、2.2 mg の表題化合物（収率：31.3%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.22(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.76(s, 4H), 3.67(s, 2H)

30

【0315】

（実施例 29）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0316】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 30.8 mg の 4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)モルホリンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、6.8 mg の表題化合物（収率：55.2%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.02(s, 1H), 7.88(d, 2H), 7.80(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.15(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.73(s, 4H), 3.70(d, 2H), 3.01(s, 4H)

40

【0317】

（実施例 30）2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0318】

ステップ 1: tert-ブチル(Z)-(3-フルオロ-2-((5-オキソ-4-(5-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,

50

4-トリアゾール-3-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)アリル)カルバメート
【0319】

参照実施例5において調製した30.0mgのtert-ブチル(Z)-(2-((4-((5-プロモチオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートおよび参照実施例9において調製した35.0mgの3-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾールを0.8mLの1,4-ジオキサンに溶解した。得られた溶液に、0.3mLの1M炭酸カリウムおよび1.5mgのパラジウムジ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdCl₂(dppf))を添加し、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、13.4mgの表題化合物を黄色液体(収率:26.8%)として得た。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 11.71(brs, 1H), 7.42(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.09-4.00(m, 4H), 3.74(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.27(t, 6H), 1.01(d, 6H)

【0320】

ステップ2: 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0321】

ステップ1において調製した9.3mgのtert-ブチル(Z)-(3-フルオロ-2-((5-オキソ-4-((5-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)アリル)カルバメートを1.0mLのジクロロメタンに溶解し、0.1mLのトリフルオロ酢酸をそれに添加した。溶液を室温で4時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、こうして得られた溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、5.1mgの表題化合物を黄色液体(収率:85.7%)として得た。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 8.04(d, 2H), 7.98(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.04(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.51(s, 2H)

【0322】

(実施例31) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0323】

ステップ1: tert-ブチル(E)-(3-フルオロ-2-((5-オキソ-4-((5-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)アリル)カルバメート

【0324】

参照実施例 6 において調製した 30.0 mg の *tert*-ブチル (E) - (2 - ((4 - ((5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロアリル) カルバメートおよび参照実施例 9 において調製した 35.0 mg の 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾールを 0.8 mL の 1, 4 - ジオキサンに溶解した。得られた溶液に、0.3 mL の 1 M 炭酸カリウムおよび 1.5 mg のパラジウムジ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロリド (PdCl₂ (dppf)) を添加し、溶液を 100 °C で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1) で精製して、30.0 mg の表題化合物を黄色液体 (収率: 70.1 %) として得た。

【0325】

ステップ 2: 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - (5 - [4 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0326】

ステップ 1 において調製した 30 mg の *tert*-ブチル (E) - (3 - フルオロ - 2 - ((5 - オキソ - 4 - ((5 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) アリル) カルバメートを 1.0 mL のジクロロメタンに溶解し、0.1 mL のトリフルオロ酢酸をそれに添加した。溶液を室温で 4 時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、こうして得られた溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) で精製して、2.0 mg の表題化合物を黄色液体 (収率: 10.3 %) として得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.41(s, 1H), 8.04(d, 2H), 7.99(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(s, 2H)

【0327】

(実施例 32) 2 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0328】

ステップ 1 において、参照実施例 9 において調製した化合物の代わりに参照実施例 10 において調製した 35.0 mg の 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾールを使用した以外、実施例 30 と同じ様式で、10.0 mg の表題化合物 (収率: 62.2 %) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.43(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.51(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.02(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.49(d, 2H)

【0329】

(実施例 33) 2 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - (5 - [3 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェ

ニル] チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0330】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに参照実施例10において調製した35.0mgの3-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾールを使用した以外、実施例31と同じ様式で、4.1mgの表題化合物(収率: 38.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.45(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.52(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(s, 2H)

10

【0331】

(実施例34) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0332】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに参照実施例11において調製した23.7mgの3-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾールを使用した以外、実施例31と同じ様式で、15.4mgの表題化合物(収率: 63.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00-7.96(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H)

20

【0333】

(実施例35) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0334】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに参照実施例12において調製した23.7mgの5-シクロプロピル-3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.9mgの表題化合物(収率: 42.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.03-7.99(m, 3H), 7.74(d, 2H), 7.41(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.33(s, 1H), 1.32-1.26(m, 4H)

30

【0335】

(実施例36) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

40

【0336】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに参照実施例13において調製した27.7mgの5-シクロプロピル-3-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.5mgの表題化合物(収率: 47.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.21(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.54(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H)

50

【0337】

(実施例37) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-[(5-4-[5-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニルチオフエン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0338】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに参照実施例14において調製した27.4mgの5-イソプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、9.2mgの表題化合物(収率:55.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.07(d, 2H), 7.99(s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.41(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.35(s, 1H)

【0339】

(実施例38) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-[(5-3-[5-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニルチオフエン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0340】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに参照実施例15において調製した27.4mgの5-イソプロピル-3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.2mgの表題化合物(収率:30.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.25(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.39(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.35(s, 1H)

【0341】

(実施例39) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-(5-[4-(1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0342】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに23.7mgの3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1,2,5-オキサジアゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.4mgの表題化合物(収率:57.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.79(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0343】

(実施例40) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノン-1-イル]-4-(5-[4-(1,2-オキサゾール-3-イル)フェニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0344】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに23.6mgの3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)イソオキサゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.0mgの表題化合物(収率:37.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.74(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.91(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.41(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.15(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.69(s, 2H)

【0345】

(実施例41) N-4-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]ピリジン-2-イルアセトアミド塩酸塩

【0346】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに45.0mgのN-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドを使用し、ステップ2において、ジクロロメタンの代わりに1.0mLの1,4-ジオキサンおよび0.5mLのメタノールを使用して溶解した以外、実施例26と同じ様式で2.2mgの表題化合物(収率:7.2%)を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.89(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.14(s, 2H), 7.66(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.15(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.54(d, 2H), 3.66(d, 2H), 2.14(s, 3H)

【0347】

(実施例42) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0348】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.6mgの(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.5mgの表題化合物(収率:53.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.23(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.20(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0349】

(実施例43) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド塩酸塩

【0350】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.5mgのN-(tert-ブチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを使用した以外、実施例4と同じ様式で、11.7mgの表題化合物(収率:59.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.07(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.15(d, 1H), 5.14(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.69(d, 2H), 1.25(s, 9H)

【0351】

(実施例44) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0352】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに13.3mgの(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例26と同じ様式で、6.7mgの表題化合物(収率:48.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.49(s, 1H), 8.29(m, 1H), 8.00(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.66(s, 2H), 4.10(s, 3H), 3.68(s, 2H)

10

20

30

40

50

【0353】

(実施例45) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0354】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.5mgの(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.7mgの表題化合物(収率:53.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.50(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 4.12(s, 3H), 3.67(d, 2H)

10

【0355】

(実施例46) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0356】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.9mgの2-(メチルチオ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、8.9mgの表題化合物(収率:66.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.79(d, 1H), 8.33(dd, 1H), 8.02(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.68(d, 2H), 2.77(s, 3H)

20

【0357】

(実施例47) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0358】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに19.3mgの(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.1mgの表題化合物(収率:45.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.26-7.03(m, 6H), 6.76(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H)

30

【0359】

(実施例48) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0360】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに23.8mgの(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例26と同じ様式で、3.1mgの表題化合物(収率:35.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.97(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.08(d, 1H), 5.13(s, 2H), 4.67(s, 2H), 3.57(s, 2H)

40

【0361】

(実施例49) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エノール-1-イル]-4-(5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オ

50

ン塩酸塩

【0362】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに23.8mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.2mgの表題化合物(収率:52.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.91(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0363】

(実施例50) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロロパー2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩

【0364】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに20.1mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリノニトリルを使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.2mgの表題化合物(収率:41.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.04(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H)

【0365】

(実施例51) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロロパー2-エン-1-イル]-4-(5-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0366】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに35.0mgの6-モルホリノピリジン-3-イルボロン酸を使用した以外、実施例26と同じ様式で、3.1mgの表題化合物(収率:11.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.36(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.21-7.05(m, 2H), 6.89(d, 1H), 6.86(d, 1H), 5.12-4.92(d, 2H), 4.80-4.53(d, 2H), 3.85-3.75(m, 4H), 3.53(m, 4H), 3.20(d, 2H)

【0367】

(実施例52) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロロパー2-エン-1-イル]-4-(5-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0368】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.1mgの2-(ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、9.6mgの表題化合物(収率:70.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.22(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.76(s, 4H), 3.67(s, 2H)

【0369】

(実施例53) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロロパー2-エン-1-イル]-4-[(5-2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリミジン-5-イルチオフエン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0370】

10

20

30

40

50

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.3 mgのN-(2-メトキシエチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.5 mgの表題化合物(収率:49.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.76(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.73-3.62(m, 6H), 3.40(s, 3H)

【0371】

(実施例54) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]ピリミジン-2-カルボニトリル塩酸塩

10

【0372】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに18.2 mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-カルボニトリルを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.6 mgの表題化合物(収率:35.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.16(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.15(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0373】

(実施例55) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

20

【0374】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.7 mgのN,N-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.2 mgの表題化合物(収率:57.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.75(s, 2H), 7.99(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.31(s, 6H)

30

【0375】

(実施例56) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(メチルスルファニル)ピリミジン-5-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0376】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに14.8 mgの(2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.4 mgの表題化合物(収率:56.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.79(s, 2H), 7.99(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.58(s, 3H)

40

【0377】

(実施例57) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(ホルミン-4-イル)ピリミジン-5-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0378】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに18.2 mgの4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)ホルミンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、

50

2. 1 mg の表題化合物 (収率: 29.1%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.62(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.83(d, 4H), 3.78(d, 4H), 3.68(s, 2H)

【0379】

(実施例58) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-1-イル]-4-[5-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0380】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに19.5 mg の1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.0 mg の表題化合物 (収率: 64.4%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.07(s, 2H), 6.09(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.47(s, 2H), 4.01(d, 1H), 3.80(d, 1H), 3.71(s, 1H), 3.66(s, 2H), 3.40(s, 1H), 3.00(s, 3H), 2.89(s, 2H)

【0381】

(実施例59) 4-[[5-(1-アセチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-2-チエニル]メチル]-2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0382】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに36.5 mg の1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]エタノールを使用した以外、実施例31と同じ様式で、25.0 mg の表題化合物 (収率: 98.1%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.39(s, 1H), 6.94(d, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 6.05(d, 1H), 4.91(d, 2H), 4.38(d, 2H), 4.21(d, 1H), 4.11(d, 1H), 3.79(t, 1H), 3.64(t, 1H), 3.37(d, 2H), 2.55(d, 2H), 2.14(d, 3H)

【0383】

(実施例60) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-1-イル]-4-[5-(1,3-ベンゾジオキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0384】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールの代わりに28.0 mg の3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例26と同じ様式で、3.1 mg の表題化合物 (収率: 27.4%) を調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.98(m, 4H), 6.77(d, 1H), 5.96(s, 2H), 4.92(s, 2H), 4.70(d, 2H), 3.58(d, 2H)

【0385】

(実施例61) 2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-1-イル]-4-[5-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0386】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールの代わりに42.0 mg のベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例26と同じ様式で、3.1 mg の表題化合物 (収率: 10.5%) を調製した。
MS (ESI) m/z = 387.1 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0387】

(実施例62) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エ
ン-1-イル]-4-[5-(1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)チオフェン-2-
-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
【0388】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに14.
2mgのベンゾ[d]オキサゾール-5-イルボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ
様式で、6.7mgの表題化合物(収率:53.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD,
400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.55(s, 2H), 7.21(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.14(s,
1H), 7.05(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H)

10

【0389】

(実施例63) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エ
ン-1-イル]-4-[5-(1H-インダゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]
メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0390】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.
3mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)
-1H-インダゾールを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.4mgの表題化
合物(収率:32.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.10(s, 1
H), 8.00(s, 2H), 7.70(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.
14(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H)

20

【0391】

(実施例64) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エ
ン-1-イル]-4-[5-(1,3-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル)チオフェン-2-イル]
メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0392】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに23.
0mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)
チアゾロ[5,4-b]ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.0mg
の表題化合物(収率:56.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ
9.44(s, 1H), 8.95(d, 1H), 8.60(d, 1H), 8.03(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.25(d,
1H), 7.14(d, 1H), 5.13(s, 2H), 4.50(d, 2H), 3.69(s, 2H)

30

【0393】

(実施例65) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エ
ン-1-イル]-4-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チオフェン-2-イル]
メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0394】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.
3mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)
-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、1
2.0mgの表題化合物(収率:66.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 M
Hz) δ 8.83(s, 1H), 8.67(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.49(s, 1H),
7.24(s, 1H), 7.14(d, 1H), 6.89(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.70(s, 2H)

40

【0395】

(実施例66) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エ
ン-1-イル]-4-[5-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)チオフェン-2-イル]
メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

50

【0396】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.4mgの7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.0mgの表題化合物(収率:57.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.02(s, 2H), 8.15(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.86(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.15(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0397】

(実施例67) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩

10

【0398】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.6mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.2mgの表題化合物(収率:55.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.50(d, 2H), 3.69(s, 2H)

【0399】

20

(実施例68) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩

【0400】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.6mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.0mgの表題化合物(収率:46.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79(dd, 2H), 7.45(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.15(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.50(d, 4H), 3.69(s, 2H)

30

【0401】

(実施例69) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン塩酸塩

【0402】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.6mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.2mgの表題化合物(収率:26.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.18(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.91(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.57(s, 2H)

40

【0403】

(実施例70) 5-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオロ-イソインドール-1-オン塩酸塩

【0404】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.2mgの7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

50

ロラン-2-イル) イソインドリン-1-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、4.5 mg の表題化合物 (収率: 46.6%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.02(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 4H), 3.69(s, 2H)

【0405】

(実施例 71) 5-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオロインドリン-2-オン塩酸塩

【0406】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 24.0 mg の 7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、4.5 mg の表題化合物 (収率: 12.2%) を調製した。MS (ESI) m/z = 418.1 (M+H)⁺

【0407】

(実施例 72) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン塩酸塩

【0408】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 22.8 mg の 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、2.5 mg の表題化合物 (収率: 27.3%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.24(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(d, 2H), 3.68(s, 2H)

【0409】

(実施例 73) 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

【0410】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 23.9 mg の 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、4.9 mg の表題化合物 (収率: 54.8%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.38(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.29(s, 3H)

【0411】

(実施例 74) 7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン塩酸塩

【0412】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 23.8 mg の 7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one) を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、4.2 mg の表題化合物 (収率: 47.5%) を調製した。¹H-NM

10

20

30

40

50

R (MeOD, 400 MHz) δ 8.13(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.67(s, 2H), 3.52(t, 2H), 3.00(t, 2H)

【0413】

(実施例75) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0414】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに23.8mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.2mgの表題化合物(収率:43.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.21(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.89(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.50(d, 2H), 3.69(s, 2H), 3.00(t, 2H), 2.60(t, 2H)

【0415】

(実施例76) 6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0416】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに25.0mgの8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを使用した以外、実施例26と同じ様式で、5.9mgの表題化合物(収率:46.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.30(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.08(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.00(t, 2H), 2.58(m, 2H), 2.29(s, 3H)

【0417】

(実施例77) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0418】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.0mgの8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.7mgの表題化合物(収率:49.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.28(s, 2H), 7.19(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.09(s, 1H), 5.04(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.96(t, 2H), 2.57(t, 2H), 2.27(s, 3H)

【0419】

(実施例78) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-1H-キノリン-2-オン

【0420】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.4mgの8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、7.0

10

20

30

40

50

mgの表題化合物（収率：24.7%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 7.98(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.11-7.08(m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.95(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(d, 2H)

【0421】

（実施例79）6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0422】

ステップ1において、（3-（ジメチルアミノ）フェニル）ボロン酸の代わりに21.3mgの1-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.4mgの表題化合物（収率：61.0%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 7.98(s, 1H), 7.52-7.47(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 2H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.95(s, 2H), 2.65(s, 2H)

【0423】

（実施例80）6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【0424】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに42.3mgの8-フルオロ-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、16.2mgの表題化合物（収率：83.2%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 7.59(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.15(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.70(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.40(d, 2H), 3.40(d, 2H), 3.04(t, 2H), 2.69(t, 2H)

【0425】

（実施例81）6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【0426】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに30.0mgの6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、13.1mgの表題化合物（収率：79.1%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 7.97(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.07(t, 2H), 2.64(t, 2H)

【0427】

（実施例82）6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

【0428】

ステップ1において、（3-（ジメチルアミノ）フェニル）ボロン酸の代わりに25.2mgの8-フルオロ-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-2(1H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.8mgの表題化合物（収率：71.6%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400

10

20

30

40

50

MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.26(d, 1H), 7.14(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.86(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0429】

(実施例83) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オン

【0430】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.4mgの8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、6.8mgの表題化合物(収率:49.6%)を調製した。MS(ESI) m/z = 494.1 (M+H)⁺

【0431】

(実施例84) 7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【0432】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.0mgの7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.0mgの表題化合物(収率:58.2%)を調製した。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 7.95(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.05(d, 1H), 7.00(d, 2H), 5.05(d, 2H), 4.46(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.32(s, 2H)

【0433】

(実施例85) 7-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4H-1,4-ベンゾチアジン-3-オン塩酸塩

【0434】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.4mgの7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-1,4-ベンゾチアジン-3-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.0mgの表題化合物(収率:56.8%)を調製した。MS(ESI) m/z = 432.1 (M+H)⁺

【0435】

(実施例86) 7-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4-メチル-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

【0436】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに18.0mgの(4-メチル-3-オキソ-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)ボロン酸を使用した以外、実施例4と同じ様式で、16.0mgの表題化合物(収率:72.7%)を調製した。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.11(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.64(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.37(s, 3H)

【0437】

(実施例87) 7-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン

【0438】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに44.0mgの2,2-ジメチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、9.0mgの表題化合物(収率:50.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.17-7.10(m, 3H), 7.02(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.68(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.40(d, 2H), 3.38(s, 2H), 1.55(s, 6H)

【0439】

(実施例88) 7-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

10

【0440】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.7mgの8-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、2.0mgの表題化合物(収率:8.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.43(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.23(d, 2H), 7.10(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.69(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.40(d, 2H), 3.37(d, 2H), 2.99(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.25(s, 3H)

20

【0441】

(実施例89) 6-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【0442】

ステップ1において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに24.0mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例26と同じ様式で、4.8mgの表題化合物(収率:43.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.18-7.10(m, 4H), 7.07(d, 1H), 6.98(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.66(s, 2H), 4.61(s, 2H), 3.56(s, 2H)

