

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-205687

(P2014-205687A)

(43) 公開日 平成26年10月30日 (2014. 10. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 243/34 (2006.01)	C 0 7 C 243/34 C S P	4 C 0 2 3
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	4 C 0 5 0
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 0 5 6
C 0 7 D 241/20 (2006.01)	C 0 7 D 241/20	4 C 0 6 3
審査請求 有 請求項の数 13 O L (全 135 頁) 最終頁に続く		

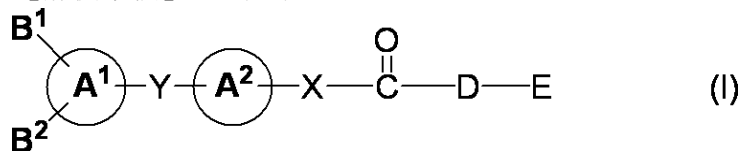
(21) 出願番号	特願2014-118060 (P2014-118060)	(71) 出願人	592060271
(22) 出願日	平成26年6月6日 (2014. 6. 6)		株式会社アールテック・ウエノ
(62) 分割の表示	特願2011-511259 (P2011-511259) の分割		東京都千代田区内幸町一丁目1番7号
原出願日	平成21年5月29日 (2009. 5. 29)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(31) 優先権主張番号	特願2008-143197 (P2008-143197)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(32) 優先日	平成20年5月30日 (2008. 5. 30)	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
		(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベンゼンまたはチオフェン誘導体およびVAP-1阻害剤としてのその使用

(57) 【要約】

【課題】 VAP-1阻害剤、VAP-1関連疾患の予防および治療用医薬などとして有用な新規ベンゼン誘導体、チオフェン誘導体を提供すること。

【解決手段】 式 (I) :



[式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

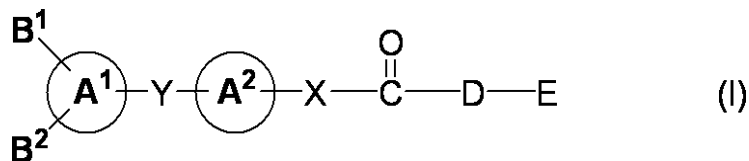
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、

A¹ は、ベンゼンまたは、少なくとも1つの窒素原子または硫黄原子を含む複素環から誘導される残基；

A² は、置換されていても良いベンゼンまたは、置換されていても良いチオフェンから誘導される二価の残基；

B¹ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、シクロ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、アシル、アシルアミノ、置換されていても良いカルバモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、または低級アルキルカルボニルオキシ（ただし、A¹ がチアゾールから誘導される残基である場合、アシルアミノではない。）；

B² は、水素あるいは少なくとも1つの窒素原子を含む官能基（ただし、A¹ がチアゾールから誘導される残基である場合、アシルアミノではない。）；

あるいは、B¹ と B² は、互いに結合して環状構造を形成してもよく；

Y は式 (I I) :

【化 2】



〔式中、J は結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$ （各式中、n は 0 から 6 の整数を示す。）；

L は結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ ；

M は結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、または低級アルキニレンである。ただし、J が $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ の場合、L は $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ および $-\text{SO}_2-$ ではなく、J が $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ の場合、L は $-\text{O}-$ および $-\text{NH}-$ ではなく、J が $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ の場合、L は $-\text{CO}-$ ではなく、J が $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$ の場合、L は $-\text{O}-$ および $-\text{SO}_2-$ ではない（各式中、n は上記と同義を示す。）〕；

X は $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^2-$ （各式中、m は 0 から 6 の整数、R² は水素、低級アルキル、またはアシルを示す。）；

D は $-\text{NR}^3-$ （式中、R³ は、水素、低級アルキル、アシル、または低級アルコシカルボニルを示す。）；および

E は置換されていてもよいアミノを示す。〕で表される化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項 2】

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、

N- {3- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、

N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-3-イル} アセトアミド、

N- {6- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -3-トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

- フェニル} アセトアミド、
 2- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェノキシ} アセトアミド、
 N- {5- [2- (ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-イル} アセトアミド、
 N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
 {4- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 {4- [2- (3H-イミダゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、
 {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチニル] フェノキシ} アセトアミド、
 [4- (1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、
 [4- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、
 N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピラジン-2-イル] アセトアミド、
 N- [2-アセチルアミノ-4- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3-アセチルアミノ-5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-カルボン酸アミド、
 2- {4- [2- (2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2-アセチルアミノ-4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニルアセテート、
 {4- [2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- [4- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 [4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- {4- [(2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチニル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 N- [6- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 2- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ジエチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

10

20

30

40

50

- 2- {4- [2- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (3-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセト
 ヒドラジド、
 2- {4- [2- (3-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル)
 アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) ア
 セトヒドラジド、
 2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
 アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (2-ピペリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] エチル} フェニル)
) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [4-ピペラジン-1-イル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニ
 ル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル]
 エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 N- [4- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ
 メチル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ
 メチル) フェニル] アセトアミド、
 2- {4- [2- (3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル) エチル] フェニ
 ル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル) エチル] フェニ
 ル} アセトヒドラジド、

10

20

30

40

50

- 2- (4- {2- [4- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [3- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [2- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- N- {5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -2-チエニル} アセトアミド、
- 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} エタンスルホニルアミド、
- N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} メタンスルホニルアミド、
- 2- [4- (2- {4- [エチル (メチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {4- [メチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {4- [エチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (ジプロピルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {4- [(2-アミノエチル) (エチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- N- [2- (エチル {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アミノ) エチル] アセトアミド、
- 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [5- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {6- [エチル (メチル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {6- [メチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] ア

10

20

30

40

50

- セトヒドラジド、
 2- [4- (2- {6- [エチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] ア
 セトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (ジプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒド
 ラジド、
 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フ
 ェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセト 10
 ヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2
 -イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6-ピペラジン-1-イル-3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル
 } フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル] エチル} フェニル
) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ 20
 ド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル] エチル} フェニル)
 アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ 30
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒド
 ラジンカルボキシレート、
 N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル)
 ヒドラジンカルボキサミド、
 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル ヒド 40
 ラジンカルボキシレート、
 3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒド
 ラジンカルボキシレート、
 N- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル)
 ヒドラジンカルボキサミド、
 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベ
 ンジル ヒドラジンカルボキシレート、
 N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオ
 ロベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、
 2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン 50

-2-イル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、
 5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボヒドラジド、
 N- [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
 2- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパンヒドラジド、
 2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) アセトヒドラジド、
 3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパンヒドラジド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、
 N- [2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
 3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピルヒドラジンカルボキシレート、および
 N- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピル] ヒドラジンカルボキサミドから選択される、請求項1記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項3】

医薬として用いるための請求項1または2に記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項4】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、医薬組成物。

【請求項5】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1阻害剤。

【請求項6】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬。

【請求項7】

前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色糝糠湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色糝糠疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライ

ター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症(口内炎および再発性アフタ口内炎)〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状(多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害)、肺炎症性疾患または症状(喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患)、微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM))および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリプ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病(高安病)、イー ルズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、請求項6記載のVAP-1関連疾患の予防または治療用医薬。

【請求項8】

VAP-1阻害剤としての医薬を製造するための、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【請求項9】

VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬を製造するための、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【請求項10】

前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫(糖尿病性および非糖尿病黄斑浮腫)、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎(乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色皰糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色皰糠疹)、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、(糖尿病、動脈硬化および高血圧における)内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状(関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維症、

口腔粘膜の炎症（口内炎および再発性アフタ口内炎）」、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリプ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イー ルズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、請求項9記載の使用。

【請求項11】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象におけるVAP-1の阻害方法。

【請求項12】

請求項1または2に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象におけるVAP-1関連疾患の予防または治療方法。

【請求項13】

前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糖疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎および再発性アフタ口内炎）〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪

細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、請求項12記載のVAP-1関連疾患の予防または治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なベンゼンまたはチオフエン誘導体（後述の式（I）で示される化合物（以下、化合物（I）ともいう。）およびその医薬上許容され得る塩、以下、これらをまとめて本発明の化合物ともいう。）に関する。また、本発明は、本発明の化合物を活性成分として含む血管接着タンパク質-1阻害剤、血管接着タンパク質-1関連疾患の予防または治療用医薬等に関する。

【背景技術】

【0002】

血管接着タンパク質-1（vascular adhesion protein-1）（以下、VAP-1と略記する）は、ヒト血漿中に豊富に存在するアミノキシダーゼ（セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ、SSAO）であり、炎症部位の血管内皮および血管平滑筋中で、その発現が顕著な増加を示す。VAP-1の生理的な役割は最近まで解明されていないが、VAP-1遺伝子が1998年にクローン化され、また、VAP-1は、炎症性サイトカインの発現の制御下で、接着分子としてリンパ球及びNK細胞のローリングおよびマイグレーションを制御する膜タンパク質であることが報告されている。基質となるアミンは未知であるが、生体内の任意の部位で生成したメチルアミンであると考えられる。分子中のアミノキシダーゼ活性に起因して生じる過酸化水素およびアルデヒドが接着活性の重要な因子であることもまた知られている。

最近の報告では、血漿中のVAP-1酵素活性がI型またはII型のいずれの糖尿病患者においても増加し、この増加は網膜症合併症に罹患している糖尿病患者において特に顕著であることを実証している（非特許文献1および非特許文献2を参照）。

【0003】

さらに、VAP-1は以下（1）～（6）の疾患と関連することも報告されている：（1）肝硬変、本態性固定性高血圧（essential stabilized hypertension）、糖尿病、動脈硬化（特許文献1および特許文献2を参照）；（2）（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、（糖尿病患者における）網膜症（特許文献3を参照）；（3）（結合組織の）炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎及び骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）；消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎）および再発性アフタ口内炎〕；中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）；肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞

性肺疾患)；(慢性の)皮膚の炎症性疾患または症状(乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糖疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糖疹)；微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、血管網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)；脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)；血管疾患[アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)]；慢性関節炎；炎症性腸疾患；皮膚病(特許文献4、特許文献5および特許文献6を参照)；(4)糖尿病(特許文献7を参照)；(5)SSAO媒介合併症[糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM)および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)](特許文献8を参照)；ならびに(6)血管透過性亢進疾患[加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類囊胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎](特許文献9を参照)；など。

【0004】

特許文献9、特許文献10、特許文献11および特許文献12には、特定の構造を有するチアゾール誘導体が記載されており、黄斑浮腫や血管透過性亢進疾患などのVAP-1関連疾患の予防または治療に使用されることが記載されている。

【0005】

特許文献9、特許文献10および特許文献12には、分子末端にヒドラジノ基またはヒドラジノカルボニル基を概念的に含むチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、本願発明に特定される新規化合物を開示するものではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開昭61-239891号公報

【特許文献2】米国特許第4,888,283号明細書

【特許文献3】国際公開第1993/23023号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2002/02090号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2002/02541号パンフレット

【特許文献6】米国特許出願公開第2002/0173521号公報

【特許文献7】国際公開第2002/38152号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2002/38153号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2004/087138号パンフレット

【特許文献10】国際公開第2004/067521号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2006/011631号パンフレット

【特許文献12】国際公開第2006/028269号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Diabetologia, 42 (1999) 233-237

【非特許文献2】Diabetes Medicine, 16 (1999) 514-521

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、VAP-1阻害剤、VAP-1関連疾患の予防および治療用医薬などとして有用な新規ベンゼンまたはチオフエン誘導体を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、鋭意検討した結果、分子末端に特定の官能基（ヒドラジノカルボニル基）を有するベンゼンまたはチオフエン誘導体が、優れたVAP-1阻害作用を有し、かつ、酵素選択性に優れ懸念される副作用を排除し得ることを見出し、さらに研究を進めて、

10

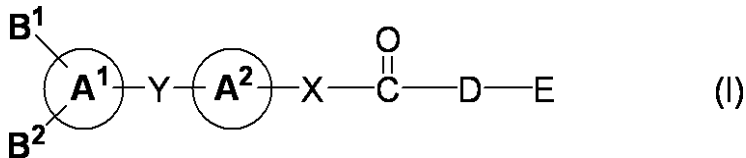
【0010】

従って、本発明は、以下の通りである。

(1) 式 (I) :

【0011】

【化1】



20

【0012】

[式中、

A¹ は、ベンゼンまたは、少なくとも1つの窒素原子または硫黄原子を含む複素環から誘導される残基；

A² は、置換されていても良いベンゼンまたは、置換されていても良いチオフエンから誘導される二価の残基；

B¹ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、シクロ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、アシル、アシルアミノ、置換されていても良いカルバモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、または低級アルキルカルボニルオキシ（ただし、A¹ がチアゾールから誘導される残基である場合、B¹ はアシルアミノではない。）；

30

B² は、水素あるいは少なくとも1つの窒素原子を含む官能基（ただし、A¹ がチアゾールから誘導される残基である場合、B² はアシルアミノではない。）；

あるいは、B¹ と B² は、互いに結合して環状構造を形成してもよく；

Yは式 (I I) :

【0013】

【化2】



【0014】

{式中、Jは結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$ （各式中、nは0から6の整数を示す。）；

40

Lは結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ ；

Mは結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、または低級アルキニレンである。ただし、Jが $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ の場合、Lは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ および $-\text{SO}_2-$ ではなく、Jが $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ の場合、Lは $-\text{O}-$ および $-\text{NH}-$ ではなく、Jが $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ の場合、Lは $-\text{CO}-$ ではなく、Jが $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$ の場合、Lは $-\text{O}-$ および $-\text{SO}_2-$ ではない（各式中、nは上記と同義を示す。）} で表される基；

Xは $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-$ （各式中、mは0から6の整数を示す。）；

50

$_2) m - NR^2 -$ (各式中、 m は0から6の整数、 R^2 は水素、低級アルキル、またはアシルを示す。) ;

D は $-NR^3 -$ (式中、 R^3 は、水素、低級アルキル、アシル、または低級アルコキシカルボニルを示す。) ; および

E は置換されていてもよいアミノを示す。] で示される化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【0015】

(2) $N - \{4 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトアミド、

$N - \{3 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトアミド 10

、
 $N - \{2 - \text{アセチルアミノ} - 5 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}\}$ アセトアミド、

$N - \{6 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}\}$ アセトアミド、

$N - \{4 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] - 3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}\}$ アセトアミド、

$2 - \{4 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{フェノキシ}\}$ アセトアミド、

$N - \{5 - [2 - (\text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{ピラジン} - 2 - \text{イル}\}$ アセトアミド、 20