30

【0443】

(実施例90) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

【0444】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.0mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.0mgの表題化合物(収率:57.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.11(s, 2H), 6.96(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H)

40

【0445】

(実施例91) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-8-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

50

【0446】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに20.1mgの8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.2mgの表題化合物(収率:45.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.10(d, 2H), 6.97(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.25(s, 3H)

【0447】

(実施例92) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

10

【0448】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.2mgの5-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、12.0mgの表題化合物(収率:56.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.12(s, 1H), 6.96(d, 1H), 6.85(d, 2H), 5.06(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.24(s, 3H)

【0449】

(実施例93) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩

20

【0450】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.6mgの7-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.3mgの表題化合物(収率:36.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.23-7.18(m, 3H), 7.12(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.90(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H)

30

【0451】

(実施例94) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

【0452】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに25.6mgの8-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、13.0mgの表題化合物(収率:70.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(d, 1H), 7.23-7.03(m, 4H), 6.93(d, 1H), 5.04(d, 2H), 4.66(d, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H)

40

【0453】

(実施例95) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-クロロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

【0454】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに27.0mgの5-クロロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンを使用した以外

50

、実施例 4 と同じ様式で、24.6 mg の表題化合物（収率：55.6%）を調製した。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.17(1H, s), 7.20(1H, d), 7.15-7.12(2H, m), 7.08(1H, d), 7.04(1H, d), 5.01(2H, s), 4.64(2H, s), 4.42(2H, s), 3.46(2H, s) [0455]

（実施例 96）6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩 [0456]

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 25.2 mg の 4-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、11.0 mg の表題化合物（収率：65.8%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.28(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.42(s, 3H) [0457]

（実施例 97）6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩 [0458]

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 25.2 mg の 2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オンを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、7.0 mg の表題化合物（収率：46.8%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.24-6.67(m, 6H), 5.05(s, 2H), 4.67(s, 1H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.32(s, 3H) [0459]

（実施例 98）6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン [0460]

ステップ 1 において、参照実施例 9 において調製した化合物の代わりに 44.1 mg の 2,2-ジメチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを使用した以外、実施例 31 と同じ様式で、22.0 mg の表題化合物（収率：93.2%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.22-7.02(m, 5H), 6.94(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.66(s, 2H), 1.49(s, 6H) [0461]

（実施例 99）7-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩 [0462]

ステップ 1 において、モルホリノ(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノンの代わりに 24.2 mg の 7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例 26 と同じ様式で、3.5 mg の表題化合物（収率：39.1%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.22(d, 1H), 7.17-7.11(

10

20

30

40

50

m, 2H), 7.07(d, 1H), 5.34(s, 2H), 5.07(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.56(s, 2H)
【0463】

(実施例100) 7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩

【0464】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.2mgの7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、2.6mgの表題化合物(収率:44.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.28(m, 2H), 7.22(d, 1H), 7.12(d, 2H), 7.11(d, 1H), 5.32(s, 2H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0465】

(実施例101) 6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イルメチル)チオフエン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩

【0466】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.0mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.0mgの表題化合物(収率:56.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.91(d, 1H), 5.35(s, 2H), 5.06(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0467】

(実施例102) 6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン

【0468】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに42.0mgの5-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、9.5mgの表題化合物(収率:29.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.63(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(d, 2H), 2.51(s, 3H)

【0469】

(実施例103) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0470】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.0mgの4-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、8.7mgの表題化合物(収率:66.6%)を調製した。MS (ESI) m/z = 416.2 (M+H)⁺

【0471】

10

20

30

40

50

(実施例 104) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【0472】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに39.8mgの4-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、22.2mgの表題化合物(収率:86.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.40(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.87(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.51(d, 1H), 4.92(s, 2H), 4.39(d, 2H), 3.49(t, 2H), 3.38(d, 2H), 3.30(t, 2H), 2.89(s, 3H)

10

【0473】

(実施例 105) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0474】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに37.9mgの6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、17.5mgの表題化合物(収率:66.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.06(s, 1H), 6.85(d, 1H), 6.80(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 5.02(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.48(d, 2H), 4.20(t, 2H), 3.67(d, 2H), 3.36(t, 2H)

20

【0475】

(実施例 106) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0476】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに40.6mgの5-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、16.7mgの表題化合物(収率:53.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.41(s, 1H), 7.18(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.58(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.39(d, 2H), 4.30(t, 2H), 3.47(t, 2H), 3.37(s, 2H)

30

【0477】

(実施例 107) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0478】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに40.6mgの7-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、17.0mgの表題化合物(収率:84.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.41(s, 1H), 7.16(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.73(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.59(s, 1H), 4.95(s, 2H), 4.39(d, 2H), 4.27(t, 2H), 3.41(t, 2H), 3.37(s, 2H)

40

【0479】

(実施例 108) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イ

50

ル) - 2 - チエニル] メチル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0480】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに40.0mgの5-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、20.1mgの表題化合物(収率: 86.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.43(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.79(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.69(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.39(d, 2H), 4.25(t, 2H), 3.51(t, 2H), 3.37(s, 2H)

【0481】

(実施例109) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[5-(3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0482】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.9mgの2-(クロマン-6-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例4と同じ様式で、5.3mgの表題化合物(収率: 49.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.28(d, 2H), 7.14(d, 1H), 7.10(dd, 2H), 6.74(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.49(d, 2H), 4.19(t, 2H), 3.68(d, 2H), 2.82(t, 3H) 2.03(m, 2H)

【0483】

(実施例110) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0484】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.4mgの6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、3.2mgの表題化合物(収率: 38.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.36(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(s, 2H), 3.54(t, 2H), 3.00(t, 2H), 2.17(m, 2H)

【0485】

(実施例111) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0486】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに37.8mgの6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、23.0mgの表題化合物(収率: 92.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.69(s, 2H), 3.51(t, 2H), 2.89(t, 2H), 1.98(m, 2H)

【0487】

(実施例112) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(メチルアミノ)キナゾリン-6-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

塩酸塩

【0488】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.9mgのN-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-アミンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.7mgの表題化合物(収率:52.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.32(d, 1H), 7.24(m, 1H), 7.16(d, 1H), 7.14(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.07(s, 2H)

【0489】

(実施例113) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-[5-(キノリン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

【0490】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.2mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、7.4mgの表題化合物(収率:59.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.38(d, 1H), 9.27(s, 1H), 8.25(dd, 2H), 8.12-8.03(m, 3H), 7.36(s, 2H), 7.14(d, 1H), 5.19(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H)

【0491】

20

(実施例114) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-[5-(イソキノリン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0492】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに22.2mgの5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキノリンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.9mgの表題化合物(収率:51.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.75(s, 2H), 7.99(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.35(s, 3H)

30

【0493】

(実施例115) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル]メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0494】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに21.3mgの3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、11.9mgの表題化合物(収率:64.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.93(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.01(d, 2H), 7.67(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.70(s, 2H)

40

【0495】

(実施例116) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エテニル]チオフエン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0496】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに24.0mgの(E)-4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

50

ロラン-2-イル) ビニル) フェニルアセテートを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、7.2 mg の表題化合物 (収率: 41.4%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.12(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.82-6.78(m, 1H), 6.75(d, 2H), 5.01(d, 2H), 4.47(d, 2H), 3.66(d, 2H)

【0497】

(実施例 117) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0498】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 14.0 mg の trans-2-(4-フルオロフェニル)ビニルボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、8.2 mg の表題化合物 (収率: 67.3%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.50(dd, 2H), 7.22(d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.09-7.01(m, 5H), 5.03(s, 2H), 4.48-4.46(m, 2H), 3.67-3.66(m, 2H)

【0499】

(実施例 118) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0500】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 14.0 mg の trans-2-(3-フルオロフェニル)ビニルボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、6.6 mg の表題化合物 (収率: 50.6%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.34-7.26(m, 4H), 7.23(s, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 6.98(d, 1H), 6.97(t, 1H), 5.04(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.67(s, 2H)

【0501】

(実施例 119) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0502】

ステップ 1 において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに 15.0 mg の [(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]ボロン酸を使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、16.9 mg の表題化合物 (収率: 71.0%) を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.16(s, 1H), 7.78(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.59(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.08(d, 1H), 7.02(d, 1H), 5.00(s, 2H), 4.44(s, 2H), 3.46(s, 2H)

【0503】

(実施例 120) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0504】

ステップ 1 において、参照実施例 9 において調製した化合物の代わりに 18.0 mg の N,N-ジメチル-4-[(E)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]アニリンを使用した以外、実施例 31 と同じ様式で、10.2 mg の表題化合物 (収率: 79.2%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.86(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.78(t, 1H), 6.70(dd, 2H), 6.46(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.41(d, 2H), 3.38(d, 2H)

10

20

30

40

50

【0505】

(実施例121) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0506】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに16.0mgの4,4,5,5-テトラメチル-2-[(E)-2-(3-チエニル)ビニル]-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例4と同じ様式で、17.8mgの表題化合物(収率:82.2%)を調製した。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.14(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.44(d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.03(dd, 2H), 6.92(d, 1H), 4.96(s, 2H), 4.43(d, 2H), 3.46(s, 2H)

10

【0507】

(実施例122) 6-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

【0508】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに19.0mgの6-[(E)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、4.1mgの表題化合物(収率:77.7%)を調製した。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.13(d, 1H), 7.04(d, 2H), 6.92(d, 1H), 5.03(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.67(s, 2H)

20

【0509】

(実施例123) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ビニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0510】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに19.0mgの3-メチル-6-[(E)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]イミダゾ[4,5-b]ピリジンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、16.3mgの表題化合物(収率:11.8%)を調製した。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.97(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.13-7.10(m, 3H), 5.00(s, 2H), 4.44(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.47(d, 2H)

30

【0511】

(実施例124) 7-[(E)-2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ビニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩

40

【0512】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに30.0mgの7-[(E)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例4と同じ様式で、6.2mgの表題化合物(収率:58.5%)を調製した。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 2H), 7.71(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.09(dd, 2H), 6.89(d, 1H), 5.00(s, 2H), 4.48(d, 2H), 4.09(dd, 2H), 3.68(s, 2H)

【0513】

(実施例125) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-

50

エン-1-イル] - 4 - (5 - [(3-アミノフェニル) エチニル] チオフェン-2-イルメチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
【0514】

ステップ1: tert-ブチル(E) - (2 - ((4 - ((5 - ((3-アミノフェニル) エチニル) チオフェン-2-イル) メチル) - 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) - 3-フルオロアリル) カルバメート
【0515】

参照実施例6において調製した25.0mgのtert-ブチル(E) - (2 - ((4 - ((5 - ((3-アミノフェニル) エチニル) チオフェン-2-イル) メチル) - 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) - 3-フルオロアリル) カルバメート、16.0uLの3-エチニルアニリン、3.0mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(Pd(PPh₃)₄)および1.0mgのヨウ化銅(I)(CuI)を0.5mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。得られた溶液に、23.0uLのトリエチルアミンを添加し、次いで、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、12.0mgの表題化合物を黄色液体(収率: 83.1%)として得た。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 11.71(brs, 1H), 7.42(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.97(d, 1H), 4.09-4.00(m, 4H), 3.74(d, 2H), 3.15(d, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.27(t, 6H), 1.01(d, 6H)

【0516】

ステップ2: 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] - 4 - (5 - [(3-アミノフェニル) エチニル] チオフェン-2-イルメチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
【0517】

ステップ1において調製した12.0mgのtert-ブチル(E) - (2 - ((4 - ((5 - ((3-アミノフェニル) エチニル) チオフェン-2-イル) メチル) - 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) - 3-フルオロアリル) カルバメートを0.5mLの酢酸エチルに溶解し、0.25mLの4MジオキサンHCl溶液をそれに添加した。得られた溶液を、室温で3日間攪拌した。反応混合物の濃縮から得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮して、5.1mgの褐色表題化合物(収率: 48.9%)を得た。¹H-NMR(MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.38-7.35(m, 1H), 7.24(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.10(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.68(d, 2H), 3.66(d, 2H)

【0518】

(実施例126) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] - 4 - (5 - [(4-メトキシフェニル) エチニル] チオフェン-2-イルメチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
【0519】

ステップ1において、3-エチニルアニリンの代わりに18.0uLの4-エチニルアニソールを使用した以外、実施例125と同じ様式で、6.2mgの表題化合物(収率: 47.4%)を調製した。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.08(d, 1H), 6.97(d, 1H), 6.86(d, 2H), 6.80(d, 1H), 4.94(s, 2H), 4.53(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 2H)

【0520】

(実施例127) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] - 4 - [5 - (ピリジン-3-イルエチニル) チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0521】

ステップ1において、3-エチニルアニリンの代わりに14.0mgの3-エチニルピリジンを使用した以外、実施例125と同じ様式で、8.5mgの表題化合物（収率：57.8%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.70(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.16-8.10(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.23-7.07(m, 2H), 5.10(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0522】

（実施例128）2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-4-[[5-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

【0523】

ステップ1において、3-エチニルアニリンの代わりに20.5mgの5-エチニル-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンを使用した以外、実施例125と同じ様式で、表題化合物の塩酸塩を5.0mLの酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を5.0mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して酢酸エチル層を分離し、こうして得られた層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を黄色液体として得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製して、19.1mgの表題化合物（収率：76.0%）を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.28(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.06(d, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.65-6.47(m, 1H), 5.01(s, 2H), 4.40(s, 2H), 3.29(d, 2H), 3.09(s, 6H)

20

【0524】

（実施例129）2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロアリル]-4-[[5-[2-(6-モルホリノ-3-ピリジル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0525】

ステップ1において、3-エチニルアニリンの代わりに26.7mgの4-(5-エチニル-2-ピリジル)モルホリンを使用した以外、実施例125と同じ様式で、9.6mgの表題化合物（収率：36.1%）を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.40(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.83(d, 1H), 6.87-6.74(m, 1H), 4.99(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.68(t, 4H), 3.52(t, 4H), 3.21(s, 2H)

30

【0526】

（実施例130）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0527】

ステップ1において、3-エチニルアニリンの代わりに14.0μLの5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾールを使用した以外、実施例125と同じ様式で、15.0mgの表題化合物（収率：72.2%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.02(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.68(d, 2H)

40

【0528】

（実施例131）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0529】

ステップ1において、(3-(ジメチルアミノ)フェニル)ボロン酸の代わりに16.

50

0 mg の 1-メチル-4-[(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)エチニル]-1H-ピラゾールを使用した以外、実施例 4 と同じ様式で、6.2 mg の表題化合物 (収率: 42.1%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.10-7.04(m, 2H), 5.03(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.89(s, 3H), 3.67(s, 2H)

【0530】

(実施例 132) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフエン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

【0531】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 24.0 mg の 4-プロパルギルチオモルホリン-1, 1-ジオキシドを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、9.6 mg の表題化合物 (収率: 83.7%) を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.10(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.90(d, 2H), 3.67-3.66(m, 6H), 3.61(t, 4H)

【0532】

(実施例 133) 6-[2-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩

【0533】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 29.0 mg の 6-エチニル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、25.0 mg の表題化合物 (収率: 94.5%) を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.31(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.08(d, 1H), 6.87(d, 1H), 5.00(s, 2H), 4.43(d, 2H), 3.46(s, 2H), 2.88(t, 2H), 2.46(t, 2H)

【0534】

(実施例 134) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0535】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 36.0 mg の tert-ブチル-6-エチニル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-カルボキシレートを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、表題化合物の塩酸塩を調製した。この塩酸塩を 5.0 mL の酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を 5.0 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して酢酸エチル層を分離し、こうして得られた層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を黄色液体として得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1) で精製して、29.6 mg の表題化合物 (収率: 69.0%) を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.06-7.00(m, 2H), 6.95(dd, 1H), 6.72-6.65(m, 3H), 4.99(s, 2H), 4.40(d, 2H), 4.21-4.14(m, 2H), 3.34-3.30(m, 4H)

【0536】

(実施例 135) 2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0537】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 22.5 mg の 7-エチニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジンを使用した以外、

10

20

30

40

50

実施例 125 と同じ様式で、表題化合物の塩酸塩を調製した。この塩酸塩を 5.0 mL の酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を 5.0 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して酢酸エチル層を分離し、こうして得られた層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を黄色液体として得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製して、24.6 mg の表題化合物（収率：75.9%）を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.91(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.14(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.82(d, 1H), 5.02(s, 2H), 4.40-4.36(m, 4H), 3.36(t, 2H), 3.29(d, 2H)

【0538】

（実施例 136）2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

【0539】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 27.0 mg の 6-エチニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジンを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、12.3 mg の表題化合物（収率：51.8%）を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.16(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.09-6.98(m, 2H), 6.86(d, 1H), 4.99(s, 2H), 4.43(d, 2H), 4.30(d, 2H), 3.46(d, 2H), 3.34(t, 2H)

20

【0540】

（実施例 137）2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0541】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 22.5 mg の 7-エチニル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジンを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、表題化合物の塩酸塩を調製した。この塩酸塩を 5.0 mL の酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を 5.0 mL の飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して酢酸エチル層を分離し、こうして得られた層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残留物を黄色液体として得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製して、19.7 mg の表題化合物（収率：67.6%）を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.91(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.84(d, 1H), 5.01(s, 2H), 4.41(d, 2H), 4.16(dd, 2H), 3.52(dd, 2H), 3.30(d, 2H)

30

【0542】

（実施例 138）7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩

40

【0543】

ステップ 1 において、3-エチニルアニリンの代わりに 29.0 mg の 7-エチニル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例 125 と同じ様式で、9.9 mg の表題化合物（収率：48.8%）を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.04(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.11(d, 1H), 5.01(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.43(d, 2H), 3.46(d, 2H)

【0544】

（実施例 139）7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フ

50

ルオローアリル] - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - チエニル] エチニル] - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン塩酸塩

【0545】

ステップ1において、3 - エチニルアニリンの代わりに29.0mgの7 - エチニル - 4 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オンを使用した以外、実施例125と同じ様式で、15.0mgの表題化合物（収率：94.4%）を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.53(1H, s), 8.08(1H, s), 7.50(1H, d), 7.31(1H, d), 7.12(1H, dd), 7.10(1H, d), 5.01(2H, s), 4.69(2H, s), 4.43(2H, s), 3.45(2H, s)

10

【0546】

(実施例140) 2 - [(2Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - [2 - (チオフエン - 2 - イル) エチル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【0547】