$N - \{2 - \text{アセチルアミノ} - 5 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトアミド、

$\{4 - [2 - (1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトヒドラジド、

$\{4 - [2 - (3H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトヒドラジド、

$N - \{5 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}\}$ アセトアミド、

$\{4 - [2 - (6 - \text{モルホリン} - 4 - \text{イルピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトヒドラジド

、
 $2 - \{4 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチニル}] \text{フェノキシ}\}$ アセトアミド、 30

$[4 - (1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトヒドラジド、

$[4 - (6 - \text{モルホリン} - 4 - \text{イルピリジン} - 3 - \text{イルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトヒドラジド、

$N - [5 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル}) \text{ピラジン} - 2 - \text{イル}]$ アセトアミド、

$N - [2 - \text{アセチルアミノ} - 4 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトアミド、

$N - [3 - \text{アセチルアミノ} - 5 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}]$ アセトアミド、

$5 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{ピラジン} - 2 - \text{カルボン酸アミド}$ 40

、
 $2 - \{4 - [2 - (2 - \text{ピペリジン} - 4 - \text{イル} - 1,3 - \text{チアゾール} - 4 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトヒドラジド、

$2 - \text{アセチルアミノ} - 4 - [2 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニル}) \text{エチル}] \text{フェニル}$ アセテート、

$\{4 - [2 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] \text{フェニル}\}$ アセトヒドラジド、

$N - [4 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトアミド、

$N - [3 - (4 - \text{ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトアミド、

$[4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イルエチニル}) \text{フェニル}]$ アセトヒドラジド、

$2 - \{4 - [(2 - \text{ピペリジン} - 4 - \text{イル} - 1,3 - \text{チアゾール} - 4 - \text{イル}) \text{エチニル}] \text{フェニル}\}$ アセト 50

ヒドラジド、

N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、

N- [6- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、

2- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [4- (ジエチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (4-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (4-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (3-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (3-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (2-ピペリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

10

20

30

40

50

2- (4- {2- [2- (4- アセチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (2- モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- ピペラジン-1-イル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4- アセチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 N- [4- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド、
 2- {4- [2- (3- オキソ-3,4- ジヒドロ-2H-1,4- ベンゾオキサジン-6-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4- メチル-3,4- ジヒドロ-2H-1,4- ベンゾオキサジン-7-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (2,5- ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (5- アセチル-2,5- ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (1H- ピラゾール-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [2- (1- アセチルピペリジン-4-イル) -1,3- チアゾール-4-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -2- チエニル} アセトアミド、
 2- {4- [2- (5- ピペラジン-1-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [5- (4- アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5- モルホリン-4-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- {4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3- チアゾール-2-イル} エタンスルホニルアミド、
 N- {4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3- チアゾール-2-イル} メタンスルホニルアミド、
 2- [4- (2- {4- [エチル (メチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [メチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [エチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

10

20

30

40

50

- 2- (4- {2- [4- (ジプロピルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [(2-アミノエチル) (エチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル]
 アセトヒドラジド、
 N- [2- (エチル {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル}
 アミノ) エチル] アセトアミド、
 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) 10
 アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [5- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
 ジド、
 2- [4- (2- {6- [エチル (メチル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセ
 トヒドラジド、
 2- [4- (2- {6- [メチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] ア
 セトヒドラジド、
 2- [4- (2- {6- [エチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] ア
 セトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (ジプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒド 20
 ラジド、
 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フ
 ェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセト
 ヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2
 -イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6-ピペラジン-1-イル-3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル 30
 } フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル] エチル} フェニル
) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル] エチル} フェニル)
 アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ 40
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ 50

ジド、

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒドラジンカルボキシレート、

N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル ヒドラジンカルボキシレート、

3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒドラジンカルボキシレート、

N- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル ヒドラジンカルボキシレート、

N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、

2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、

5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボヒドラジド、

N- [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、

2- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパンヒドラジド、

2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) アセトヒドラジド、

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパンヒドラジド、

2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、

N- [2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピルヒドラジンカルボキシレート、および

N- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピル] ヒドラジンカルボキサミドから選択される、上記 (1) 記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

(3) 医薬として用いるための上記 (1) または (2) に記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

(4) 上記 (1) または (2) に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、医薬組成物。

(5) 上記 (1) または (2) に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1 阻害剤。

(6) 上記 (1) または (2) に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1 関連疾患の予防または治療用医薬。

(7) 前記 VAP-1 関連疾患が、黄斑浮腫 (糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫)、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎

10

20

30

40

50

、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糖疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎および再発性アフタ口内炎）〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、上記（6）記載のVAP-1関連疾患の予防または治療用医薬。

【0016】

（8）VAP-1阻害剤としての医薬を製造するための、上記（1）または（2）に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

（9）VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬を製造するための、上記（1）または（2）に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

（10）前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粧糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粧糖疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎

、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎および再発性アフタ口内炎）〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリプ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、上記（９）記載の使用。

【0017】

（１１）上記（１）または（２）に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象におけるVAP-1の阻害方法。

（１２）上記（１）または（２）に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の有効量を対象に投与することを含む、該対象におけるVAP-1関連疾患の予防または治療方法。

（１３）前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色乾癬）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎

10

20

30

40

50

、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症(口内炎および再発性アフタ口内炎)〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状(多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害)、肺炎症性疾患または症状(喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患)、微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM))および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病(高安病)、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、上記(12)記載のVAP-1関連疾患の予防または治療方法。

10

20

【発明の効果】

【0018】

本発明の化合物は、VAP-1阻害活性に優れ、かつ、優れた酵素選択性を有するため医薬品として好ましくない副作用等を排除し得るので、VAP-1阻害剤、VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬などとして有用である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明について用いられる用語を、以下に詳細に説明する。

用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を包含する。

30

用語「低級」は、他に定めない限り、1~6個の、好ましくは1~4個の炭素原子を有する基を意図するのに用いられる。

「低級アルキル」には、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、tert-ペンチルおよびヘキシル)などが挙げられ、なかでもより好ましいものはC₁-C₄アルキルである。

【0020】

「ハロゲン化低級アルキル」には、上記「ハロゲン」で置換された上記「低級アルキル」が挙げられる。複数個のハロゲンで置換されている場合、これらハロゲンは同一でも異なってもよい。具体例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

40

【0021】

「低級アルキレン」には、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン(例、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、エチリデンおよびプロピリデン)などが挙げられ、なかでもより好ましいものはC₁-C₄アルキレンである。

「低級アルケニレン」には、2~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルケニレン(例、ビニレン、1-プロペニレン、1-メチル-1-プロペニレン、2-メチル-1-プロペニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン、1-ブテニレン、3-ブテニレン、2-ペンテニレン、1-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1,3-ブタジエニレン、1,3-ペンタジエニレン、2-ペンテン-4-イニレン、2-ヘ

50

キセニレン、1-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、3, 3-ジメチル-1-プロペニレン、2-エチル-1-プロペニレン、1, 3, 5-ヘキサトリエニレン、1, 3-ヘキサジエニレン、1, 4-ヘキサジエニレン) などが挙げられ、なかでもより好ましいものは C_2-C_4 アルケニレンである。

上記「低級アルケニレン」は、それぞれE体またはZ体であってもよい。本発明の化合物が低級アルケニレン部分を有する場合は、本発明の化合物は該低級アルケニレン部分がE-構造およびZ-構造である全ての幾何異性体を含む。

「低級アルキニレン」には、三重結合を1~3個有する炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖のアルキニレン(例、エチニレン、1-プロピニレン、1-メチル-1-プロピニレン、2-メチル-1-プロピニレン、2-プロピニレン、2-ブチニレン、1-ブチニレン、3-ブチニレン、2-ペンチニレン、1-ペンチニレン、3-ペンチニレン、4-ペンチニレン、2-ペンチン-4-イニレン、2-ヘキシニレン、1-ヘキシニレン、5-ヘキシニレン、3-ヘキシニレン、4-ヘキシニレン、3, 3-ジエチル-1-プロピニレン、2-エチル-1-プロピニレン) などが挙げられ、なかでもより好ましいのは C_2-C_4 アルキニレンである。

【0022】

「アリール」には、 C_6-C_{10} アリール(例、フェニルおよびナフチル) などが挙げられ、当該「アリール」は置換されていてもよく、置換位置は特に限定されない。該「置換基」としては、例えば、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、アセチル、ハロゲンなどが挙げられ、置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

「アラルキル」には、アリール部分が6~10個の炭素原子を有し[すなわち、アリール部分が上記「アリール」の C_6-C_{10} アリールである]、かつアルキル部分が1~6個の炭素原子を有する[すなわち、アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである]アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルおよび5-フェニルペンチル) などが挙げられる。

【0023】

「シクロ低級アルキル」には、炭素数3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル(例、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) などが挙げられる。

「複素環」には、「芳香族複素環」および「非芳香族複素環」が挙げられる。「芳香族複素環」には、炭素原子に加えて窒素、酸素および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~10員の芳香族複素環などが挙げられ、例えば、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。「非芳香族複素環」には、炭素原子に加えて窒素、酸素および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~10員の非芳香族複素環などが挙げられ、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、ホモペペラジン、トリエチレンジアミン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、オキサゾリジン、チアゾリジン、トリアゾリジン、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0024】

「アシル」には、低級アルキルカルボニル、シクロ低級アルキルカルボニル、アリールカルボニルなどが含まれる。

「低級アルキルカルボニル」には、低級アルキル部分が1~6個の炭素原子を有する[すなわち、低級アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである]アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、およびヘキサノイル) などが挙げられる。

「シクロ低級アルキルカルボニル」には、シクロ低級アルキル部分が3~6個の炭素原

子を有する〔すなわち、シクロ低級アルキル部分が上記「シクロ低級アルキル」の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである〕シクロアルキルカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、およびシクロヘキシルカルボニル）などが挙げられる。

「アリールカルボニル」には、アリール部分が 6 ～ 10 個の炭素原子を有する〔すなわち、アリール部分が上記「アリール」の $C_6 - C_{10}$ アリールである〕アリールカルボニル（例、ベンゾイルおよびナフトイル）などが挙げられる。

【0025】

「アシルアミノ」には、アシル部分が上記「アシル」であるアシルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなど）などが挙げられる。

10

【0026】

「低級アルコキシ」には、1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、tert-ペントキシおよびヘキソキシ）などが挙げられ、なかでもより好ましいものは $C_1 - C_4$ アルコキシである。該「低級アルコキシ」は、置換されていてもよく、該「置換基」としては、ハロゲン、アシル、アミノカルボニルなどが挙げられ、該「ハロゲン」および「アシル」は、上記の定義の通りである。置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

20

【0027】

「アルコキシ」には、置換されていてもよいアルキルオキシ、シクロ低級アルコキシ、アラルキルオキシなどが含まれる。

該「置換されていてもよいアルキルオキシ」の「アルキルオキシ」には、アルキル部分が 1 ～ 10 個の炭素原子を有するアルキルオキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、デシルオキシなど）などが挙げられる。該「置換されていてもよいアルキルオキシ」の置換基としては、ハロゲン、アシル、アミノカルボニルなどが挙げられ、該「ハロゲン」および「アシル」は、上記の定義の通りである。置換基の置換位置は特に限定されない。また、置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

30

「シクロ低級アルコキシ」には、シクロ低級アルキル部分が 3 ～ 6 個の炭素原子を有する〔すなわち、シクロ低級アルキル部分が上記「シクロ低級アルキル」の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである〕シクロアルコキシ（例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど）などが挙げられる。

「アラルキルオキシ」には、アリール部分が 6 ～ 10 個の炭素原子を有し〔すなわち、アリール部分が上記「アリール」の $C_6 - C_{10}$ アリールである〕、かつアルキル部分が 1 ～ 6 個の炭素原子を有する〔すなわち、アルキル部分が上記「低級アルキル」の $C_1 - C_6$ アルキルである〕アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなど）などが挙げられる。

40

「アルコキシカルボニル」には、アルキルオキシカルボニル、シクロ低級アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルなどが含まれる。

「アルキルオキシカルボニル」には、アルキル部分が 1 ～ 10 個の炭素原子を有するアルキルオキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル）などが挙げられる。

50

ルボニルなど)などが挙げられる。

「シクロ低級アルコキシカルボニル」には、シクロ低級アルキル部分が炭素数 3～6 個の炭素原子を有する〔すなわち、シクロ低級アルキル部分が上記「シクロ低級アルキル」の C_3-C_6 シクロアルキルである〕シクロアルコキシカルボニル (例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) などが挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル」には、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有し〔すなわち、アリール部分が上記「アリール」の C_6-C_{10} アリールである〕、かつアルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有する〔すなわち、アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである〕アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなど) などが挙げられる。

【0028】

「置換されていてもよいカルバモイル」には、非置換のカルバモイル、及び 1 または 2 個の置換基で置換されたカルバモイルが含まれる。「置換されていてもよいカルバモイル」は、式 $-CONR^4R^5$ で表される。

R^4 および R^5 は、同一または異なってもよく、それぞれ水素、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、低級アルキル、アシル (特に、低級アルキルカルボニル)、アルコキシカルボニル (特に、低級アルコキシカルボニル)、アリール、アラルキル、シクロ低級アルキル、スルフリル、スルフィニル、ホスホリル、複素環の基などを示す。当該「低級アルキル」、「アシル」 (特に、低級アルキルカルボニル)、「アルコキシカルボニル」 (特に、低級アルコキシカルボニル)、「アリール」、「アラルキル」、「シクロ低級アルキル」、および「複素環」は、上記の定義の通りである。

【0029】

「低級アルキルスルホニルアミノ」には、低級アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有する〔すなわち、低級アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである〕アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec-ブチルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、tert-ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノなど) およびジ (アルキルスルホニル) アミノ (例、ジ (メチルスルホニル) アミノ、ジ (エチルスルホニル) アミノ、(メチルスルホニル) (エチルスルホニル) アミノなど) が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ」には、低級アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有する〔すなわち、低級アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである〕アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、sec-ブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、tert-ペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシなど) が挙げられる。

「低級アルキルアミノ」には、低級アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有する〔すなわち、低級アルキル部分が上記「低級アルキル」の C_1-C_6 アルキルである〕アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、tert-ペンチルアミノ、ヘキシルアミノなど) およびジアルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノなど) が挙げられる。

【0030】

化合物 (I) 中、 A^1 は、ベンゼンまたは、少なくとも1つの窒素原子または硫黄原子を含む複素環から誘導される残基を示し、例えば、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チオフェンなどから誘導される残基が挙げられる。なお、残基としての置換位置、すなわち Y との結合位置は特に限定されない。