参照実施例7において調製した11.0mgのtert-ブチル (Z) - (3 - フルオロ - 2 - ((5 - オキソ - 4 - (2 - (チオフエン - 2 - イル) エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) アリル) カルバメートを0.9mLのジクロロメタンに溶解した。0.27mLのトリフルオロ酢酸を溶液に添加し、溶液を室温で4時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製して、6.3mgの表題化合物を黄色固体（収率：77.6%）として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.05(s, 1H), 6.94(d, 1H), 6.79(s, 1H), 6.68(d, 1H), 4.63(s, 2H), 3.93(t, 2H), 3.25(t, 2H), 3.10(s, 2H)

20

【0548】

(実施例141) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - [2 - (チオフエン - 2 - イル) エチル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

30

【0549】

ステップ1において、参照実施例7において調製した化合物の代わりに参照実施例8において調製した19.0mgのtert-ブチル (E) - (3 - フルオロ - 2 - ((5 - オキソ - 4 - (2 - (チオフエン - 2 - イル) エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) アリル) カルバメートを使用した以外、実施例140と同じ様式で、6.0mgの表題化合物（収率：42.8%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.59(s, 1H), 7.24(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.83(d, 1H), 6.76(d, 1H), 4.36(s, 2H), 3.94(t, 2H), 3.26-3.22(m, 4H)

【0550】

(実施例142) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ - 2 - エン - 1 - イル] - 4 - { [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオフエン - 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

40

【0551】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに28.0mgの1 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、24.1mgの表題化合物（収率：63.6%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.93(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.00(d, 1H), 5.01(s, 2H), 4.46(d, 2H), 3.89(s, 3H), 3.67(s, 2H)

【0552】

(実施例143) 5 - [5 - ({1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオ

50

ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-1-(プロパン-2-イル)
)ピリジン-2(1H)-オン

【0553】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに35.3mgの
1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-ボロン酸ピナコールエ
ステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、20.5mgの表題化合物(収率:4
5.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.84(s,
1H), 7.72(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.59(d, 1H),
5.19(p, 1H), 5.04(s, 2H), 4.47(d, 2H), 3.68(s, 2H), 1.42(d, 6H)

10

【0554】

(実施例144)3-{4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2,
4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]フェニル}-1, 2,
4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

【0555】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに38.6mgの
3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)
フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンを使用した以外、実施
例31と同じ様式で、11.7mgの表題化合物(収率:18.2%)を調製した。¹H-N
MR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.81-7.78(m, 4H), 7.43(d, 1H),
7.17(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.68(s, 2H)

20

【0556】

(実施例145)2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-
エン-1-イル]-4-(5-[6-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-3-
イル]チオフエン-2-イル}メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリア
ゾール-3-オン

【0557】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに40.8mgの
4-[[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル
)-2-ピリジル]メチル]モルホリンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、9
.1mgの表題化合物(収率:18.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz)
δ 8.87(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.2
0(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.88(s, 4
H), 3.68(s, 2H), 3.16-3.15(m, 4H)

30

【0558】

(実施例146)6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオ
ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-7-フルオロ-3, 4-ジ
ヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

【0559】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに39.0mgの
7-フルオロ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-
2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンを使用した以外、実施例31
と同じ様式で、4.5mgの表題化合物(収率:9.1%)を調製した。¹H-NMR (MeO
D, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.
05(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.58(s, 2H), 2.96(t,
2H), 2.59(t, 2H)

【0560】

(実施例147)6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオ

50

ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-3-メチル-3, 4-ジヒ
ドロキナゾリン-2(1H)-オン

【0561】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに38.6mgの
3-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-
イル)-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様
式で、10.1mgの表題化合物(収率: 18.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD,
400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.13(
d, 1H), 7.10(s, 1H), 6.79(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.48(s, 2H),
3.68(s, 2H), 3.00(s, 3H)

10

【0562】

(実施例148) 6-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオ
ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-3, 4-ジヒドロ-1, 8-
ナフチリジン-2(1H)-オン

【0563】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに36.8mgの
6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,
4-ジヒドロ-1H-1, 8-ナフチリジン-2-オンを使用した以外、実施例31と
同じ様式で、32.2mgの表題化合物(収率: 72.7%)を調製した。¹H-NMR (M
eOD, 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.28(d, 1H),
7.14(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.01(t,
2H), 2.64(t, 2H)

20

【0564】

(実施例149) 6-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオ
ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル)-1, 4-ジヒドロ-2H-
ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2-オン

【0565】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに37.0mgの
6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,
4-ジヒドロピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2-オンを使用した以外、
実施例31と同じ様式で、10.4mgの表題化合物(収率: 18.2%)を調製した。¹
H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.41(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.2
8(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.37(s, 2H), 5.06(s, 2H), 4.47(s, 2
H), 3.68(s, 2H)

30

【0566】

(実施例150) 7-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオ
ロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-
トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル)-1-メチル-1H-ピリド
[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2(3H)-オン

40

【0567】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに38.9mgの
1-メチル-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-
イル)ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オンを使用した以外、実施例
31と同じ様式で、22.8mgの表題化合物(収率: 45.4%)を調製した。¹H-NM
R (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.34(d,
1H), 7.16(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.87(s, 2H), 4.48(d, 2H),
3.69(s, 2H), 3.38(s, 3H)

50

【0568】

(実施例151) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0569】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに38.1mgの1-ベンジル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールを使用した以外、実施例31と同じ様式で、25.2mgの表題化合物(収率:53.1%)を調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.36-7.30(m, 3H), 7.26-7.23(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.82(d, 1H), 5.28(s, 2H), 4.87(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.70(s, 2H)

10

【0570】

(実施例152) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0571】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに39.4mgのtert-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例31と同じ様式で、9.2mgの表題化合物(収率:24.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.81-7.79(m, 2H), 7.14(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.03(d, 1H), 5.03(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.67(s, 2H)

20

【0572】

(実施例153) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0573】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに29.8mgの1-エチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、20.0mgの表題化合物(収率:49.4%)を調製した。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.62(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.96(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.84(d, 1H), 4.91(s, 2H), 4.48(s, 2H), 4.16(q, 2H), 3.72(s, 2H), 1.50(t, 3H)

30

【0574】

(実施例154) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(2-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

40

【0575】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに32.5mgの2-クロロ-1-メチルイミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、8.1mgの表題化合物(収率:18.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.04(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 5H)

【0576】

(実施例155) 4-[(5'-アセチル-2,2'-ビチオフエン-5-イル)メチル]-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

50

【0577】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに22.8mgの5-アセチル-2-チオフェンボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、10.2mgの表題化合物（収率：23.2%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(s, 2H), 2.56(s, 3H)

【0578】

（実施例156）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

【0579】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに27.9mgの1-メチルピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、14.1mgの表題化合物（収率：31.9%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.22(d, 2H), 7.13(d, 1H), 6.44(s, 1H), 5.10(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.95(s, 3H), 3.68(s, 2H)

【0580】

（実施例157）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【0581】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに29.8mgの1,3-ジメチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、15.7mgの表題化合物（収率：38.7%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.95(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.94(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.83(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.34(s, 3H)

【0582】

（実施例158）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【0583】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに29.8mgの1,3-ジメチルピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、12.0mgの表題化合物（収率：29.6%）を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.22(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.87(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.22(s, 3H)

40

【0584】

（実施例159）2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0585】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに39.0mgの1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、18.1mgの表題化合物（収率：37.5%）を調製した。¹H-NMR (

50

MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.06(d, 1H), 7.03(d, 1H), 5.03(s, 2H), 4.52-4.48(m, 1H), 4.47(d, 2H), 3.68(d, 2H), 3.56(d, 2H), 3.16-3.08(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.33(t, 4H)

【0586】

(実施例160) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0587】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに100.0mgの4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、8.5mgの表題化合物(収率:10.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.54(d, 2H), 8.00(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.67(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.11(s, 2H), 4.48(d, 2H), 3.68(s, 2H)

【0588】

(実施例161) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0589】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに31.7mgの1-イソプロピルピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、7.0mgの表題化合物(収率:18.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.10(s, 1H), 6.36(s, 1H), 5.10(s, 2H), 4.77-4.76(m, 1H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 1.45(d, 6H)

【0590】

(実施例162) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0591】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに37.0mgの1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを使用した以外、実施例31と同じ様式で、2.7mgの表題化合物(収率:9.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.96(d, 1H), 6.75(s, 1H), 5.11(s, 2H), 4.44(s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.46(s, 2H)

【0592】

(実施例163) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{[5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0593】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.5mgのtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを使用した以外、実施例31と同じ様式で、11.7mgの表題化合物(収率:27.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.20(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 6.11(s, 1H), 5.02(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3

10

20

30

40

50

.45(s, 2H), 2.79(s, 2H)

【0594】

(実施例164) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5'-(ヒドロキシメチル)-2,3'-ビチオフェン-5-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0595】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに21.2mgの[5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-イル]ボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、5.2mgの表題化合物(収率:9.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.07(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.74(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H)

【0596】

(実施例165) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-[(4'-メチル-2,3'-ビチオフェン-5-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0597】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに19.0mgの4-メチル-3-チオフェンボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、26.8mgの表題化合物(収率:63.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.11(s, 2H), 7.02(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.33(s, 3H)

【0598】

(実施例166) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-(4-アミノフェニル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0599】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに31.8mgの(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、11mgの表題化合物(収率:27.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.94(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.12(d, 1H), 7.04(s, 2H), 6.70(d, 2H), 5.01(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H)

【0600】

(実施例167) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-{[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0601】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに43.1mgの2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、18.7mgの表題化合物(収率:45.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.46(s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.14(d, 2H), 7.09(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.65(s, 2H)

【0602】

(実施例168) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0603】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに40.5mgの4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、12.3mgの表題化合物(収率:27.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.88(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.10

(d, 1H), 6.97(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.45(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.66(s, 2H)

【0604】

(実施例169) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0605】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに27.9mgの4-(tert-ブトキシメチル)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、13.4mgの表題化合物(収率:27.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.26(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.12(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H)

【0606】

(実施例170) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0607】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに30.2mgの2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例31と同じ様式で、30.3mgの表題化合物(収率:63.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.25(d, 1H), 7.17-7.12(m, 3H), 7.03(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(s, 2H)

【0608】

(実施例171) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0609】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに18.6mgの4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、22.4mgの表題化合物(収率:54.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.51(d, 2H), 7.26-7.22(m, 3H), 7.12(d, 1H), 7.11(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.77(t, 2H), 3.68(s, 2H), 2.84(t, 2H)

【0610】

(実施例172) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[5-メチル-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0611】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに34.0mgの5-メチル-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、34.5mgの表題化合物(収率:72.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.29(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.23(d, 1H), 7.13(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.83(s, 4H), 3.69(s, 2H), 3.15(s, 4H), 2.33(s, 3H)

【0612】

(実施例173) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-({5-[6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0613】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに33.8mgの2-(N,N-ジメチルアミノ)-3-フルオロピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル塩酸塩を使用した以外、実施例31と同じ様式で、11.2mgの表題化合物(収率:27.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.13(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.17(s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.11(s, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.12(s, 6H)

【0614】

(実施例174) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]チオフエン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

【0615】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに30.8mgの6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、24.2mgの表題化合物(収率:54.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.31(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.13(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.81(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 4.13(d, 2H), 3.69(s, 2H), 1.28-1.27(m, 1H), 0.60(d, 2H), 0.35(s, 2H)

20

【0616】

(実施例175) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-{[5-(ピリダジン-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0617】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに23.0mgの4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、7.4mgの表題化合物(収率:18.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.47(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.14(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

30

【0618】

(実施例176) 4-[5-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N-メチルベンズアミド

【0619】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに24.0mgの4-(メチルカルバモイル)ベンゼンボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、14.6mgの表題化合物(収率:32.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.68(d, 2H), 7.40(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.93(s, 3H)

40

【0620】

(実施例177) N-{3-[5-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]フェニル}メタンスルホンアミド

【0621】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに28.8mgの3-(メチルスルホニルアミノ)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、22.1mgの表題化合物(収率:39.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD,

50

400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.36(d, 2H), 7.26(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.07(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.99(s, 3H)

【0622】

(実施例178) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{ [5-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0623】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに24.5mgの2,3-ジメトキシピリジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、5.2mgの表題化合物(収率:9.8%)を調製した。MS(ESI) m/z = 406.2 (M+H)⁺

10

【0624】

(実施例179) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{ [5-(2-エトキシピリミジン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0625】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに22.5mgの2-エトキシピリミジン-5-ボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、4.8mgの表題化合物(収率:10.4%)を調製した。MS(ESI) m/z = 391.1 (M+H)⁺

20

【0626】

(実施例180) 4-{ [5-(4-アセチルフェニル)チオフェン-2-イル]メチル}-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0627】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに22.0mgの4-アセチルフェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、28.5mgの表題化合物(収率:62.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.02-8.00(m, 3H), 7.73(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.61(s, 3H)

30

【0628】

(実施例181) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[3-(メチルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0629】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに26.8mgの3-(メタンスルホニル)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、30.1mgの表題化合物(収率:63.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.12(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.66(t, 1H), 7.44(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.17(s, 3H)

40

【0630】

(実施例182) 3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

【0631】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに25.9mgの3-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式

50

で、25.8 mg の表題化合物（収率：53.1%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 7.99(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.48(t, 1H), 7.35(s, 2H), 7.16(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.13(s, 3H), 3.03(s, 3H)

【0632】

（実施例183）3-〔5-（{1-〔（2E）-2-（アミノメチル）-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル〕-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}メチル）チオフエン-2-イル〕-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0633】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.7 mg の3-（N, N-ジメチルアミノスルホニル）フェニルボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、22.2 mg の表題化合物（収率：41.0%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 8.00(s, 1H), 7.92(s, 2H), 7.70-7.65(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.11(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.65(s, 2H), 2.72(s, 6H)

【0634】

（実施例184）2-〔（2E）-2-（アミノメチル）-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル〕-4-（{5-〔3-（1H-ピラゾール-3-イル）フェニル〕チオフエン-2-イル}メチル）-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0635】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに25.2 mg の〔3-（1H-ピラゾール-3-イル）フェニルボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、15.4 mg の表題化合物（収率：32.5%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 8.02(d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.56(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.36(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.13(d, 1H), 6.73(s, 1H), 5.08(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0636】

（実施例185）2-〔（2E）-2-（アミノメチル）-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル〕-4-（{5-〔6-（プロパン-2-イルオキシ）ピリジン-3-イル〕チオフエン-2-イル}メチル）-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0637】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに35.3 mg の2-イソプロポキシピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、30.3 mg の表題化合物（収率：68.2%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 8.32(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.75(d, 1H), 5.26-5.25(m, 1H), 5.06(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 1.34(d, 6H)

【0638】

（実施例186）5-〔5-（{1-〔（2E）-2-（アミノメチル）-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル〕-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}メチル）チオフエン-2-イル〕-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド

【0639】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに34.6 mg のB-〔5-〔〔（1, 1-ジメチルエチル）アミノ〕スルホニル〕-3-ピリジニル〕ボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、32.5 mg の表題化合物（収率：61.5%）を調製した。¹H-NMR（MeOD, 400 MHz）δ 8.98(s, 1H), 8.89(s,

10

20

30

40

50

1H), 8.37(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H), 1.23(s, 9H)

【0640】

(実施例187) 5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル]-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン

【0641】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに31.5mgの1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピリジン-2-オンを使用した以外、実施例31と同じ様式で、15.3mgの表題化合物(収率: 37.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 2H), 7.77(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.59(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.60(s, 3H)

【0642】

(実施例188) 5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル]-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]ピリジン-2 (1H)-オン

【0643】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに43.9mgの1-[2-(メチルスルホニル)エチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、12.7mgの表題化合物(収率: 24.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.60(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 4H), 3.67(d, 4H), 3.04(s, 3H)

【0644】

(実施例189) N-{5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフェン-2-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル} アセトアミド

【0645】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに42.7mgのN-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミドを使用した以外、実施例31と同じ様式で、9.8mgの表題化合物(収率: 19.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.08(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.13(s, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.27(s, 3H)

【0646】

(実施例190) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({5-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] チオフェン-2-イル} メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0647】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに50.6mgのtert-ブチル4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例31と同じ様式で、19.7mgの表題化合物(収率: 45.4%)を調製した。MS (ESI) m/z = 418.1 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

【0648】

(実施例191) 5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフエン-2-イル] -1-ベンジルピリジン-2 (1H)-オン

【0649】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに41.7mgの1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、29.3mgの表題化合物(収率: 55.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.34-7.30(m, 5H), 7.12(d, 1H), 7.11(d, 2H), 6.63(d, 1H), 5.23(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.68(s, 2H)

10

【0650】

(実施例192) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] -4-{ [5-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル) チオフエン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0651】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに35.2mgのベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール-5-イルボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、12.4mgの表題化合物(収率: 26.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.15(s, 1H), 8.03-7.97(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.15(d, 1H), 5.11(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H)

20

【0652】

(実施例193) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] -4-{ [5-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) チオフエン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0653】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに33.0mgの1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、25.1mgの表題化合物(収率: 53.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.99(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.29-7.20(m, 3H), 7.08(d, 1H), 5.38(s, 1H), 5.10(s, 1H), 5.06(s, 3H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H)

30

【0654】

(実施例194) 5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) チオフエン-2-イル] -1-エチルピリジン-2 (1H)-オン

40

【0655】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに33.4mgの1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、18.2mgの表題化合物(収率: 42.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 2H), 7.76(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.59(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 4.07(q, 2H), 3.68(s, 2H), 1.36(t, 3H)

【0656】

(実施例195) 5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-

50

トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-シクロプロピルピリジン-2-(1H)-オン

【0657】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに35.0mgの1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、19.5mgの表題化合物(収率:44.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.12(d, 1H), 6.58(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.35-3.31(m, 1H), 1.16(d, 2H), 0.96(s, 2H)

【0658】

(実施例196) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(エチルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0659】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに28.7mgの4-(エチルスルホニル)ベンゼンボロン酸を使用した以外、実施例31と同じ様式で、42.5mgの表題化合物(収率:88.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.89(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.48(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.23(q, 2H), 1.23(t, 3H)

【0660】

(実施例197) 4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド

【0661】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに43.4mgのN-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを使用した以外、実施例31と同じ様式で、14.3mgの表題化合物(収率:28.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.97(s, 1H), 7.87(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.89(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.44(s, 2H), 3.36(s, 2H), 2.18(bs, 1H), 0.54-0.51(m, 3H)

【0662】

(実施例198) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0663】

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに47.4mgの4-(モルホリノスルホニル)フェニルボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例31と同じ様式で、47.6mgの表題化合物(収率:87.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.82(d, 2H), 7.76(d, 2H), 7.47(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 6H), 2.97(s, 4H)

【0664】

(実施例199) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパン-2-エン-1-イル]-4-({5-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0665】