A^1 としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、チアゾールおよびチオフェンから誘導される残基が好ましい。

【0031】

化合物 (I) 中、 A^2 は、置換されていても良いベンゼンまたは、置換されていても良いチオフェンから誘導される二価の残基を示す。

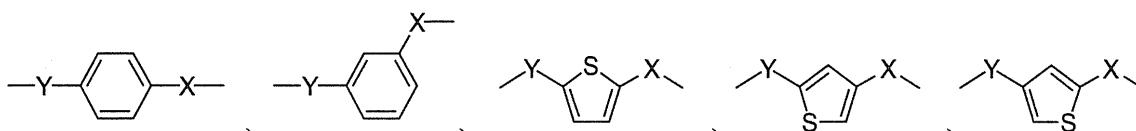
「ベンゼン」または「チオフェン」は置換基を有していてもよく、置換位置は特に限定されない。上記、「置換されていてもよいベンゼン」、「置換されていてもよいチオフェン」の「置換基」としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）、低級アルキル（例、メチル、エチル）、低級アルコキシ（例、メトキシ）、アシル（例、アセチル）、ハロゲン化アルキル（例、トリフルオロメチル）などが挙げられる。置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記「ベンゼン」、「チオフェン」に対する X および Y の結合位置は特に限定されず、「ベンゼン」の場合、オルト位、メタ位またはパラ位いずれでもよく、「チオフェン」の場合、2 位、3 位、4 位、5 位のいずれでもよい。

「ベンゼン」の場合、下式に示す通り X および Y が互いに対してメタ位またはパラ位で上記「ベンゼン環」に結合している化合物 (I) が好ましく、「チオフェン」の場合は、下式に示す通り X および Y が 2 位（または 5 位）および 5 位（または 2 位）、または X および Y が 2 位（または 5 位）および 4 位（または 3 位）で上記「チオフェン環」に結合している化合物 (I) が好ましい。

【0032】

【化 3】



【0033】

式 (I) において B^1 および B^2 は、 A^1 の置換基であり、その置換位置は特に限定されない。

化合物 (I) 中、 B^1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、シクロ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、アシル、アシルアミノ、置換されていても良いカルバモイル、低級アルキルスルホニルアミノ、または低級アルキルカルボニルオキシを示す（ただし、 A^1 がチアゾールから誘導される残基である場合、アシルアミノではない。）。当該「ハロゲン」、「低級アルキル」、「シクロ低級アルキル」、「ハロゲン化低級アルキル」、「低級アルコキシ」、「アシル」、「アシルアミノ」、「置換されていても良いカルバモイル」、「低級アルキルスルホニルアミノ」、および「低級アルキルカルボニルオキシ」は、上記で定義したとおりである。

具体的な B^1 の例としては、水素；ヒドロキシ；フッ素、塩素、臭素などのハロゲン；メチル、エチル、イソプロピルなどの低級アルキル；シクロプロピルなどのシクロ低級アルキル；トリフルオロメチルなどのハロゲン化低級アルキル；メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノカルボニルメトキシなどの低級アルコキシ；アセチル、エチルカルボニルなどのアシル；アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノなどのアシルアミノ；アミノカルボニル、N-メチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニルなどの置換されていてもよいアミノカルボニル（カルバモイル）；メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、ビス（メチルスルホニル）アミノなどの低級アルキルスルホニルアミノ；メチルカルボニルオキシなどの低級ア

ルキルカルボニルオキシなどがあげられる。

B¹としては、水素、メチル、トリフルオロメチル、アセチルアミノ、アミノカルボニル（カルバモイル）、アミノカルボニルメトキシ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルオキシなどが好ましい。

【0034】

化合物（I）中、B²は、水素あるいは少なくとも1つの窒素原子を含む官能基を示す（ただし、A¹がチアゾールから誘導される残基である場合、アシルアミノではない。）
。該「少なくとも1つの窒素原子を含む官能基」には、アシルアミノ；アミノまたはアセチルアミノで置換されていてもよい低級アルキルアミノ；置換されていてもよい少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基；および低級アルキルアミノまたは置換されていてもよい少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基で置換されたメチルが挙げられる。当該「アシルアミノ」および「低級アルキルアミノ」は、上記で定義したとおりである。該「置換されていてもよい少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基」の「少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基」とは、上記で定義した「複素環」のうち、少なくとも1つの窒素原子を含む複素環に由来する複素環基をいう。

該「置換されていてもよい少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基」の置換基としては、例えば、メチル、アセチル、ヒドロキシなどが挙げられる。置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

具体的なB²の例としては、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノなどのアシルアミノ；メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチル（アミノエチル）アミノ、エチル（アセチルアミノエチル）アミノなどのアミノまたはアセチルアミノで置換されていてもよい低級アルキルアミノ；メチル、アセチルなどで置換されていてもよいピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、トリエチレンジアミン、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、2，5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタンなどの少なくとも1つの窒素原子を含む複素環に由来する複素環基；ジメチルアミノメチル、ピロリジルメチル、ピペリジルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリノメチルなどの、低級アルキルアミノまたは置換されていてもよい少なくとも1つの窒素原子を含む複素環基で置換されたメチルなどが挙げられる。

B²としては、水素、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、アセチルアミノ、モルホリン、ピペリジン、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリル、N-メチルピペラジニル、N-アセチルピペラジニル、N-アセチルピペリジニル、モルホリノメチル、ピペラジニルメチル、2，5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、5-アセチル-2，5-ジアザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イルなどが好ましい。

あるいは、B¹とB²は、互いに結合して環状構造を形成してもよい。該「環状構造」としては、環構成原子として少なくとも1個の窒素原子を含有する、5ないし7員の複素環（例、モルホリン、ピペラジン）等が挙げられる。該「環状構造」は、置換されていてもよく、該置換基としては、例えば、オキソ、低級アルキル（例、メチル）、低級ハロゲン化アルキル（例、トリフルオロメチル）、低級アシル（例、アセチル）などが挙げられる。置換基が複数存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

【0035】

化合物（I）中、Yは式（II）：J-L-Mで表され、Jは結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、 $-(CH_2)_n-O-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-(CH_2)_n-CO-$ 、または $-(CH_2)_n-SO_2-$ であり、Lは結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-$ 、または $-SO_2-$ であり、Mは結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、または低級アルキニレンである（ただし、Jが $-(CH_2)_n-O-$ の場合、Lは $-O-$ 、 $-NH-$ および $-SO_2-$ ではなく、Jが $-(CH_2)_n-NH-$ の場合、

Lは—O—および—NH—ではなく、Jが—(CH₂)_n—CO—の場合、Lは—CO—ではなく、Jが—(CH₂)_n—SO₂—の場合、Lは—O—および—SO₂—ではない（各式中、nは0から6の整数を示す。）。JおよびMで示される「低級アルキレン」、「低級アルケニレン」および「低級アルキニレン」としては、上記で定義したものなどが挙げられる。