10

20

30

40

50

ステップ1において、参照実施例9において調製した化合物の代わりに56.6mgのtert-ブチル4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例31と同じ様式で、27.9mgの表題化合物(収率:59.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.29(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.84(d, 1H), 4.94(s, 2H), 4.37(d, 2H), 3.72(t, 4H), 3.56(s, 2H), 3.21-3.19(m, 4H)

【0666】

(実施例200) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0667】

ステップ1: tert-ブチル(E)-2-((4-((4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

【0668】

参照実施例17において調製した50.0mgのtert-ブチル(E)-2-((4-((4-ブロモチオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートおよび27.7mgの2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを1.0mLの1,4-ジオキサンに溶解した。得られた溶液に、0.5mLの1M炭酸カリウムおよび2.5mgのパラジウムジ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdC₂(dppf))を添加し、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-Hex/EtOAc=1/1)で精製して、15mgの表題化合物を黄色液体(収率: 27.4%)として得た。MS(ESI) m/z=389.1(M+H)⁺

【0669】

ステップ2: 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0670】

ステップ1において調製した15mgのtert-ブチル(E)-2-((4-((4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートを1.0mLのジクロロメタンに溶解し、0.1mLのトリフルオロ酢酸をそれに添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、こうして得られた溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、1.0mgの表題化合物(収率: 8.3%)を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.94(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.83(d, 1H), 6.82(d, 1H), 5.95(s, 2H), 5.05(s, 2H), 4.42(s, 2H), 3.39(s, 2H)

【0671】

(実施例201) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]チオフエン-3

ーイル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン
【0672】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに31.5mgの4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例200と同じ様式で、29.7mgの表題化合物(収率: 62.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.00(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.88(d, 2H), 7.84(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.07(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.34(s, 1H), 3.13(s, 3H)

【0673】

(実施例202) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-({4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-3-イル}メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0674】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに30.5mgの2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例200と同じ様式で、19.1mgの表題化合物(収率: 41.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.00(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.07(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H)

【0675】

(実施例203) 6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-3-イル)-8-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【0676】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに32.1mgの8-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例200と同じ様式で、21.8mgの表題化合物(収率: 45.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(s, 2H), 7.11(d, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 2.95(t, 2H), 2.55(t, 2H), 2.27(t, 3H)

【0677】

(実施例204) 6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-3-イル)-1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【0678】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに32.1mgの(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例200と同じ様式で、8.1mgの表題化合物(収率: 16.9%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.56-7.50(m, 4H), 7.13(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.07(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.36(s, 2H), 2.94(t, 2H), 2.63(t, 2H)

【0679】

(実施例205) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-

エン-1-イル] - 4 - ({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] チオフェン-3-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0680】

ステップ1において、2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに27.7mgの6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-ボロン酸を使用した以外、実施例200と同じ様式で、37.0mgの表題化合物(収率: 86.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.29(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.16(d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.47(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.31(s, 6H)

10

【0681】

(実施例206) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - { [4 - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-3-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0682】

ステップ1において、2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに24.8mgの1-エチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例200と同じ様式で、9.4mgの表題化合物(収率: 23.2%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.96(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.35(d, 2H), 7.11(d, 1H), 5.04(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.18(q, 2H), 3.66(s, 2H), 1.46(t, 3H)

20

【0683】

(実施例207) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - { [5 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0684】

ステップ1: tert-ブチル(E) - (2 - ((4 - ((5 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2-イル) メチル) - 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) - 3-フルオロアリル) カルバメート

30

【0685】

参照実施例19において調製した50.0mgのtert-ブチル(E) - (2 - ((4 - ((5-プロモベンゾ[b] チオフェン-2-イル) メチル) - 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル) - 3-フルオロアリル) カルバメートおよび24.9mgの2 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを1.0mLの1, 4-ジオキサに溶解した。得られた溶液に、0.5mLの1M炭酸カリウムおよび2.5mgのパラジウムジ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdCl₂(dppf))を添加し、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-Hex/EtOAc = 2/1)で精製して、45mgの表題化合物を淡黄色固体(収率: 84.0%)として得た。MS(ESI) m/z = 439.2 (M+H)⁺

40

【0686】

ステップ2: 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) チオフェン-3-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0687】

50

ステップ1において調製した37mgのtert-ブチル(E)-(2-((4-(4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフェン-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートを1.0mLのジクロロメタンに溶解し、0.1mLのトリフルオロ酢酸をそれに添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、こうして得られた溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、33.0mgの表題化合物(収率:89.3%)を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.10(s, 2H), 7.00(d, 1H), 6.87(d, 1H), 5.97(s, 2H), 5.14(s, 2H), 4.46(s, 2H), 3.54(s, 2H)

【0688】

(実施例208) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-({5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0689】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに28.4mgの4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例207と同じ様式で、30.8mgの表題化合物(収率:64.5%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.07(s, 1H), 8.03-8.00(m, 3H), 7.93-7.88(m, 3H), 7.65(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.19(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.16(s, 3H)

【0690】

(実施例209) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-({5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0691】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに27.4mgの2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例207と同じ様式で、37.0mgの表題化合物(収率:79.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 9.01(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.70(s, 2H)

【0692】

(実施例210) 6-[2-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【0693】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに28.9mgの8-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例207と同じ様式で、18.0mgの表題化合物(収率:37.3%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(s, 2H), 7.13(d, 1H), 5.1

10

20

30

40

50

7(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.97(s, 2H), 2.57(s, 2H), 2.31(s, 3H)
【0694】

(実施例211) 6-[2-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル} メチル) -1-ベンゾチオフェン-5-イル] -1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

【0695】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに28.9mgの(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例207と同じ様式で、27.2mgの表題化合物(収率: 56.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.02(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.16(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.17(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.96(s, 2H), 2.63(s, 2H)

【0696】

(実施例212) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[6-(ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] -1-ベンゾチオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0697】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに24.9mgの6-(ジメチルアミノ) ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例207と同じ様式で、42.1mgの表題化合物(収率: 94.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.26(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.02(d, 2H), 7.92(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.19(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.28(s, 6H)

【0698】

(実施例213) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-({5-[4-(ピペラジン-1-イル) フェニル] -1-ベンゾチオフェン-2-イル} メチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0699】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに39.2mgのtert-ブチル4-[4-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例207と同じ様式で、24.3mgの表題化合物(収率: 41.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.01(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.63-7.58(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.12(d, 1H), 5.17(s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.46(s, 4H), 3.39(s, 4H)

【0700】

(実施例214) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] -4-{ [5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1-ベンゾチオフェン-2-イル] メチル} -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0701】

ステップ1において、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに22.3mgの1-エチル

10

20

30

40

50

ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例207と同じ様式で、35.0mgの表題化合物(収率:84.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.03(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.15(s, 2H), 4.49(s, 2H), 4.21(q, 2H), 3.68(s, 2H) 1.49(t, 3H)

【0702】

(実施例215) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0703】

ステップ1: tert-ブチル(E)-(2-((4-(2-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル)エチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメート

【0704】

参照実施例21において調製した50.0mgのtert-ブチル(E)-(2-((4-(2-(5-ブROMOチオフエン-2-イル)エチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートおよび26.9mgの2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを1.0mLの1,4-ジオキササンに溶解した。得られた溶液に、0.5mLの1M炭酸カリウムおよび2.5mgのパラジウムジ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリド(PdCl₂(dppf))を添加し、溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた反応混合物をセライトパッドにより濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。こうして得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-Hex/EtOAc=1/1)で精製して、34mgの表題化合物を淡黄色固体(収率:62.6%)として得た。MS(ESI)m/z=403.1(M+H)⁺

【0705】

ステップ2: 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0706】

ステップ1において調製した34mgのtert-ブチル(E)-(2-((4-(2-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)チオフエン-2-イル)エチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-フルオロアリル)カルバメートを1.0mLのジクロロメタンに溶解し、0.1mLのトリフルオロ酢酸をそれに添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下での濃縮によって得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、こうして得られた溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、27.7mgの表題化合物(収率:100%)を得た。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.72(s, 1H), 7.06(d, 1H), 7.06-7.01(m, 3H), 6.81-6.77(m, 2H), 5.96(s, 2H), 4.44(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.22(s, 2H)

【0707】

(実施例216) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(2-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]チオフエン-2-イル}エチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0708】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに30.6mgの4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外、実施例215と同じ様式で、32.1mgの表題化合物(収率:68.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.92(d, 2H), 7.81-7.77(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.91(s, 1H), 4.45(s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.31(s, 2H), 3.13(s, 3H)

【0709】

(実施例217) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-4-(2-{5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}エチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

【0710】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに30.0mgの2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例215と同じ様式で、11.6mgの表題化合物(収率:25.1%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.92(s, 1H), 8.18(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96(s, 1H), 4.44(s, 2H), 4.01(s, 2H), 3.60(s, 2H)

20

【0711】

(実施例218) 6-[5-(2-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}エチル)チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【0712】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに31.1mgの8-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例215と同じ様式で、10.8mgの表題化合物(収率:22.6%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.74(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.13(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.79(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.24(s, 2H), 2.95(s, 2H), 2.58(s, 2H), 2.27(s, 3H)

30

【0713】

(実施例219) 6-[5-(2-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}エチル)チオフェン-2-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【0714】

ステップ1において、2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに31.1mgの(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例215と同じ様式で、26.6mgの表題化合物(収率:55.8%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.74(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.81(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.98(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.34(s, 3H), 3.25(s, 2H), 2.92(s, 2H), 2.63(s, 2H)

40

【0715】

(実施例220) 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー2-

50

エン-1-イル] - 4 - (2 - {5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} エチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0716】

ステップ1において、2 - (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに26.9mgの6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例215と同じ様式で、34.1mgの表題化合物(収率: 78.4%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.08(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.07(d, 1H), 6.86(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.98(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.31(s, 2H), 3.26(s, 3H)

10

【0717】

(実施例221) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパー2-エン-1-イル] - 4 - (2 - {5 - [4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-イル} エチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

【0718】

ステップ1において、2 - (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに42.1mgのtert-ブチル4 - [4 - (テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した以外、実施例215と同じ様式で、16.1mgの表題化合物(収率: 33.7%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.73(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.09(s, 1H), 7.06(d, 1H), 7.02(d, 2H), 6.78(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.42(s, 4H), 3.36(s, 4H), 3.23(s, 2H)

20

【0719】

(実施例222) 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパー2-エン-1-イル] - 4 - {2 - [5 - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-2-イル] エチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン

30

【0720】

ステップ1において、2 - (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに24.1mgの1-エチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用した以外、実施例215と同じ様式で、11.0mgの表題化合物(収率: 27.0%)を調製した。¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.83(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.01(d, 1H), 6.94(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.42(s, 2H), 4.17(q, 2H), 3.95(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.21(s, 2H), 1.46(t, 3H)

【0721】

実施例に由来する化合物を表1に示す。

40

【表 1 - 1】

表 1.

実施例 番号	構造	化学名
1		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-プロモチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
2		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-プロモチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
3		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-(4-アミノフェニル)チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
4		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
5		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
6		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
7		N-{4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]フェニル}メタンスルホンアミド塩酸塩
8		3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩
9		4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩
10		メチル4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-

10

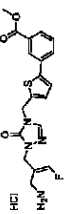
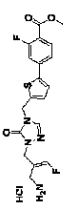
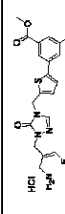
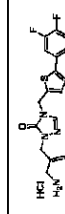
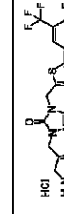
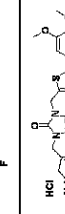
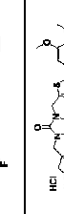
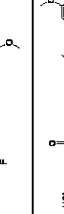
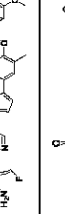
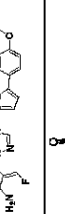
20

30

40

50

【表 1 - 2】

		トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル}ベンゾエート塩酸塩
11		メチル3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル}ベンゾエート塩酸塩
12		メチル4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート塩酸塩
13		メチル3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル)-5-フルオロベンゾエート塩酸塩
14		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-(3,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
15		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
16		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-(3,4-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
17		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
18		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-[(3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-3,5-ジメチルフェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
19		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
20		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

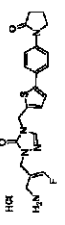
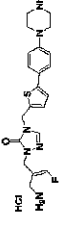
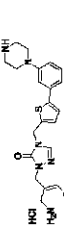
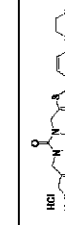
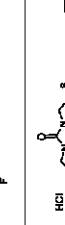
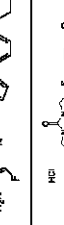
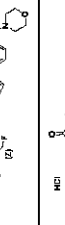
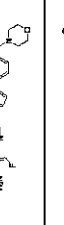
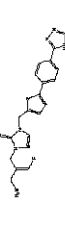
20

30

40

50

【表 1 - 3】

21		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
22		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
23		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
24		4-[(5-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
25		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
26		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
27		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
28		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
29		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
30		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
31		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

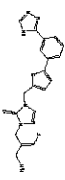
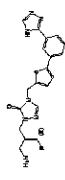
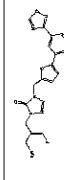
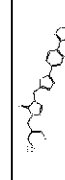
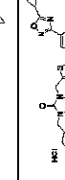
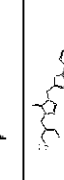
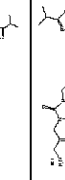
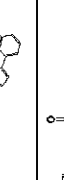
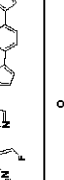
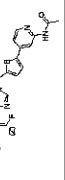
20

30

40

50

【表 1 - 4】

32		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
33		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
34		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
35		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{4-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
36		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{3-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
37		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{4-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
38		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{3-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
39		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{4-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
40		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{4-(5-シクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]
41		N-{4-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}アミノ)-2-イル}アセトアミド]
42		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-{6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル}アミノ)-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン]

10

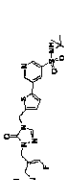
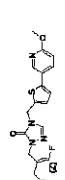
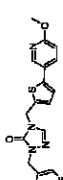
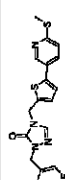
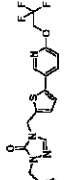
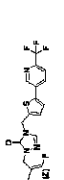
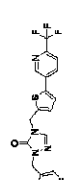
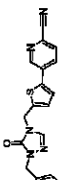
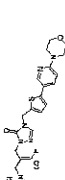
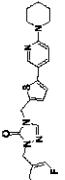
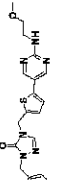
20

30

40

50

【表 1 - 5】

43		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド塩酸塩
44		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
45		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
46		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
47		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
48		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
49		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
50		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル塩酸塩
51		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
52		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[6-(ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
53		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-5-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

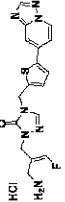
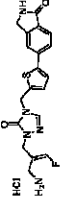
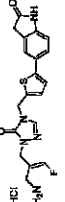
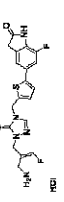
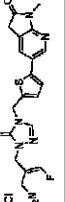
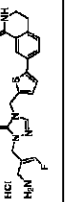
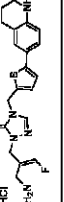
20

30

40

50

【表 1 - 7】

65		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
66		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
67		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩
68		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン塩酸塩
69		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン塩酸塩
70		5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオロ-イソインドリン-1-オン塩酸塩
71		5-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-7-フルオロ-イソインドリン-2-オン
72		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン塩酸塩
73		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン塩酸塩
74		7-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン塩酸塩
75		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩

10

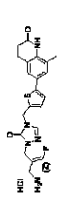
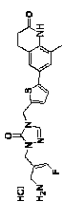
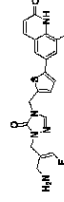
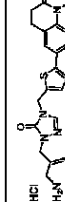
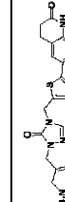
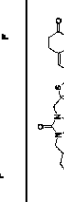
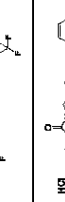
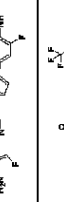
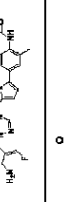
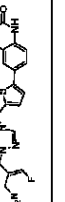
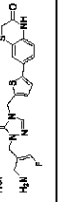
20

30

40

50

【表 1 - 8】

76		6-[5-{{1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩
77		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩
78		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-1H-キノリン-2-オン
79		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩
80		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
81		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
82		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩
83		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-キノリン-2-オン
84		7-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
85		7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4H-1,4-ベンゾアジン-3-オン塩酸塩
86		7-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-4-メチル-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

10

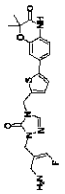
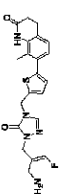
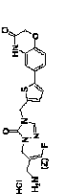
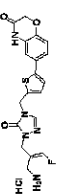
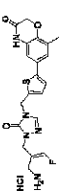
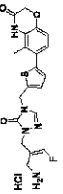
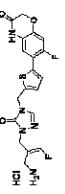
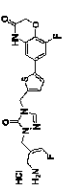
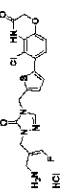
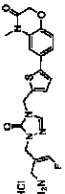
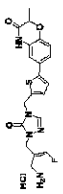
20

30

40

50

【表 1 - 9】

87		7-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン
88		7-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
89		6-[5-{{1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
90		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
91		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-8-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
92		6-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩
93		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-7-フルオロオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
94		6-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-8-フルオロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩
95		6-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-クロロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩
96		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン塩酸塩
97		6-[5-[[1-(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩

10

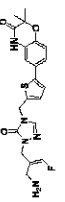
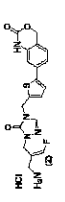
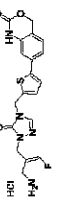
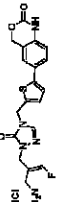
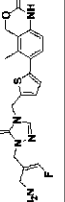
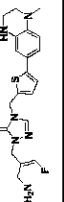
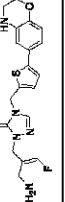
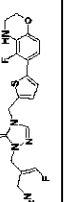
20

30

40

50

【表 1 - 10】

98		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-2,2-ジメチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン
99		7-[5-{{1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩
100		7-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩
101		6-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル}チオフェン-2-イル]-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩
102		6-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]-5-メチル-1,4-ジヒドロ-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン
103		2-[{(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
104		2-[{(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(1-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
105		2-[{(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
106		2-[{(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
107		2-[{(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
108		2-[{(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

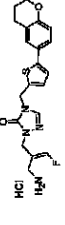
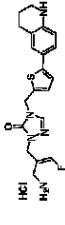
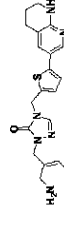
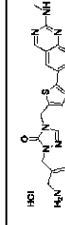
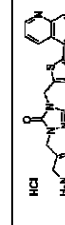
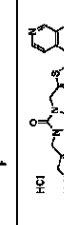
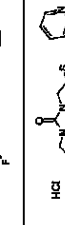
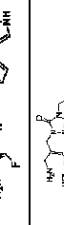
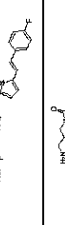
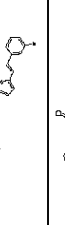
20

30

40

50

【表 1 - 11】

109		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
110		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
111		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1,8-ナフチリジン-3-イル]-2-チエニルメチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
112		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[2-(メチルアミノ)キナゾリン-6-イル]チオフェン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
113		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(キノリン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
114		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(イソキノリン-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
115		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
116		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]チオフェン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
117		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]チオフェン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
118		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)エチニル]チオフェン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
119		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1,4-[[5-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

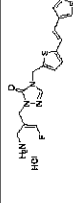
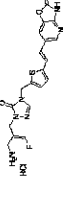
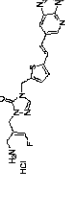
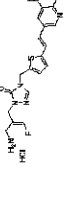
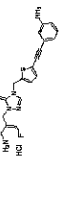
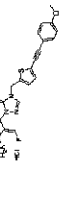
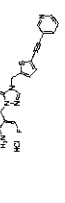
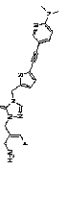
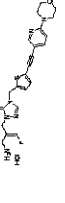
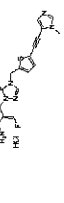
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

120		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ベンジル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
121		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-チエニル)ベンジル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
122		6-[(E)-2-[5-[(1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ベンジル]-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩
123		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[(E)-2-(3-メチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ベンジル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
124		7-[(E)-2-[5-[(1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]ベンジル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩
125		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(3-アミノフェニル)エチル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
126		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(4-メトキシフェニル)エチル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
127		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[(3-フェニル-2-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
128		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]エチル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
129		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-[6-モルホリノ-3-ピリジル]エチル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
130		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩

10

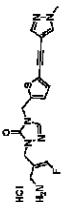
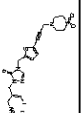
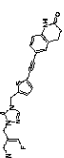
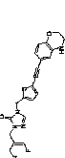
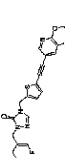
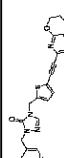
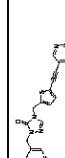
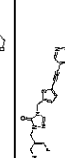
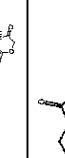
20

30

40

50

【表 1 - 13】

131		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
132		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[(1-1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
133		6-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩
134		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
135		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩
136		2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン
137		7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩
138		7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オン塩酸塩
139		2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
140		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

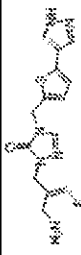
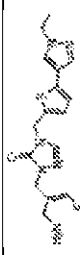
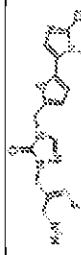
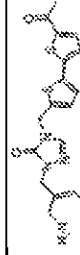
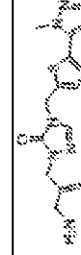
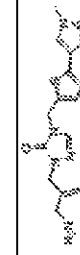
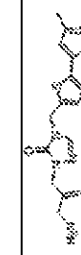
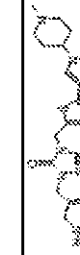
20

30

40

50

【表 1 - 15】

151		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
152		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
153		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1-イチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
154		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(2-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
155		4-[(5-アセチル-2,2'-ピチオフェン-5-イル)メチル]-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
156		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
157		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
158		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
159		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[[5-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]チオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

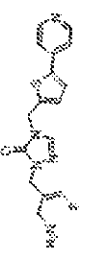
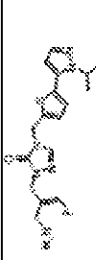
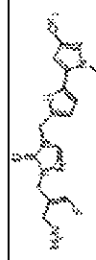
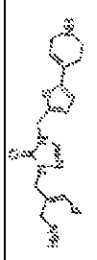
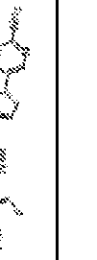
20

30

40

50

【表 1 - 16】

160		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
161		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
162		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
163		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
164		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-(ヒドロキシメチル)-2,3'-ビチオフェン-5-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
165		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[4'-メチル-2,3'-ビチオフェン-5-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
166		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-(4-アミノピリジン-2-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
167		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパノパ2-エン-1-イル]-4-[[5-(2-アミノピリジン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

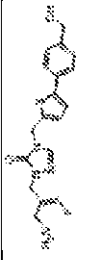
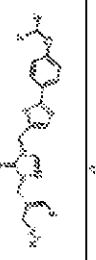
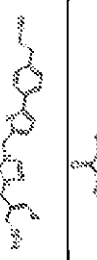
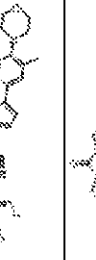
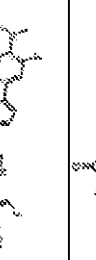
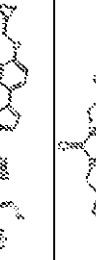
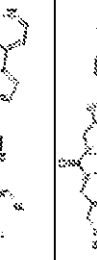
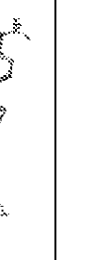
20

30

40

50

【表 1 - 17】

168		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
169		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
170		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
171		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
172		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[5-メチル-6-(ホルホルン-4-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
173		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
174		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
175		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[(5-(ピリダジン-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
176		4-[5-[(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキシ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N-メチルベンズアミド

10

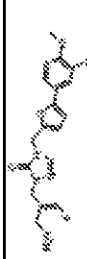
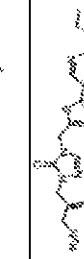
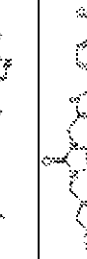
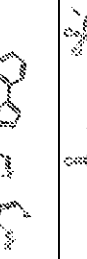
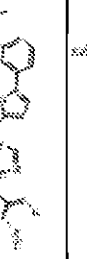
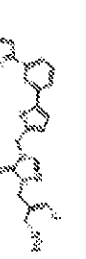
20

30

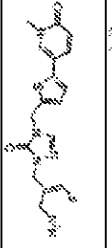
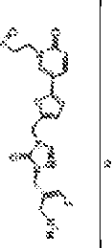
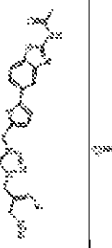
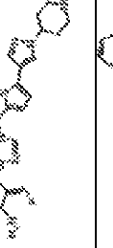
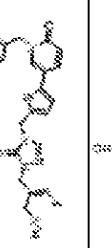
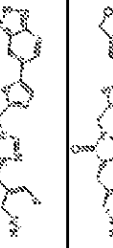
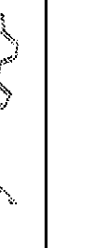
40

50

【表 1-18】

177		N-[3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]フェニル]メタンスルホンアミド
178		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
179		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-(2-イトキシピリミジン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
180		4-[[5-(4-アセチルフェニル)チオフエン-2-イル]メチル]-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
181		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-[3-(メチルスルホニル)フェニル]チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
182		3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド
183		3-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
184		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
185		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[[5-[6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]チオフエン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【表 1 - 19】

186		5-[5-({1-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド
187		5-[5-({1-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
188		5-[5-({1-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]ピリジン-2(1H)-オン
189		N-[5-[5-({1-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アセトアミド
190		2-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-4-({5-[1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
191		5-[5-({1-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-ベンジルピリジン-2(1H)-オン
192		2-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-4-({5-(2,1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
193		2-[(2E)-2-(3-フルオロプロピル)-2-イン-1-イル]-4-({5-(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)チオフェン-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

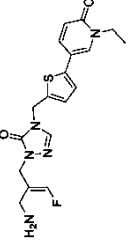
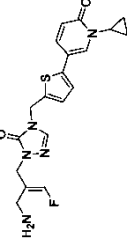
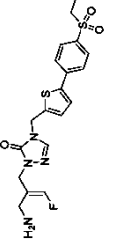
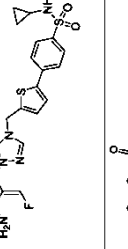
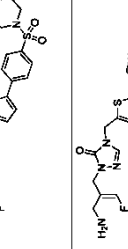
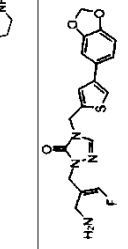
20

30

40

50

【表 1 - 20】

194		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-イチルピリジン-2(1H)-オン
195		5-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-シクロプロピルピリジン-2(1H)-オン
196		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-{{5-[4-(エチルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
197		4-[5-{{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド
198		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-{{5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
199		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-{{5-[6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
200		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-{{4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフェン-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

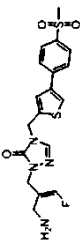
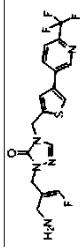
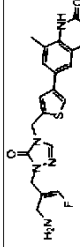
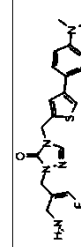
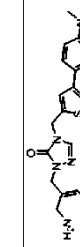
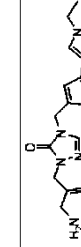
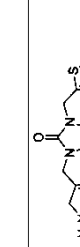
10

20

30

40

50

201		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]4-[(4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]チオフェン-3-イル)メチル]-2,4-ジクロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
202		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]4-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-3-イル)メチル]-2,4-ジクロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
203		6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジクロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル}チオフェン-3-イル]-8-メチル-3,4-ジクロキノリン-2-(1H)-オン
204		6-[4-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジクロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル}チオフェン-3-イル]-1-メチル-3,4-ジクロキノリン-2-(1H)-オン
205		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]4-[(4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]チオフェン-3-イル)メチル]-2,4-ジクロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
206		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]4-[(4-[1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]チオフェン-3-イル)メチル]-2,4-ジクロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
207		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]4-[(5-[1,3-ベンゾジオキソール-5-イル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジクロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

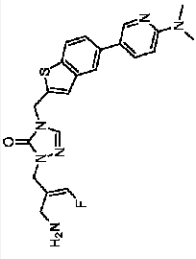
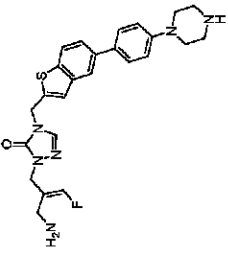
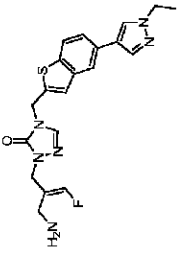
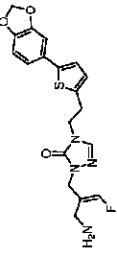
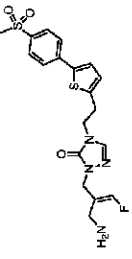
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

212		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
213		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
214		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
215		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(2-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)チオフェン-2-イル]エチル)エチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
216		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-イン-1-イル]-4-[(2-[5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イル]エチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

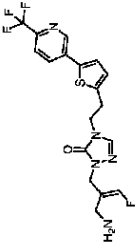
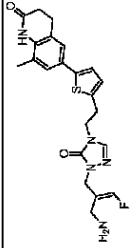
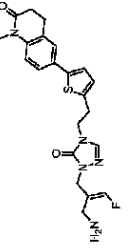
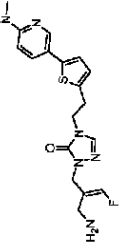
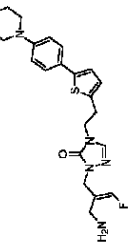
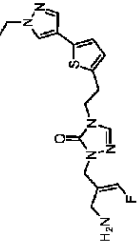
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

217		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
218		6-[5-(2-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]エチル}チオフェン-2-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
219		6-[5-(2-{1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]エチル}チオフェン-2-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
220		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
221		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
222		2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロポパ-2-エン-1-イル]-4-{2-[5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]エチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0722】

(実験例1) アミンオキシダーゼに関する活性評価

【0723】

Amplex Red 過酸化水素アッセイキット (Molecular Probes、Invitrogen、USA) を使用するホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 共役反応における過酸化水素のレベルを測定することによって、本技術による化合物を、組換えヒト VAP-1 (R&D systems) に対する活性について評価した。実験は、基質としてベンジルアミンを使用して、室温で行った。HRP 共役反応において、10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジン (Amplex Red 試薬)

の過酸化水素による酸化により、蛍光性の高い化合物であるレゾルフィンが生成する。手短に述べると、試験化合物を20 mMの濃度でジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した。用量－反応評価は、DMSO中、1：3の段階希釈によって行い、これにより、8点での曲線を作成した。上側部分の濃度は化合物の有効性により制御した後、反応用緩衝液で希釈して、1%未満の最終DMSO濃度を得た。96 黒色ウェルプレートの各ウェルに、50 mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）中で精製したヒトVAP-1を添加した。DMSOに溶解した試験化合物を37℃で30分間、ヒトVAP-1 酵素と共にインキュベートした。30分間のインキュベーション後、50 mMリン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）、1 mMベンジルアミンおよび1 U/mL HRPから調製した200 uMのAmplex Red試薬を含有する反応混合物を各ウェルに添加した。544 nmで励起させ、590 nmで発光量を読み取る波長条件下で、マイクロプレートリーダー（Flexstation 3, Molecular Devices）を使用して、1～2時間の間のいくつかの時間点において、蛍光強度を測定した。化合物の阻害効果を、阻害剤を何ら含まない対照群（DMSOで希釈したのみ）と比較して、シグナル率の低下（%）として測定した。データを4つの変数を用いるロジスティックモデルに適合させて、IC₅₀値をGraphPad Prismプログラムを使用して計算した。

【0724】

さらに、組換えヒトVAP-1の活性評価方法に類似した方法を用いて、それぞれ、0.5 mMチラミンおよび1 mMベンジルアミンを基質として使用することによって、本技術による化合物を、組換えヒトMAO-A（モノアミンオキシダーゼ-A、Sigma-Aldrich）および組換えヒトMAO-B（モノアミンオキシダーゼ-B、Sigma-Aldrich）に対する活性について評価した。組換えヒトVAP-1の活性評価方法に類似した方法を用いて、1 mMプトレッシンを基質として使用することによって、本技術による化合物を、組換えヒトDAO（ジアミンオキシダーゼ、R&D systems）に対する活性に関しても評価した。

【0725】

上の通り酵素に対する活性を評価することによって得られた結果を、以下の表2および3に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

実施例	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)			
	例 ヒト VAP-1	MAO-A	MAO-B	DAO
1	5.7	18,000	14	3,019
2	5.2	> 100,000	14	3,300
3	4.7	72,000	21	860
4	4.6	35,000	50	9,500
5	3.3	>100,000	680	
6	3.4	>100,000	70	2,900
7	0.4	35,000	11,000	1,000
8	1.2	>100,000	210	520
9	1.5	>100,000	1,600	170
10	1.5	>100,000	77	500
11	1.8	>100,000	35	1,100
12	1.8	>100,000	110	200
13	0.8	>100,000	260	320

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

14	6.5	>100,000	<100	2,400
15	0.9	>100,000	5	670
16	1.2	>100,000	300	2,800
17	1.2	>100,000	1,000	620
18	2.1	13,000	220	350
19	4.6	>100,000	1,100	1,800
20	5	6,600	730	2,700
21	2	>100,000	3,000	1,300
22	6.4	>100,000	2,600	2,400
23	2.5	>100,000	300	3,200
24	1.4	21,000	>10,000	670
25	3.1	>100,000	1,300	690
26	1.4			
27	1.1	>100,000	18,000	470
28	0.5	>100,000	200	120
29	1.4	>100,000	>10,000	150
30	0.97			340
31	0.67	>100,000	73	120

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

32	1.2			220
33	0.8	>100,000	600	790
34	2	>100,000	116	660
35	0.89	39,600	247	67
36	0.7	>100,000	101	344
37	0.76	5,590	590	120
38	2.8	7,900	1,030	2,400
39	0.3	>100,000	11	310
40	0.6	>100,000	110	370
41	1.3			380
42	0.7	>100,000	5,100	570
43	4.1	>100,000	>10,000	110
44	1.9			
45	1.1	>100,000	400	330
46	1.3	>10,000	740	380
47	4.7	>100,000	980	530
48	1.6			
49	0.5	>100,000	360	98

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

50	0.5	>100,000	3,700	360
51	0.75			110
52	0.8	>100,000	640	170
53	2.6	>100,000	10,000	380
54	1.7	>10,000	10,000	110
55	0.5	>100,000	6,400	180
56	0.4	>100,000	4,200	40
57	2.2	6,600	1,600	83
58	3.9	>100,000	>10,000	780
59	0.5	>100,000	990	1,300
60	1.8	>10,000	<100	3,000
61	1.1	16,000	10.1	<100
62	3.7	2,100	310	530
63	0.9	67,000	380	1,200
64	0.7	6,700	2,200	110
65	0.7	>100,000	3,400	1,500
66	0.5	>10,000	1,200	340
67	0.3	>100,000	11,000	1,200

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

68	0.4	>100,000	1,600	1,000
69	0.1	70,000	1,800	1,100
70	0.1	>100,000	2,800	289
71	0.2	>100,000	>10,000	530
72	0.4	100,000	<10	230
73	0.2	>100,000	6,100	93
74	0.3	>100,000	>10,000	620
75	0.3	>100,000	2,600	950
76	2.7			
77	0.2	>100,000	1,300	460
78	0.2	>100,000	4,800	630
79	0.1	>100,000	1,900	210
80	0.2	>100,000	6,300	380
81	0.18	>100,000	430	68
82	0.1	>100,000	6,300	300
83	0.5	36,000	650	280
84	0.2	63,000	>10,000	1,300
85	0.3	>100,000	1,700	320

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

86	0.2	>100,000	2,500	380
87	0.4	>100,000	2,700	760
88	0.3	>100,000	2,400	897
89	1.9			
90	0.4	24,000	660	230
91	0.9	>10,000	3,200	340
92	0.2	29,000	600	350
93	0.4	54,000	1,100	230
94	0.3	11,000	1,700	160
95	0.25	25,000	370	240
96	0.8	87,000	120	310
97	0.4	28,000	380	230
98	0.4	>100,000	530	200
99	1.2			
100	0.1	>100,000	810	140
101	0.2	>100,000	540	900
102	0.2	>100,000	480	760
103	3.2	15,000	1,500	1,100

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3.