【0036】

式(I I): J—L—Mの具体的な例としては、—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—NH—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—O—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—CO—O—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—O—CO—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—CO—NH—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—NH—CO—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—SO₂—NH—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—NH—SO₂—(CH₂)_n—（各式中、nおよびn'は0から6の整数である。nは、0から3の整数が好ましく、n'は、0から3の整数が好ましい。）、ビニル、エチニレンなどが挙げられる。これらのうち、—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—NH—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—O—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—CO—O—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—CO—NH—(CH₂)_n—およびエチニレンが好ましく、—(CH₂)_n—およびエチニレンが特に好ましい。より具体的には、—(CH₂)₂—、—CH₂—O—、—CH₂—NH—、—CO—O—、—CO—NH—、エチニレンなどが挙げられる。

Yとしては、—(CH₂)₂—およびエチニレンが好ましい。

【0037】

化合物(I)中、Xは—(CH₂)_m—、—(CH₂)_m—O—、—(CH₂)_m—S—、または—(CH₂)_m—NR²—（各式中、mは0から6の整数、R²は水素、低級アルキル、またはアシルを示す。）を示す。R²で示される「低級アルキル」および「アシル」としては、上記で定義したものなどが挙げられる。mは、好ましくは0から3の整数を示す。

Xとしては、具体的には、結合（—(CH₂)_m—においてmが0）、—CH₂—、—(CH₂)₂—、—O—、—CH₂—O—、—(CH₂)₂—O—、—CH₂—NH—、—(CH₂)₂—NH—などが挙げられる。

【0038】

化合物(I)中、Dは、—NR³—（式中、R³は、水素、低級アルキル、アシル、または低級アルコキシカルボニルを示す。）を示し、R³で示される「低級アルキル」、「アシル」および「低級アルコキシカルボニル」としては、上記で定義したものなどが挙げられる。Dとしては、具体的には、—NH—、—N(CH₃)—などが挙げられ、—NH—が好ましい。

化合物(I)中、Eは、置換されていてもよいアミノを示し、該「置換されていてもよいアミノ」には、非置換のアミノ、及び1または2個の置換基で置換されたアミノが含まれる。該「置換されていてもよいアミノ」は、式:—NR⁶R⁷で表される。

R⁶およびR⁷は、同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよい低級アルキル、アシル（特に、低級アルキルカルボニル）、アルコキシカルボニル、アリーール、アラールキル、シクロ低級アルキル、スルフリル、スルフィニル、ホスホリル、複素環の基などを示す。当該「低級アルキル」、「アシル」（特に、低級アルキルカルボニル）、「アルコキシカルボニル」（特に、低級アルコキシカルボニル）、「アリーール」、「アラールキル」、「シクロ低級アルキル」、および「複素環」は、上記の定義の通りである。

【0039】

R⁶およびR⁷としては、具体的には、それぞれ、水素、低級アルキル（例、メチル、エチルなど）、アセチル、ブタノイル、デカノイル、3-ヒドロキシプロパノイル、6-ヒドロキシヘキサノイル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、デシロキシカルボニル、2-ヒドロキシエトキシカルボニルなどが挙げられる。

Eとしては、 $-\text{NH}_2$ が好ましい。

また、他にもEで表される「置換されていてもよいアミノ」のアミノ部分は“Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition” (John Wiley and Sons発行、1999年)に記載の方法などに従って保護(即ち、置換)されていてもよい(すなわち、 R^6 および R^7 がアミノ保護基であってもよい)。

【0040】

化合物(I)において、 $-\text{X}-\text{CO}-\text{D}-\text{E}$ 部分(分子末端)としては、好ましくは、Xが結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$ であり；Dが、 $-\text{NH}-$ であり；および、Eが $-\text{NH}_2$ である態様などが挙げられる。具体的には、 $-\text{X}-\text{CO}-\text{D}-\text{E}$ 部分としては、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、および $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ などが挙げられ、好ましい。

【0041】

化合物(I)の具体例としては、

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
 N- {3- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
 N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-3-イル} アセトアミド、
 N- {6- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、
 N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -3-トリフルオロメチルフェニル} アセトアミド、
 2- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェノキシ} アセトアミド、
 N- {5- [2- (ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-イル} アセトアミド、
 N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
 {4- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 {4- [2- (3H-イミダゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、
 {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチニル] フェノキシ} アセトアミド、
 [4- (1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、
 [4- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、
 N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピラジン-2-イル] アセトアミド、
 N- [2-アセチルアミノ-4- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3-アセチルアミノ-5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、

- 5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-カルボン酸アミド、
- 2- {4- [2- (2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2-アセチルアミノ-4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニルアセテート、
- {4- [2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- N- [4- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
- N- [3- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
- [4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル] アセトヒドラジド、 10
- 2- {4- [(2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチニル] フェニル} アセトヒドラジド、
- N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
- N- [6- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
- 2- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (ジエチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、 20
- 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (3-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、 30
- 2- (4- {2- [3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (3-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、 40
- 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 50

- ド、
 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
 アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
 ド、
 2- {4- [2- (2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (2-ピペリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ 10
 ジド、
 2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] エチル} フェニル
) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [4- ピペラジン-1-イル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニ
 ル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル]
 エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 N- [4- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ 20
 メチル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ
 メチル) フェニル] アセトアミド、
 2- {4- [2- (3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル) エチル] フェニ
 ル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル) エチル] フェニ
 ル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェ
 ニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] 30
 エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセト
 ヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒド
 ラジド、
 2- (4- {2- [3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒド
 ラジド、
 2- (4- {2- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒド
 ラジド、
 2- (4- {2- [3- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒド 40
 ラジド、
 2- (4- {2- [2- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フ
 ェニル) アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -2-チエニル} アセトア
 ミド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
 ジド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-イル] エチル} フェニル
) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ 50

ジド、

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル } エタンスルホニルアミド、

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル } メタンスルホニルアミド、

2- [4- (2- {4- [エチル (メチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {4- [メチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {4- [エチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [4- (ジプロピルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {4- [(2-アミノエチル) (エチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

N- [2- (エチル {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アミノ) エチル] アセトアミド、

2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [5- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {6- [エチル (メチル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {6- [メチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- [4- (2- {6- [エチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (ジプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6-ピペラジン-1-イル-3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、

2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

10

20

30

40

50

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒド
ラジンカルボキシレート、
N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル)
ヒドラジンカルボキサミド、
4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル ヒド
ラジンカルボキシレート、
3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒド
ラジンカルボキシレート、
N- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル)
ヒドラジンカルボキサミド、
4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベ
ンジル ヒドラジンカルボキシレート、
N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオ
ロベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、
2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン
-2-イル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、
5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-
カルボヒドラジド、
N- [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフ
ェン-2-イル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
2- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
アセトヒドラジド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
プロパンヒドラジド、
2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン
-2-イル) アセトヒドラジド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン
-2-イル) プロパンヒドラジド、
2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
エチル ヒドラジンカルボキシレート、
N- [2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニ
ル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン
-2-イル) プロピルヒドラジンカルボキシレート、
N- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフ
ェン-2-イル) プロピル] ヒドラジンカルボキサミドなどが挙げられる。

【0042】

化合物 (I) が構造中に不斉炭素原子を有する場合、本発明は全てのエナンチオマーお

10

20

30

40

50

よびジアステレオマーを包含する。

【0043】

化合物（I）は、医薬上許容され得る塩とすることもできる。本発明における医薬上許容され得る塩は、医薬上許容され得る通常の塩であり、非毒性であれば特に限定されず、無機または有機塩基との塩、酸付加塩などが挙げられる。無機または有機塩基との塩には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩、およびアミン塩（例、トリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩など）などが挙げられ、酸付加塩には、鉱酸（例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸）から誘導される塩、および有機酸（例、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびアリアルスルホン酸（例、p-トルエンスルホン酸））から誘導される塩などが挙げられる。