実施例	阻害活性 (IC ₅₀ , nM)			
	例 ヒト VAP-1	MAO-A	MAO-B	DAO
104	1.1	4,000	1,200	390
105	1.8	38,400	420	8,500
106	0.8	11,000	250	2,500
107	1.5	18,000	320	960
108	0.8	21,000	3,200	250
109	2.7	25,300	104	2,540
110	0.9	32,000	370	220
111	0.6	>100,000	5,900	530
112	0.9	>100,000	950	310
113	0.8	>100,000	160	340
114	0.3	143,000	23	110
115	0.7	>100,000	120	860
116	0.6	4,400	180	1,700
117	1.3	93,000	270	1,200

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

118	1.1	140,000	58	560
119	1.8	>100,000	1,200	860
120	6.2	16,000	340	1,100
121	1.2	>100,000	290	1,800
122	1.0	>100,000	10,000	680
123	0.6	>100,000	>10,000	250
124	0.1	>100,000	5,100	270
125	3.5	>100,000	2,100	1,600
126	3.4	57,000	250	1,000
127	0.8	>100,000	150	910
128	0.7	30,000	490	9,800
129	0.6	>100,000	770	360
130	0.5	57,400	440	1,500
131	2.3	>100,000	240	1,300
132	3.1	>100,000	2,500	1,400
133	0.2	49,000	180	530
134	2.0	7,100	300	2,100
135	1.1	>100,000	750	1,100

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

136	1.5	20,000	640	790
137	1.4	>100,000	390	1,400
138	0.2	>100,000	2,300	470
139	0.5	>100,000	73	290
140	31			
141	9.2	> 100000	> 10,000	4,200
142	2.9	>100,000	1,000	11,000
143	1.4	>100,000	2,600	1,700
144	4.6	>100,000	13,000	7,400
145	4.4	>100,000	>100,000	490
146	0.4	>100,000	3,900	1,300
147	0.3	>100,000	6,700	1,000
148	0.4	>100,000	24,000	420
149	0.4	>100,000	4,500	470
150	0.8	>100,000	26,000	190
151	2.7	59,000	1,500	790
152	4.9	13,000	3,500	4,400
153	1.3	>100,000	1,900	4,700

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

154	4.4	>100,000	1,400	690
155	0.4	>100,000	470	950
156	4.2	>100,000	28	1,300
157	2.6	>100,000	330	1,700
158	1.9	>100,000	430	340
159	4.3	>100,000	>100,000	1,200
160	2.2	>100,000	51	1,100
161	3.7	>100,000	15	4,300
162	3.2	>100,000	250	250
163	2.1	>100,000	5,500	300
164	2.5	>100,000	170	6,800
165	7.5	>100,000	2.8	5,300
166	7.7	>100,000	1,300	14,000
167	2.4	>100,000	>10,000	1,800
168	12	>100,000	340	4,500
169	3.3	>100,000	930	12,000
170	3	>100,000	190	3,100
171	2.4	>100,000	740	16,000

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

172	2.8	>100,000	3,900	490
173	2.1	>100,000	2,000	1,200
174	7.7	>100,000	570	1,000
175	3.6	>100,000	4,400	670
176	1.5	>100,000	1,900	1,100
177	1.5	>100,000	300	570
178	0.8	>100,000	700	280
179	1.2	>100,000	8400	89
180	0.9	>100,000	410	1200
181	1.5	>100,000	250	760
182	3.7	>100,000	6,600	3,600
183	1.2	>100,000	220	440
184	3.4	>100,000	330	3,800
185	2.7	>100,000	310	730
186	2.4	>100,000	20,000	140
187	1.3	>100,000	1,600	1,800
188	4.2	>100,000	>10,000	450
189	0.7	22,500	420	780

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

190	3.8	>100,000	>100,000	1,800
191	1.1	>100,000	1,500	130
192	1	>100,000	120	310
193	1	>100,000	85	2,000
194	1.6	>100,000	1,500	1,200
195	1.6	>100,000	2,300	710
196	2.3	>100,000	4,700	230
197	2	>100,000	2,700	340
198	2.2	>100,000	6,200	220
199	8.8	>100,000	>100,000	1,100
200	3.1	>100,000	130	4,200
201	1.5	>100,000	3,000	450
202	1.5	>100,000	890	390
203	0.6	>100,000	1,200	640
204	0.4	36,700	280	260
205	1.1	>100,000	2,500	20,000
206	2.4	>100,000	1,800	240
207	3.8	>100,000	64	2,800

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

208	1.2	>100,000	26,000	780
209	2.3	>100,000	990	1,500
210	1.7	>100,000	9,200	590
211	1.9	49,000	7,900	1,000
212	2.3	37,000	4,900	77,000
213	3.0	>100,000	5,200	1,500
214	1.6	>100,000	2,200	1,400
215	1.3	>100,000	310	380
216	0.5	>100,000	37,000	68
217	0.7	>100,000	6,900	61
218	0.7	>100,000	76,000	200
219	0.5	>100,000	38,000	120
220	0.7	>100,000	25,000	520
221	1.8	>100,000	>100,000	1,420
222	0.7	>100,000	38,000	890

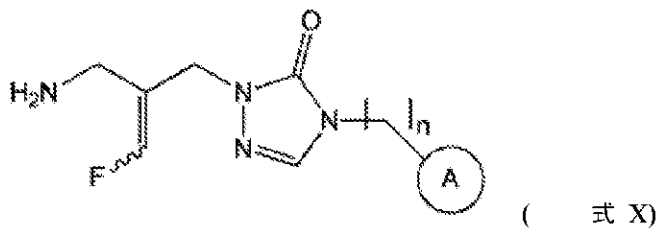
【 0 7 2 6】

上の表 2 および 3 の結果から、本技術による化合物は、概して、様々なアミノオキシダーゼの中で、VAP-1 に対する優れた選択的阻害活性を有することが分かる。

【 0 7 2 7】

段落 A. 式 X の化合物

【化 3 5】



その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

(式中、

n は、1 または 2 であり、

10

20

30

40

50

Aは、ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NまたはSから選択される1～5個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁～₃アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-Rおよび-C≡C-Rから選択される置換基で必要に応じて置換されており、

Rは、O、NまたはSから選択される1～5個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である）。

【0728】

段落B. Aが、チアゾール、チオフエン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドール、アザインドール、イソインドール、アザイソインドール、インダゾール、アザインダゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、アザベンゾチオフエン、ベンゾフラン、アザベンゾフラン、イソベンゾフラン、アザベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、プリンおよびピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから選択される、段落Aの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

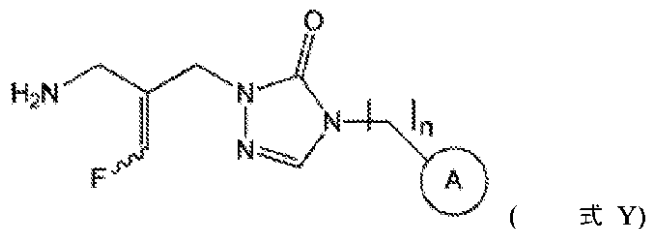
【0729】

段落C. Aが、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンから選択される、段落Aまたは段落Bの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0730】

段落D. 式Yの化合物

【化36】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

(式中、

nは、1または2であり、

Aは、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

前記ヘテロアリール基は、C₁～₃アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-Rおよび-C≡C-Rからなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

前記Rは、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1, 5-a]ピリジン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3, 4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、3, 4-ジヒドロ-キノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、

オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、

前記環式環は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アルコキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている)。

【0731】

段落E. nが1である、段落A~Dのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0732】

段落F. nが2である、段落A~Dのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0733】

段落G. Aが、チオフェンまたはベンゾチオフェンである、段落A~Fのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0734】

段落H. Aが、チオフェンである、段落A~Fのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0735】

段落I. Aが、ベンゾチオフェンである、段落A~Fのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0736】

段落J. 前記ヘテロアリール基が、-Rで置換されている、段落A~Iのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0737】

段落K. 前記Rが、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オンおよびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジンからなる群から選択される環式環である、段落A~Jのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれら

10

20

30

40

50

の塩。

【0738】

段落L. 前記Rが、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環である、段落A~Kのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0739】

段落M. 前記環式環が、ハロゲン、C₁~6アルキルまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニルで置換されている、段落A~Lのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

10

【0740】

段落N. nが1であり、

Aが、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび3,1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフェンであり、

前記環式環が、ハロゲン、C₁~6アルキルまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニルで置換されている、

段落A~Dのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

20

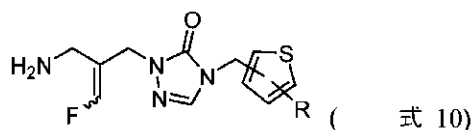
【0741】

段落O. 表1、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、段落A~Dのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0742】

段落P. 式10の化合物：

【化37】



30

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

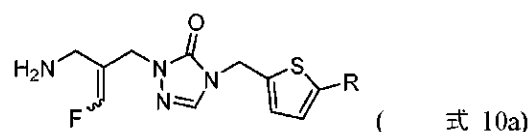
(式中、

Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)。

【0743】

段落Q. 式10aの、段落Pの化合物：

【化38】



40

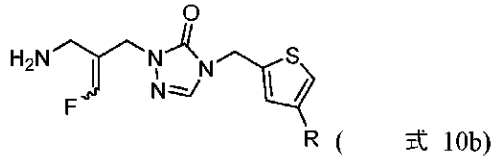
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0744】

段落R. 式10bの、段落Pの化合物：

50

【化 3 9】



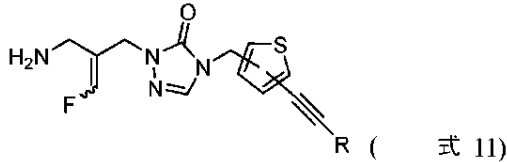
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0 7 4 5】

段落 S . 式 1 1 の化合物：

10

【化 4 0】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

(式中、

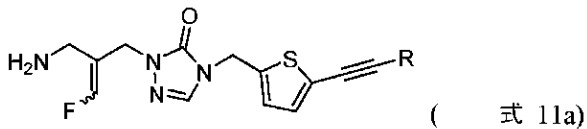
R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)。

20

【0 7 4 6】

段落 T . 式 1 1 a の、段落 S の化合物：

【化 4 1】



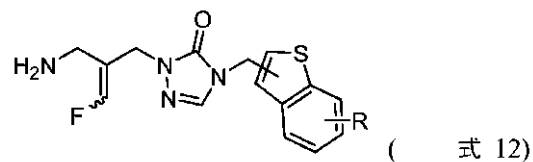
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

30

【0 7 4 7】

段落 U . 式 1 2 の化合物：

【化 4 2】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

40

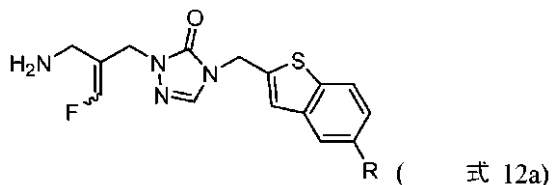
(式中、

R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)。

【0 7 4 8】

段落 V . 式 1 2 a の、段落 U の化合物：

【化 4 3】

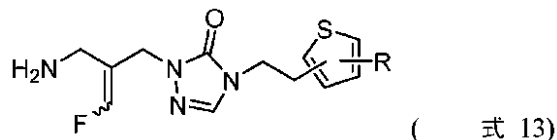


もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0749】

段落W. 式13の化合物：

【化 4 4】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

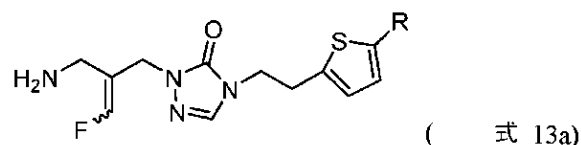
(式中、

Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)。

【0750】

段落X. 式13aの、段落Wの化合物：

【化 4 5】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0751】

段落Y. Rが、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、およびピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンからなる群から選択され、

Rが、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、ベ

10

20

30

40

50

ンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ- $C_{1\sim6}$ アルコキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、($C_{1\sim6}$ シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、モノまたはジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ- $C_{1\sim6}$ シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、 $C_{1\sim6}$ アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび $C_{1\sim6}$ アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている、

段落A~DまたはP~Xのいずれか1つの化合物、もしくはそれらの異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0752】

段落Z. 段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【0753】

段落AA. 哺乳動物に、治療有効量の段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を投与するステップを含む、血管接着タンパク質(VAP)-1を選択的に阻害する方法。

【0754】

段落AB. それを必要とする対象におけるNASHを処置する方法であって、対象に、治療有効量の段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、あるいは治療有効量の段落Zの医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【0755】

段落AC. NASHの処置のための医薬の製造のための、段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用。

【0756】

段落AD. NASHの処置に使用するための、段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0757】

段落AE. NASHを処置することにおける使用のための、段落Zの組成物。

【0758】

段落AF. VAP-1の選択的阻害に使用するための、段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

【0759】

段落AG. VAP-1の選択的阻害に使用するための、段落Zの組成物。

【0760】

段落AH. それを必要とする対象におけるVAP-1により媒介される疾患を処置する方法であって、対象に、治療有効量の段落A~Yのいずれか1つの化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、あるいは治療有効量の段落Zの医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【0761】

10

20

30

40

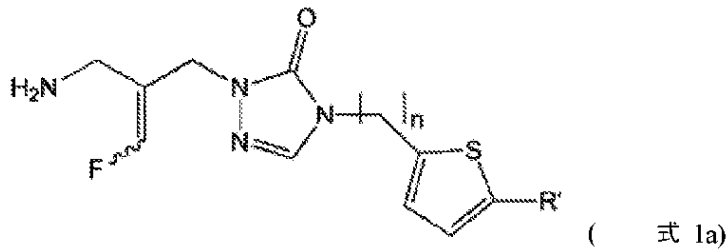
50

段落 A I. V A P - 1 により媒介される疾患が、脂質およびリポタンパク質障害、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態および疾患、I 型もしくは II 型糖尿病ならびに I 型および II 型糖尿病の臨床的合併症、慢性肝内もしくは何らかの形態の肝外胆汁鬱滞性状態、肝線維症、急性肝内胆汁鬱滞性状態、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性もしくは慢性炎症性障害、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態、炎症性腸疾患、肥満およびメタボリックシンドローム（脂質代謝異常、糖尿病および異常な程に高い肥満度指数の複合状態）、細胞内細菌もしくは寄生原虫による持続性感染、非悪性過剰増殖性障害、悪性過剰増殖性障害、特に結腸腺癌および肝細胞癌、肝臓脂肪症および関連する症候群、B 型肝炎感染、C 型肝炎感染、ならびに／またはアルコール誘発性肝硬変もしくは肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滞性および線維性の効果の、慢性肝疾患のもしくは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全もしくは肝機能不全、急性心筋梗塞、急性脳卒中、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化のエンドポイントとして起こる血栓症、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬、ならびに脳梗塞の、個々のものまたはそれらの任意の組合せからなる群から選択される、段落 A H の方法。

【 0 7 6 2 】

段落 A J. 式 1 a の化合物

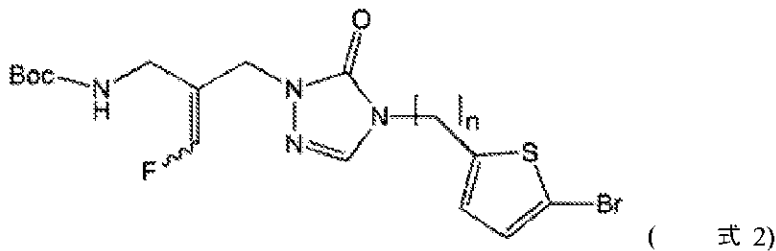
【 化 4 6 】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を調製する方法であって、

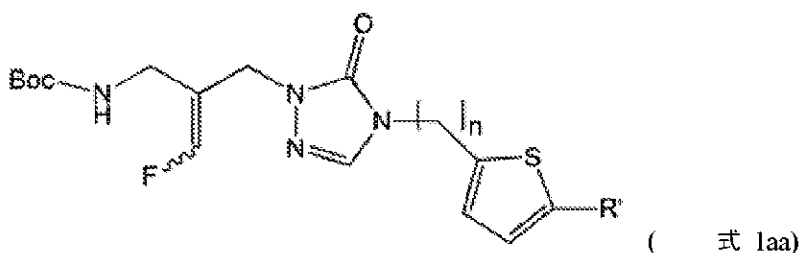
式 2 の化合物を式 3 a の化合物または式 3 b の化合物と反応させて、式 1 a a の化合物を得るステップ

【 化 4 7 】



Z₂-B-R' (式 3a)

HC≡CR' (式 3b)



および

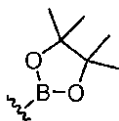
反応条件下で、式 1 a a の化合物から B o c を除去して、式 1 a の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を得るステップ

(式中、n は、1 または 2 であり、

B o c は、アミン保護基であり、

Z は、ヒドロキシもしくは C₁~3 アルコキシであるか、または 2 つの Z は、それらが結合しているホウ素と一緒に、

【化 4 8】



10

を形成し、

R' は、-R、-CH₂-R、-CH=CH-R または -C≡C-R であり、

R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、この環式環は、芳香族または非芳香族である)

を含む、方法。

【0763】

段落 A K. R が、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキサール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [5,4-b] ピリジン、ピロロ [2,3-b] ピリジン、ピロロ [2,3-b] ピリジン-2-オン、トリアゾロン [1,5-a] ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオキサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ [4,5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4,5-b] ピリジン、ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン、ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-2-オン、ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン-2-オン、ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン、ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン、およびピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オンからなる群から選択され、

20

30

R が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6 アルコキシ、トリフルオロエトキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6 シクロアルキル)メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルキルスルホニルアミノ、C₁~6 アルキルカルボニルアミノ、C₁~6 アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6 シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6 アルキルカルボニル、C₁~6 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキルスルホニル-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6 アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6 アルキル、テトラヒドロピラニル

40

50

、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されている、

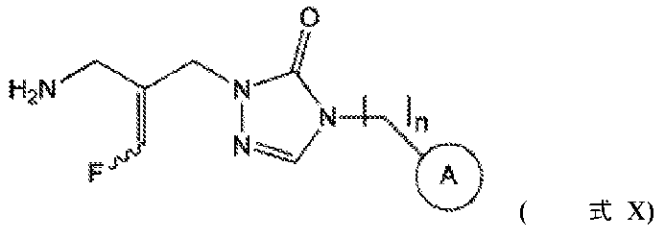
段落A Jの方法。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式Xの化合物

【化49】



10

その異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

〔式中、

nは、1または2であり、

Aは、ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は、O、NまたはSから選択される1~5個のヘテロ原子環員を有しており、前記ヘテロアリール基は、C₁~3アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-Rおよび-C≡C-Rから選択される置換基で必要に応じて置換されており、

20

Rは、O、NまたはSから選択される1~5個のヘテロ原子環員を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である〕。

(項目2)