10

【0044】

本発明の化合物は、プロドラッグとして後述の医薬などに用いることができる。用語「プロドラッグ」は、投与後、体内でVAP-1阻害剤に変換する全ての化合物を包含することを意図する。当該プロドラッグは、本発明の化合物の任意の医薬上許容され得るプロドラッグであってもよい。

【0045】

本発明の化合物は、VAP-1阻害剤、VAP-1関連疾患の予防または治療用の医薬などの医薬の活性成分として用いることができる。

20

【0046】

「血管接着タンパク質-1（VAP-1）関連疾患」は、疾患の発現および／または進行にVAP-1が関連する疾患であれば特に限定はないが、血管透過性亢進疾患〔例、黄斑浮腫（例、糖尿病性および非糖尿病黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類囊胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（例、乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色糝糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色糝糠疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎〕、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（例えば、糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（例、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状〔例、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（例、痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（例、口内炎および再発性アフタ口内炎）〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状（例、多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎炎症性疾患または症状（例、喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（例、動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（例、多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（例、糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連

30

40

50

する疾患（例、動脈硬化および肥満）、血管疾患〔例、アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（例、バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔例、糖尿病（例、インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（例、心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔例、未熟児網膜症、ポリプ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生および白内障などからなる群から選択される疾患を含む。

10

【0047】

「血管接着タンパク質-1（VAP-1）関連疾患の予防または治療」は、VAP-1阻害作用を有する本発明の化合物（すなわち、VAP-1阻害剤）を上記VAP-1関連疾患の治療（予防、症状の軽減、症状の減退、進行停止および治癒を含み得る）の目的で、投与対象に投与することを意図する。

本発明における医薬、医薬組成物、VAP-1阻害剤、VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬（以下、これらをまとめて本発明の医薬ともいう。）の投与対象は、種々の動物（例、ヒト、マウス、ラット、ブタ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシなどの哺乳動物、特にヒト）などである。

20

【0048】

本発明の医薬は、任意の経路により投与することができる。本発明における投与経路には、全身投与（例、経口投与または注射投与）、局所投与、眼周囲投与（例、テノン嚢下投与）、結膜投与、眼内投与、網膜下投与、脈絡膜上投与（suprachoroidal）および眼球後投与などが挙げられる。本発明の医薬が投与される様式は、VAP-1関連疾患への適用が予防的または治療的のいずれかであるかなどに応じて適宜決定すればよい。

【0049】

本発明の医薬は、好ましくは、哺乳動物、特にヒトのような投与対象が、VAP-1関連疾患のリスクを有すると判断された後に速やかに投与される（予防的治療）か、あるいは当該投与対象がVAP-1関連疾患を発症し始めた後に速やかに投与される（療法的治療）。治療計画は、用いられる活性成分の種類、投与量、投与の経路、原因、および必要に応じてVAP-1関連疾患の自覚の程度などに応じて適宜決定すればよい。

30

本発明の医薬の投与方法としては、一般の医薬における自体公知の方法を用いることができる。投与経路は、効果的な経路を適宜選択すればよく、また、1または2以上の経路を用いることができる。従って、上記の投与経路は単なる例示であり、これらに限定されるものではない。

ヒトを含む動物、特にヒトのような投与対象における本発明の医薬の用量（投与量）は、合理的な期間にわたって投与対象に所望の反応を及ぼすのに十分である量とすればよい。用量は、用いられる活性成分の強度、投与対象の年齢、種、症状または疾患の状態および体重ならびに疾患の程度を含む種々の要因、投与の経路、タイミングおよび回数などに応じて適宜決定すればよい。用量はまた、投与の経路、タイミングおよび回数などに応じて適宜調整すればよい。症状または疾患の状態によっては、複数回の投与を必要とする長期の治療を必要とし得る場合もある。

40

【0050】

用量および投与計画は、当業者に公知の通常範囲で見出される技術により決定することができる。一般的には、治療または予防は、化合物の最適用量よりも少ない用量から開始する。その後、この状況下で最適な効果が得られるまで、用量を少しずつ増加させる。本発明の医薬（VAP-1阻害剤など）は、通常約0.03 ng/kg体重/日～約300 mg/kg体重/日の用量、好ましくは、約0.003 μg/kg体重/日～約10 mg/kg体重/日の用量で、1日当たり単回投与もしくは2～4回の投与でまたは持続的

50

に投与することができる。

本発明の医薬組成物は、好ましくは、「医薬上許容され得る担体」、および活性成分として、VAP-1 関連疾患を予防的または治療的に処置するのに十分な量の本発明の化合物（VAP-1 阻害剤）を含む。担体は、医薬として通常用いられる任意のものであってよく、これは物理化学的な検討事項（例、溶解度、および当該化合物に対する反応性の欠如）および投与の経路によって限定される場合を除き、特に限定されない。

【0051】

本発明の医薬における本発明の化合物の量は、組成物の処方によって変化し得るが、通常 0.00001～10.0 重量%、好ましくは 0.001～5 重量%、さらに好ましくは 0.001～1 重量%である。

【0052】

本発明の医薬の投与形態は特に限定されず、所望の VAP-1 阻害作用を達成するために種々の形態で投与することができる。本発明の医薬は、本発明の化合物を単独でまたは医薬上許容され得る担体または希釈剤などの添加剤と組み合わせて製剤化し、経口または非経口投与することができる。製剤の特性および性質は、用いる活性成分の溶解度および化学的特性、選択された投与経路および標準的な薬学的プラクティスによって決定される。経口投与に用いる製剤としては、固体剤形（例、カプセル、錠剤、散剤）または液体形態（例、溶液または懸濁液）などが挙げられる。非経口投与に用いる製剤としては、無菌溶液または懸濁液の形態である注射、点滴などが挙げられる。固体経口製剤は、通常の賦形剤などを含み得る。液体経口製剤は、種々の芳香剤、着色剤、保存剤、安定化剤、可溶化剤または懸濁剤などを含み得る。非経口製剤は、例えば、無菌の水性または非水性の溶液または懸濁液であり、特定の種々の保存剤、安定化剤、緩衝化剤、可溶化剤または懸濁化剤などを含み得る。必要に応じて、種々の等張化剤を添加してもよい。

本発明の医薬は、本発明の効果を阻害しない限り、他の薬学的に活性な化合物を含んでもよい。

【0053】

本発明の医薬はまた、本発明の効果を阻害しない限り、他の薬学的に活性な化合物を同時投与することができる。「同時投与」は、他の薬学的に活性な化合物を、本発明の医薬の投与前に、同時に（例えば、同一の製剤中または別の製剤中で）または投与後に投与することを意味する。例えば、コルチコステロイド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾンもしくはトリアムシノロンアセチニドまたは非コルチコステロイド抗炎症性化合物（例、イブプロフェンまたはフルビプロフェン）を同時投与することができる。同様に、ビタミンおよびミネラル（例、亜鉛、抗酸化剤（例、カロテノイド（例、キサントフィルカロテノイド様ゼアキサンチンまたはルテイン）））ならびに微量栄養などを同時投与することができる。