Aが、チアゾール、チオフエン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドール、アザインドール、イソインドール、アザイソインドール、インダゾール、アザインダゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、アザベンゾチオフエン、ベンゾフラン、アザベンゾフラン、イソベンゾフラン、アザベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、プリンおよびピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選択される、項目1に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

30

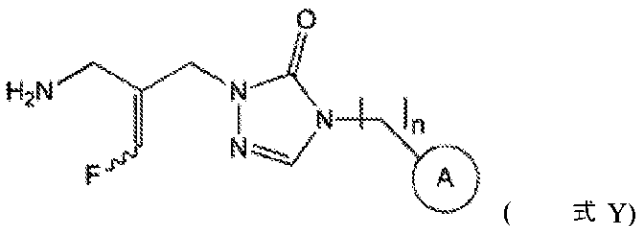
(項目3)

Aが、チオフエン、チアゾールおよびベンゾチオフエンから選択される、項目1に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目4)

式Yの化合物

【化50】



40

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

〔式中、

50

n は、1 または 2 であり、

A は、チオフェン、チアゾールおよびベンゾチオフェンからなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

前記ヘテロアリール基は、C₁~3 アルキル、ハロゲン、-R、-CH=CH-R および -C≡C-R からなる群から選択される置換基で必要に応じて置換されており、

前記 R は、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-5-オン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾロン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン、トリアゾロン [1, 5-a] ピリジン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノリン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3, 4-ジヒドロナフチリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、3, 4-ジヒドロ-キノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択される環式環であり、

前記環式環は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 シクロアルキル、ベンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6 アルコキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6 シクロアルキル) メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルコキシ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルキルスルホニルアミノ、C₁~6 アルキルカルボニルアミノ、C₁~6 アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6 シクロアルキルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6 アルキルカルボニル、C₁~6 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキルスルホニル-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ペペリジニル、C₁~6 アルキル-ペペリジニル、ペペラジニル、アセチルペペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6 アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよび C₁~6 アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される 1~3 つの置換基で必要に応じて置換されている】。

(項目 5)

n が 1 である、項目 1~4 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 6)

A がチオフェンである、項目 1~5 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 7)

前記ヘテロアリール基が、-R で置換されている、項目 1~6 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 8)

前記 R が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン、1, 3-ジヒドロインドール-2-オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-3-オン、ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オンおよびピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジンからなる群から選択される環式環である、項目 1~7 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

10

(項目 9)

前記 R が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび 3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環である、項目 1~8 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 10)

前記環式環が、ハロゲン、C₁~6 アルキルまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニルで置換されている、項目 1~9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

20

(項目 11)

n が 1 であり、

A が、ベンゼン、ピリジン-2-オン、ピラゾール、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、1, 4-ベンゾオキサジン-3-オンおよび 3, 1-ベンゾオキサジン-2-オンからなる群から選択される環式環で置換されているチオフェンであり、

前記環式環が、ハロゲン、C₁~6 アルキルまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニルで置換されている、

項目 1~4 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

30

(項目 12)

以下の化合物：

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-アミノフェニル)チオフェン-2-イル]メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩；

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパー-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロフェニル]チオフェン-2-イル

50

メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 N-4-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-
 エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
 4-イルメチル) チオフェン-2-イル] フェニルメタンスルホンアミド塩酸塩;
 3-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-
 -1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩;
 4-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-
 -1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩;
 メチル4-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
 -4-イルメチル) チオフェン-2-イル] ベンゾエート塩酸塩;
 メチル3-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
 -4-イルメチル) チオフェン-2-イル] ベンゾエート塩酸塩;
 メチル4-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
 -4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2-フルオロベンゾエート塩酸塩;
 メチル3-[5-(1-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-
 -4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 5-フルオロベンゾエート塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(3, 4-ジフルオロフェニル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-
 ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] チオフェン-2-
 イルメチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-
 ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) チオフェン-2-イル] メチル-2
 , 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-[(5-4-[(3, 5-ジメトキシベンジル) オキシ] -3, 5-ジメチルフェ
 ニルチオフェン-2-イル) メチル] -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(5-[4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] チオフェン-2-イルメチル)
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(5-[4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-イルメチル)
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(5-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-イル
 ルメチル) -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;
 2-[(2E) - 2-(アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(5-[4-(ピペラジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-イルメチル)
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

10

20

30

40

50

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(ピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イルメチル)
-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

4-(5-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-
イルメチル)-2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-
1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]チオフェン-
2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸
塩;

10

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]チオフェン-2-イ
ルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

20

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェ
ン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェ
ン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェ
ン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

30

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]チオフェ
ン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]チオフェ
ン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)
フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリ
アゾール-3-オン塩酸塩;

40

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-(5-[3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)
フェニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリ
アゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
-4-[5-4-[5-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-
イル]フェニルチオフェン-2-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,
4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

50

－ 4 － [(5 － 3 － [5 － (プロパン－ 2 － イル) － 1 , 2 , 4 － オキサジアゾール－ 3 － イル] フェニルチオフェン－ 2 － イル) メチル] － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [4 － (1 , 2 , 5 － オキサジアゾール－ 3 － イル) フェニル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [4 － (1 , 2 － オキサゾール－ 3 － イル) フェニル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

N － 4 － [5 － (1 － [(2 Z) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 5 － オキソ－ 1 , 5 － ジヒドロ－ 4 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 4 － イルメチル) チオフェン－ 2 － イル] ピリジン－ 2 － イルアセトアミド塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (ジメチルアミノ) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

5 － [5 － (1 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 5 － オキソ－ 1 , 5 － ジヒドロ－ 4 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 4 － イルメチル) チオフェン－ 2 － イル] － N － t e r t － ブチルピリジン－ 3 － スルホンアミド塩酸塩 ;

2 － [(2 Z) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － [5 － (6 － メトキシピリジン－ 3 － イル) チオフェン－ 2 － イル] メチル－ 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － [5 － (6 － メトキシピリジン－ 3 － イル) チオフェン－ 2 － イル] メチル－ 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (メチルスルファニル) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (2 , 2 , 2 － トリフルオロエトキシ) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 Z) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (トリフルオロメチル) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (トリフルオロメチル) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

5 － [5 － (1 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 5 － オキソ－ 1 , 5 － ジヒドロ－ 4 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 4 － イルメチル) チオフェン－ 2 － イル] ピリジン－ 2 － カルボニトリル塩酸塩 ;

2 － [(2 Z) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (モルホリン－ 4 － イル) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － (5 － [6 － (ピペリジン－ 1 － イル) ピリジン－ 3 － イル] チオフェン－ 2 － イルメチル) － 2 , 4 － ジヒドロ－ 3 H － 1 , 2 , 4 － トリアゾール－ 3 － オン塩酸塩 ;

2 － [(2 E) － 2 － (アミノメチル) － 3 － フルオロプロパ－ 2 － エン－ 1 － イル] － 4 － [(5 － 2 － [(2 － メトキシエチル) アミノ] ピリミジン－ 5 － イルチオフェン

10

20

30

40

50

－２－イル）メチル〕－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

５－〔５－（１－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イルメチル）チオフェン－２－イル〕ピリミジン－２－カルボニトリル塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－（５－〔２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル〕チオフェン－２－イルメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－（５－〔２－（メチルスルファニル）ピリミジン－５－イル〕チオフェン－２－イルメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－（５－〔２－（モルホリン－４－イル）ピリミジン－５－イル〕チオフェン－２－イルメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

４－〔〔５－（１－アセチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－２－チエニル〕メチル〕－２－〔（Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロ－アリル〕－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－〔（２Ｚ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｚ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－５－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（１，３－ベンゾオキサゾール－５－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（〔１，３〕チアゾロ〔５，４－ｂ〕ピリジン－６－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

２－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－４－〔５－（〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－７－イル）チオフェン－２－イル〕メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン塩酸塩；

６－〔５－（１－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イルメチル）チオフェン－２－イル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－オン塩酸塩；

５－〔５－（１－〔（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル〕－５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イルメチル）チオフェン－２－イル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－

10

20

30

40

50

オン塩酸塩；

5 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1, 3 - ジヒドロ-2 H - インドール-2 - オン塩酸塩；

5 - [5 - [(1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ-アリル] - 5 - オキソ-1, 2, 4 - トリアゾール-4-イル] メチル] - 2 - チエニル] - 7 - フルオロ-イソインドール-1 - オン塩酸塩；

5 - [5 - [(1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ-アリル] - 5 - オキソ-1, 2, 4 - トリアゾール-4-イル] メチル] - 2 - チエニル] - 7 - フルオロ-インドリン-2 - オン塩酸塩；

5 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1, 3 - ベンゾオキサゾール-2 (3 H) - オン塩酸塩；

5 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1 - メチル-1, 3 - ジヒドロ-2 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン-2 - オン塩酸塩；

7 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン-1 (2 H) - オン塩酸塩；

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 3, 4 - ジヒドロキノリン-2 (1 H) - オン塩酸塩；

6 - [5 - (1 - [(2 Z) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8 - メチル-3, 4 - ジヒドロキノリン-2 (1 H) - オン塩酸塩；

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8 - メチル-3, 4 - ジヒドロキノリン-2 (1 H) - オン塩酸塩；

6 - [5 - [(1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ-アリル] - 5 - オキソ-1, 2, 4 - トリアゾール-4-イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - メチル-1 H - キノリン-2 - オン；

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル] - 1 - メチル-3, 4 - ジヒドロキノリン-2 (1 H) - オン塩酸塩；

6 - [5 - [(1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ-アリル] - 5 - オキソ-1, 2, 4 - トリアゾール-4-イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - フルオロ-3, 4 - ジヒドロ-1 H - キノリン-2 - オン；

6 - [5 - [(1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロ-アリル] - 5 - オキソ-1, 2, 4 - トリアゾール-4-イル] メチル] - 2 - チエニル] - 8 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロ-1 H - キノリン-2 - オン；

6 - [5 - (1 - [(2 E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4-

10

20

30

40

50

イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8-フルオロキノリン-2 (1H) - オン塩酸塩;
 6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 8-メチル
 - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H-キノリン-2-オン;

7 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) -
 オン塩酸塩;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 4H-1, 4-
 ベンゾチアジン-3-オン塩酸塩;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 4-メチル
 - 1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 2, 2-ジ
 メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

7 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 8-メチル
 - 3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン;

6 - [5 - (1 - [(2Z) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) -
 オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) -
 オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 8-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-
 3 (4H) - オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 5-メチル
 - 4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 7-フルオロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン
 - 3 (4H) - オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 8-フルオ
 ロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-
 オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル] - 5-クロロ
 - 4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6 - [5 - (1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン
 - 1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
 イルメチル) チオフェン-2-イル] - 4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-
 3 (4H) - オン塩酸塩;

6 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 5-

10

20

30

40

50

オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] -2-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン塩酸塩;

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] -2, 2-ジメチル-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-3-オン;

7-[5-(1-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

7-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

6-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) チオフェン-2-イル]-1, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン塩酸塩;

6-[5-[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] -2-チエニル] -5-メチル-1, 4-ジヒドロ-3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-6-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(5-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-2-チエニル] メチル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[2-(メチルアミノ) キナゾリン-6-イル] チオフェン-2-イル) メチル

10

20

30

40

50

ル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - [5 - (キノリン-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒドロ

- 3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - [5 - (イソキノリン-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-ジヒ

ドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - [5 - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル]

メチル-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - (5 - [(E) - 2 - (4-ヒドロキシフェニル) エテニル] チオフェン-2-イル

メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - (5 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) エテニル] チオフェン-2-イル

メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - (5 - [(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) エテニル] チオフェン-2-イル

メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [(E)

) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] - 2-チエニル] メチル] -

1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [2 -

[4 - (ジメチルアミノ) フェニル] ビニル] - 2-チエニル] メチル] - 1, 2, 4-

トリアゾール-3-オン;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [(E)

) - 2 - (3-チエニル) ビニル] - 2-チエニル] メチル] - 1, 2, 4-トリアゾー

ル-3-オン塩酸塩;

6 - [(E) - 2 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-

アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル]

ビニル] - 3H-オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [(E)

) - 2 - (3-メチルイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イル) ビニル] - 2-チエ

ニル] メチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

7 - [(E) - 2 - [5 - [[1 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-

アリル] - 5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] メチル] - 2-チエニル]

ビニル] - 1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]オキサジン-2-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - (5 - [(3-アミノフェニル) エチニル] チオフェン-2-イルメチル) - 2,

4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - (5 - [(4-メトキシフェニル) エチニル] チオフェン-2-イルメチル) - 2,

4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

- 4 - [5 - (ピリジン-3-イルエチニル) チオフェン-2-イル] メチル-2, 4-

ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [2 -

[6 - (ジメチルアミノ) - 3-ピリジル] エチニル] - 2-チエニル] メチル] - 1,

2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロ-アリル] - 4 - [[5 - [2 -

10

20

30

40

50

(6-モルホリノ-3-ピリジル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-(5-[3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]チオフェン-2-イルメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

6-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-6-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン塩酸塩;

2-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-4-[[5-[2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-7-イル)エチニル]-2-チエニル]メチル]-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-2-オン塩酸塩;

7-[2-[5-[[1-[(E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロ-アリル]-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル]-2-チエニル]エチニル]-4H-ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン-3-オン塩酸塩;

2-[(2Z)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-4-{ [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン;

5-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]-1-(プロパン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン;

3-{4-[5-({1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル}メチル)チオフェン-2-イル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾ

10

20

30

40

50

ール-5 (4H) -オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - ({ 5 - [6 - (モルホリン-4 - イルメチル) ピリジン-3 - イル] チオフェン
- 2 - イル } メチル) - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；
6 - [5 - ({ 1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エ
ン-1 - イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4
- イル } メチル) チオフェン-2 - イル] - 7 - フルオロ-3, 4 - ジヒドロキノリン-
2 (1H) - オン；

6 - [5 - ({ 1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エ
ン-1 - イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4
- イル } メチル) チオフェン-2 - イル] - 3 - メチル-3, 4 - ジヒドロキナゾリン-
2 (1H) - オン；

10

6 - [5 - ({ 1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エ
ン-1 - イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4
- イル } メチル) チオフェン-2 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ-1, 8 - ナフチリジン-
2 (1H) - オン；

6 - [5 - ({ 1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エ
ン-1 - イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4
- イル } メチル) チオフェン-2 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ-2H - ピリド [2, 3 -
d] [1, 3] オキサジン-2 - オン；

20

7 - [5 - ({ 1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エ
ン-1 - イル] - 5 - オキソ-1, 5 - ジヒドロ-4H - 1, 2, 4 - トリアゾール-4
- イル } メチル) チオフェン-2 - イル] - 1 - メチル-1H - ピリド [2, 3 - b] [1,
4] オキサジン-2 (3H) - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1 - ベンジル-1H - ピラゾール-4 - イル) チオフェン-2 - イル]
メチル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1H - ピラゾール-4 - イル) チオフェン-2 - イル] メチル } - 2,
4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

30

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1 - エチル-1H - ピラゾール-4 - イル) チオフェン-2 - イル] メ
チル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (2 - クロロ-1 - メチル-1H - イミダゾール-5 - イル) チオフェン
- 2 - イル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；
4 - [(5' - アセチル-2, 2' - ビチオフェン-5 - イル) メチル] - 2 - [(2E)
- 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル] - 2, 4 - ジヒド
ロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1 - メチル-1H - ピラゾール-5 - イル) チオフェン-2 - イル] メ
チル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

40

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1, 3 - ジメチル-1H - ピラゾール-4 - イル) チオフェン-2 - イ
ル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - { [5 - (1, 3 - ジメチル-1H - ピラゾール-5 - イル) チオフェン-2 - イ
ル] メチル } - 2, 4 - ジヒドロ-3H - 1, 2, 4 - トリアゾール-3 - オン；

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロプロパ-2 - エン-1 - イル]
- 4 - ({ 5 - [1 - (1 - メチルピペリジン-4 - イル) - 1H - ピラゾール-4 - イ

50

ル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - {[5 - (ピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [1 - (プロパン-2-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [1-メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-5-イル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - {[5 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - {[5' - (ヒドロキシメチル) - 2, 3' - ビチオフェン-5-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - [(4' - メチル-2, 3' - ビチオフェン-5-イル) メチル] - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - {[5 - (4-アミノフェニル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - {[5 - (2-アミノピリミジン-5-イル) チオフェン-2-イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [4 - (2-ヒドロキシエチル) フェニル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [5-メチル-6 - (モルホリン-4-イル) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5-フルオロピリジン-3-イル] チオフェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;

2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル] - 4 - ({5 - [6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン-3-イル] チオフェン-2

10

20

30

40

50

-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{[5-(ピリダジン-4-イル)チオフエン-2-イル]メチル}-2, 4-ジ
 ヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 4-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N-メチルベンズアミド;
 N-{3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-
 2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾー
 ル-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]フェニル}メタンスルホンアミド;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{[5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル]メチ
 ル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{[5-(2-エトキシピリミジン-5-イル)チオフエン-2-イル]メチル}
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 4-{[5-(4-アセチルフェニル)チオフエン-2-イル]メチル}-2-[(2
 E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]-2, 4-ジ
 ヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-([5-[3-(メチルスルホニル)フェニル]チオフエン-2-イル]メチル)
 -2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド;
 3-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N, N-ジメチルベゼンスルホンアミド;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-([5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]チオフエン-2-イル
 }メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-([5-[6-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]チオフエン-
 2-イル]メチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホ
 ンアミド;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-1-メチルピリジン-2(1H)-オン;
 5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル}メチル)チオフエン-2-イル]-1-[2-(メチルスルホニル)エチル]ピ
 リジン-2(1H)-オン;
 N-{5-[5-(1-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-
 2-エン-1-イル]-5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾー
 ル-4-イル}メチル)チオフエン-2-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル
 }アセトアミド;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]

10

20

30

40

50

－４－（ { ５－ [１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル] チオフェン－２－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

５－ [５－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－２－イル] －１－ベンジルピリジン－２（１Ｈ）－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－ { [５－（２，１，３－ベンゾチアジアゾール－５－イル）チオフェン－２－イル] メチル } －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－ { [５－（１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イル）チオフェン－２－イル] メチル } －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

５－ [５－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－２－イル] －１－エチルプリジン－２（１Ｈ）－オン；

５－ [５－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－２－イル] －１－シクロプロピルピリジン－２（１Ｈ）－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ５－ [４－（エチルスルホニル）フェニル] チオフェン－２－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

４－ [５－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－２－イル] －Ｎ－シクロプロピルベンゼンスルホンアミド；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ５－ [４－（モルホリン－４－イルスルホニル）フェニル] チオフェン－２－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ５－ [６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル] チオフェン－２－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－ { [４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）チオフェン－３－イル] メチル } －２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ４－ [４－（メチルスルホニル）フェニル] チオフェン－３－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ４－ [６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル] チオフェン－３－イル } メチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン；

６－ [４－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－３－イル] －８－メチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン；

６－ [４－（ { １－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －５－オキソ－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル } メチル）チオフェン－３－イル] －１－メチル－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン；

２－ [（２Ｅ）－２－（アミノメチル）－３－フルオロプロパ－２－エン－１－イル] －４－（ { ４－ [６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル] チオフェン－３－イル }

10

20

30

40

50

メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - { [4 - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) チオフェン-3-イル] メ
 チル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - { [5 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2
 -イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - ({5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1-ベンゾチオフェン-2-イ
 ル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - ({5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1-ベンゾチオフ
 ェン-2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-
 オン;
 6 - [2 - ({1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) - 1-ベンゾチオフェン-5-イル] - 8-メチル-3, 4-ジヒドロ
 キノリン-2 (1H) - オン;
 6 - [2 - ({1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エ
 ン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4
 -イル} メチル) - 1-ベンゾチオフェン-5-イル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ
 キノリン-2 (1H) - オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - ({5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 1-ベンゾチオフェン
 -2-イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - ({5 - [4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル] - 1-ベンゾチオフェン-2
 -イル} メチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - { [5 - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1-ベンゾチオフェン-2
 -イル] メチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - {2 - [5 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) チオフェン-2-イル]
 エチル} - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - (2 - {5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] チオフェン-2-イル} エチ
 ル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - (2 - {5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] チオフェン-2
 -イル} エチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 6 - [5 - (2 - {1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール
 -4-イル} エチル) チオフェン-2-イル] - 8-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン
 -2 (1H) - オン;
 6 - [5 - (2 - {1 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2
 -エン-1-イル] - 5-オキソ-1, 5-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-トリアゾール
 -4-イル} エチル) チオフェン-2-イル] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン
 -2 (1H) - オン;
 2 - [(2E) - 2 - (アミノメチル) - 3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 - 4 - (2 - {5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] チオフェン-2-イ

10

20

30

40

50

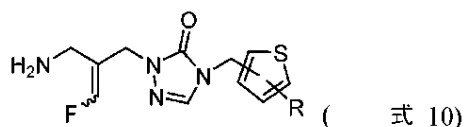
ル} エチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-(2-{5-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-イル}
 エチル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン; および
 2-[(2E)-2-(アミノメチル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-イル]
 -4-{2-[(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル]
 }エチル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン;
 もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、
 項目1~4のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容さ
 れるそれらの塩。

10

(項目13)

式10の化合物:

【化51】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

【式中、

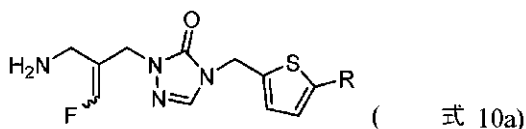
20

Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環
 であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である】。

(項目14)

式10aの、項目13に記載の化合物:

【化52】



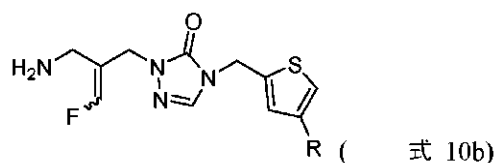
30

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目15)

式10bの、項目13に記載の化合物:

【化53】



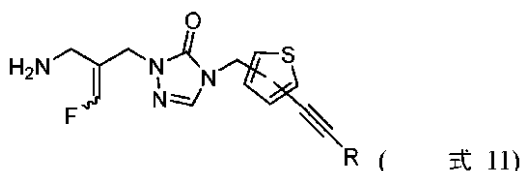
40

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目16)

式11の化合物:

【化54】



50

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

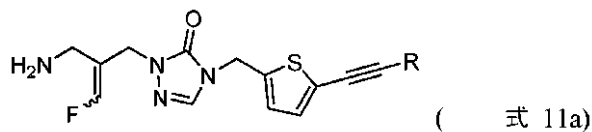
[式中、

Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である]。

(項目17)

式11aの、項目16に記載の化合物：

【化55】



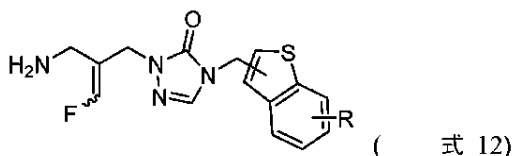
10

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目18)

式12の化合物：

【化56】



20

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

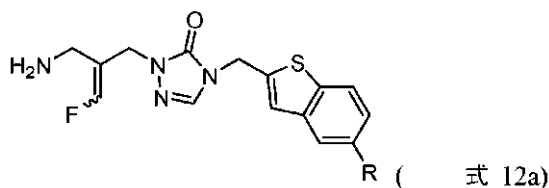
[式中、

Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である]。

(項目19)

式12aの、項目18に記載の化合物：

【化57】



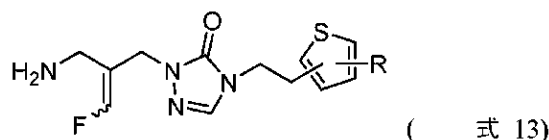
30

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目20)

式13の化合物：

【化58】



40

もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩

[式中、

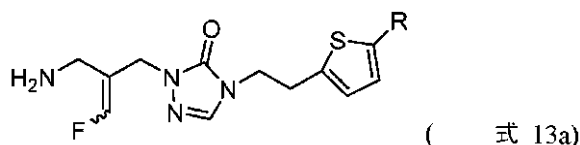
Rは、少なくとも1個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である]。

(項目21)

式13aの、項目20に記載の化合物：

50

【化 5 9】



もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 2 2)

R が、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、
 ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-
 5-オン、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、
 ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサ
 ザロン、ベンゾチアゾール、1,3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ[
 5,4-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン
 -2-オン、トリアゾロン[1,5-a]ピリジン、1,3-ジヒドロインドール-2-
 オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノ
 リン、キノリン-2-オン、3,4-ジヒドロキノリン-2-オン、3,4-ジヒドロイ
 ソキノリン-1-オン、3,4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3,4-ジヒドロナフ
 チリジン-2-オン、3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン、1,4-ベンゾオ
 キサジン-3-オン、3,1-ベンゾオキサジン-2-オン、1,4-ベンゾチアジン-
 3-オン、3,4-ジヒドロ-キノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,
 2,3,4-テトラヒドロキノリン、5,6,7,8-テトラヒドロナフチリジン、オキ
 サゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン、イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリド[
 2,3-b][1,4]オキサジン、ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-
 オン、ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、ピリド[2,3-b][
 1,4]オキサジン-3-オン、ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、およびピ
 リド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンからなる群から選択され、

R が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、ベ
 ンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁
 ~6アルコキシ-C₁~6アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6アル
 コキシ、3,5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6シクロアルキル)メトキシ、アミ
 ノ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキルアミ
 ノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アル
 キルチオ、モノまたはジ-C₁~6アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ-C₁~6
 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6シクロアルキルアミノスルホニル、ピ
 ロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6
 アルキルスルホニル、C₁~6アルキルスルホニル-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキ
 シカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、ピペ
 リジニル、C₁~6アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチルピペラジニル、モル
 ホリニル、モルホリニル-C₁~6アルキル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、トリア
 ザリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジア
 ザール-5(4H)-オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリルおよびC₁~6アルキル
 -オキサジアゾリルからなる群から選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換され
 ている、

項目 1~3 または 13~21 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの異性体、
 または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 2 3)

項目 1~22 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許
 容されるそれらの塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成
 物。

(項目 2 4)

哺乳動物に、治療有効量の項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を投与するステップを含む、血管接着タンパク質 (VAP) - 1 を選択的に阻害する方法。

(項目 2 5)

NASH を処置することを必要とする対象における NASH を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、あるいは治療有効量の項目 2 3 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 6)

NASH の処置のための医薬の製造のための、項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩の使用。

(項目 2 7)

NASH の処置に使用するための、項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 2 8)

NASH の処置に使用するための、項目 2 3 に記載の組成物。

(項目 2 9)

VAP - 1 の選択的阻害に使用するための、項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 3 0)

VAP - 1 の選択的阻害に使用するための、項目 2 3 に記載の組成物。

(項目 3 1)

VAP - 1 により媒介される疾患を処置することを必要とする対象における VAP - 1 により媒介される疾患を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩、あるいは治療有効量の項目 2 3 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 3 2)

前記 VAP - 1 により媒介される疾患が、脂質およびリポタンパク質障害、脂質蓄積、具体的には、トリグリセリドの蓄積およびその後の線維化促進経路の活性化による臓器の慢性脂肪および線維性変性に起因する状態および疾患、I 型もしくは II 型糖尿病ならびに I 型および II 型糖尿病の臨床的合併症、慢性肝内もしくは何らかの形態の肝外胆汁鬱滯性状態、肝線維症、急性肝内胆汁鬱滯性状態、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性もしくは慢性炎症性障害、食事脂肪および脂溶性食事ビタミンの摂取低下を伴う胃腸管状態、炎症性腸疾患、肥満およびメタボリックシンドローム (脂質代謝異常、糖尿病および異常な程に高い肥満度指数の複合状態)、細胞内細菌もしくは寄生原虫による持続性感染、非悪性過剰増殖性障害、悪性過剰増殖性障害、特に結腸腺癌および肝細胞癌、肝臓脂肪症および関連する症候群、B 型肝炎感染、C 型肝炎感染、ならびに／またはアルコール誘発性肝硬変もしくは肝炎のウイルス媒介性形態に関連する胆汁鬱滯性および線維性の効果の、慢性肝疾患のもしくは外科的肝臓切除の転帰としての肝不全もしくは肝機能不全、急性心筋梗塞、急性脳卒中、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化のエンドポイントとして起こる血栓症、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬、ならびに脳梗塞の、個々のものあるいはそれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

式 1 a の化合物

10

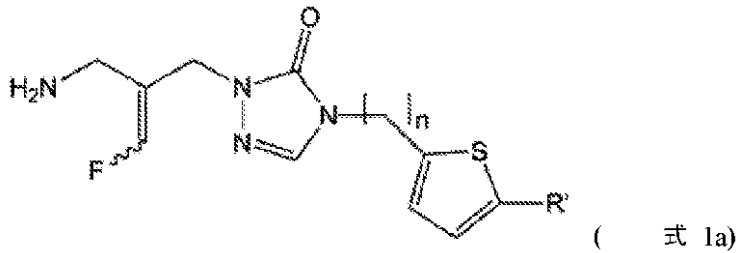
20

30

40

50

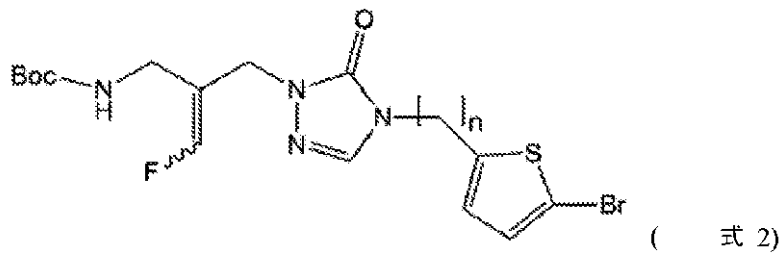
【化 6 0】



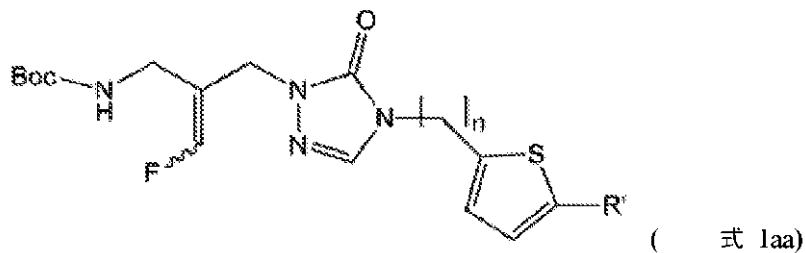
もしくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を調製する方法であって、
式 2 の化合物を式 3 a の化合物または式 3 b の化合物と反応させて、式 1 a a の化合物
を得るステップ

10

【化 6 1】



20

 Z_2-B-R' (式 3a) $HC\equiv CR'$ (式 3b)

30

および

反応条件下で、前記式 1 a a の化合物から Boc を除去して、前記式 1 a の化合物、も
しくはその異性体、または薬学的に許容されるそれらの塩を得るステップ

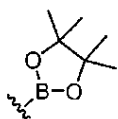
〔式中、n は、1 または 2 であり、

Boc は、アミン保護基であり、

Z は、ヒドロキシもしくは $C_1\sim 3$ アルコキシであるか、または 2 つの Z は、それらが結
合しているホウ素と一緒に、

40

【化 6 2】



を形成し、

R' は、 $-R$ 、 $-CH_2-R$ 、 $-CH=CH-R$ または $-C\equiv C-R$ であり、

R は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を必要に応じて含有する置換または無置換の環式環
であり、前記環式環は、芳香族または非芳香族である]

を含む、方法。

50

(項目 3 4)

R が、ベンゼン、ベンジル、ピリジン、ピリジン-2-オン、テトラヒドロピリジン、
 プリミジン、ピリダジン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール-
 5-オン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル-メチル、ベンゾジオキソール、
 ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサ
 ザロン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロベンゾフラン、インダゾール、チアゾロ [10
 5, 4-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン
 -2-オン、トリアゾロン [1, 5-a] ピリジン、1, 3-ジヒドロインドール-2-
 オン、2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、トリアゾロン、キノリン、イソキノ
 リン、キノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロキノリン-2-オン、3, 4-ジヒドロイ
 ソキノリン-1-オン、3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-オン、3, 4-ジヒドロナフ
 チリジン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 4-ベンゾオ
 キサジン-3-オン、3, 1-ベンゾオキサジン-2-オン、1, 4-ベンゾチアジン-
 3-オン、3, 4-ジヒドロ-キノキサリン、3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン、1,
 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチリジン、オキ
 サゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ピリド [10
 2, 3-b] [1, 4] オキサジン、ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-2-
 オン、ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2-オン、ピリド [2, 3-b] [1,
 4] オキサジン-3-オン、ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン、およびピ
 リド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-3-オンからなる群から選択され、

R が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 シクロアルキル、ベ
 ンジル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ-C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁
 ~6 アルコキシ-C₁~6 アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ-C₁~6 アル
 コキシ、トリフルオロエトキシ、3, 5-ジメトキシベンジルオキシ、(C₁~6 シクロアル
 キル) メトキシ、アミノ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルコキシ
 -C₁~6 アルキルアミノ、C₁~6 アルキルスルホニルアミノ、C₁~6 アルキルカルボ
 ニルアミノ、C₁~6 アルキルチオ、モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノカルボニル、
 モノまたはジ-C₁~6 アルキルアミノスルホニル、モノまたはジ-C₁~6 シクロアルキ
 ルアミノスルホニル、ピロリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、C₁~6 アルキ
 ルカルボニル、C₁~6 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキルスルホニル-C₁~6 アル
 キル、C₁~6 アルコキシカルボニル、モルホリニルカルボニル、ピロリジニル、5-オキ
 ソピロリジニル、ピペリジニル、C₁~6 アルキル-ピペリジニル、ピペラジニル、アセチ
 ルピペラジニル、モルホリニル、モルホリニル-C₁~6 アルキル、テトラヒドロピラニル
 、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1
 , 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オニル、シクロプロピル-オキサジアゾリル
 および C₁~6 アルキル-オキサジアゾリルからなる群から選択される 1~3 つの置換基で
 必要に応じて置換されている、

項目 3 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 K	31/4196(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	C 0 7 D	409/14	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/422(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
C 0 7 D	413/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/422	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/02	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/423(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/538(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/5415(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/536(2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/498(2006.01)	A 6 1 K	31/5415	
A 6 1 K	31/4375(2006.01)	A 6 1 K	31/536	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/541(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 4 Z
		A 6 1 K	31/517	
		C 0 7 D	471/04	1 0 7 Z
		A 6 1 K	31/5383	
		A 6 1 K	31/541	

(72)発明者 ハン, テ ドン

大韓民国 1 7 0 8 0 キョンギード, ヨンインーシ, キフンーグ, ヨングーデロ, 1 8 4 2, 1 0 3-1 6 0 1

(72)発明者 タク, ヒ ジェ

大韓民国 1 6 9 3 7 キョンギード, ヨンインーシ, スジーグ, サンヒョンーロ, 1 0 1, 1 1 4-1 6 0 4

(72)発明者 キム, ウン キョン

大韓民国 1 3 5 6 7 キョンギード, ソンナムーシ, プンダンーグ, ヤンヒョンーロ 1 6 6
ボンーギル, 2 0, 9 1 0-1 0 4

(72)発明者 チェ, ス ビン

大韓民国 1 6 8 3 4 キョンギード, ヨンインーシ, スジーグ, ボウンーデロ, 4 6 0-1
0, 3 0 7

(72)発明者 バク, ソル

- 大韓民国 17074 キョンギード, ヨンインーシ, キフンーグ, ヨングーデロ 1890 ボ
ンーギル, 7ー1, 404
- (72)発明者 キム, ドン フン
大韓民国 16369 キョンギード, スウォンーシ, クォンソンーグ, イプブクーロ, 50,
110ー302
- (72)発明者 キム, ソ ヨン
大韓民国 16542 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーグ, メヨンーロ, 84, 1
05ー306
- (72)発明者 チェ, ヒョン ホ
大韓民国 16519 キョンギード, スウォンーシ, ヨントンーグ, チュンブーデロ 448
ボンーギル, 28, 210ー2003
- (72)発明者 キム, テ ワン
大韓民国 17083 キョンギード, ヨンインーシ, キフンーグ, ハンボラ 1ーロ, 144
ー6, 101
- (72)発明者 チュ, ミ キョン
大韓民国 16670 キョンギード, スウォンーシ, クォンソンーグ, ドンスウォンーロ 1
46 ボンーギル, 300ー20, 401
- (72)発明者 ハ, ナ ライ
大韓民国 07362 ソウル, ヨンドウンポーグ, カマサンーロ 79ーギル, 7, 106ー
1604
- (72)発明者 リ, ウィ チョル
大韓民国 17065 キョンギード, ヨンインーシ, キフンーグ, キフンヨクーロ, 9, ビ
ーー3604
- 審査官 坂口 岳志
- (56)参考文献 国際公開第2017/046738 (WO, A1)
国際公開第2007/120528 (WO, A1)
特表2007ー523955 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61P
A61
CAplus/REGISTRY (STN)