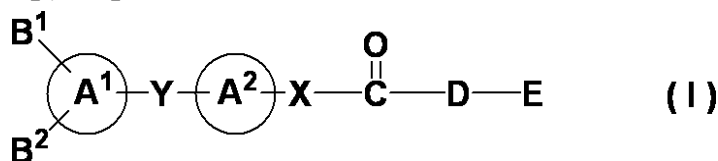
本発明の化合物は、VAP-1 阻害剤、VAP-1 関連疾患の予防または治療用医薬のような医薬の製造に有用である。

【0054】

次に、本発明の化合物の製造法について説明する。

【0055】

【化4】



【0056】

（式中、各記号は前記定義と同一である）

上記式（I）は下記式（I'）の様に書き直す事もできる。

【0057】

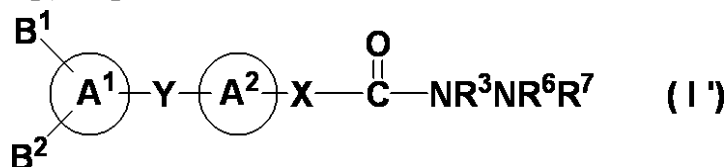
10

20

30

40

【化 5】



【0058】

(式中、各記号は前記定義と同一である)

式(1')で表される化合物(以下、化合物(1'))ともいう。)は、下記スキーム1に表される様に、部分構造としての3つの化合物(1)、(2)および(3)を化学結合させて製造することができる。

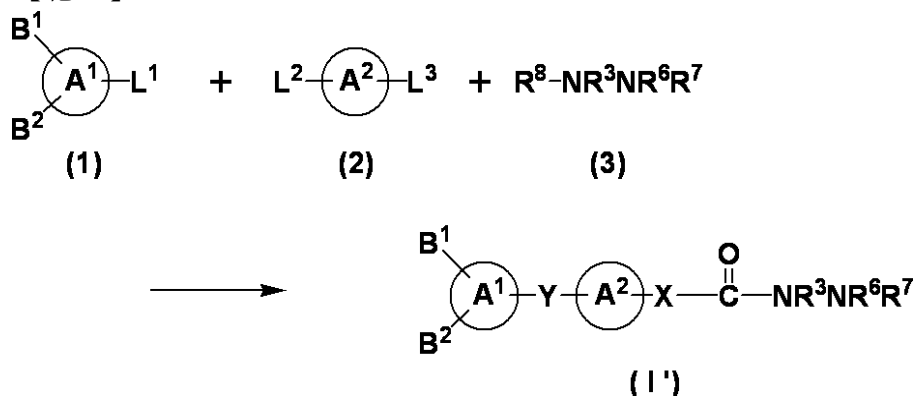
化合物(1)、(2)および(3)はその塩を用いてもよい。結合の順序は、化合物(1)と化合物(2)を結合させた後に化合物(3)を結合させる場合と、先に化合物(2)と化合物(3)を結合させ、最後に化合物(1)と結合させる方法があり、どちらの順序でも化合物(1')を製造する事ができる。結合後、必要に応じて、側鎖等の官能基変換を行う事により、目的とする分子構造へと変換する場合がある。また、必要に応じて化合物(1')の脱保護反応を行う場合や医薬上許容され得る塩に変換する場合がある。

化合物(1')の製造方法は当該手順に限定されるわけではなく、当業者は、自体公知の通常の方法に従って手順を適宜改変できる。

スキーム1

【0059】

【化 6】



【0060】

(各式中、 A^1 、 A^2 、 B^1 、 B^2 、 X 、 R^3 、 R^6 および R^7 は前記定義と同一である。 R^8 は水素、1H-イミダゾール-1-イルカルボニル等である。 L^1 は化合物(2)の L^2 と化学結合を形成し、 Y を形成する反応性の官能基である。 L^2 は化合物(1)の L^1 と化学結合を形成し、 Y を形成する反応性の官能基である。 L^3 は化合物(1')の分子末端にアシルヒドラジン構造を構築するために化合物(3)と反応し、 $-\text{X}-\text{CO}-$ 構造を構築する官能基である。)

【0061】

化合物(1)の L^1 は化合物(2)の L^2 と化学結合を形成し、 Y を形成するために必要な反応性の官能基であり、例えば、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{CHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{ハロゲン}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{CO}-\text{ハロゲン}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{SO}_2-\text{ハロゲン}$ 、または $-(\text{CH}_2)_u-\text{OH}$ から誘導される $-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-\text{アシル}$ (例、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{O}-\text{アセチル}$ など)、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{スルホン酸エステル}$ (例、 $-(\text{CH}_2)_u-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ など)、あるいは $-(\text{CH}_2)_u-\text{ハロゲン}$ などから誘導されるWittig試薬などである(各式中、 u は0~6の整数である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。)が、これらに限定されるものではない。

【0062】

化合物(1)またはその塩は、市販の化合物であってもよいし、以下の製造例に示す様に市販の化合物から一段階あるいは数段階の一般的な有機反応、あるいは自体公知の方法に従って製造することもできる。

【0063】

化合物(2)の L^2 は化合物(1)の L^1 と化学結合を形成し、Yを形成するために必要な反応性の官能基であり、例えば、 $-(CH_2)_v-CH=CH_2$ 、 $-(CH_2)_v-C\equiv CH$ 、 $-(CH_2)_v-CHO$ 、 $-(CH_2)_v$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v-COOH$ 、 $-(CH_2)_v-CO$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_v-NH_2$ 、 $-(CH_2)_v-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_v-SO_2$ -ハロゲン、または $-(CH_2)_v-OH$ から誘導される $-(CH_2)_v-O$ -アシル(例、 $-(CH_2)_v-O$ -アセチルなど)、 $-(CH_2)_v$ -スルホン酸エステル(例、 $-(CH_2)_v-OSO_2CH_3$ など)、あるいは $-(CH_2)_v$ -ハロゲン等から誘導されるWittig試薬などである(各式中、 v は0~6の整数である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。)が、特に限定されるものではない。

10

【0064】

化合物(2)の L^3 は化合物(I')の分子末端にアシルヒドラジン構造を構築するために化合物(3)と反応し、 $-X-CO-$ 構造を構築するために必要な官能基であり、例えば、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-CO$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ などである(各式中、 m は前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。)か、もしくは脱保護反応、加水分解、酸化還元などの反応により、これらの官能基を発生させる事ができる官能基であり、例えば $-(CH_2)_m-OSi(t-C_4H_9)(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_m-OTHP$ (式中、THPはテトラヒドロピランを示す。)、 $-(CH_2)_m-COOMe$ 、 $-(CH_2)_m-CHO$ 、 $-(CH_2)_m-NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_m-NHCOO(t-C_4H_9)$ などである(各式中、 m は前記定義と同一である。)が、特に限定されるものではない。

20

【0065】

化合物(2)またはその塩は、市販の化合物であってもよいし、以下の製造例に示す様に市販の化合物から一段階あるいは数段階の一般的な有機反応、あるいは国際公開第2004/067521号、2006/28269号などに記載の自体公知の方法に従って製造することもできる。

30

【0066】

化合物(3)は化合物(I')の分子末端にアシルヒドラジン構造を構築するためのヒドラジン等価体、あるいはヒドラジノカルボニル等価体であり、市販のものであってもよいし、または、自体公知の方法に従って製造することもできる。また、 R^3 、 R^6 および R^7 は保護基であっても良く、その場合は最終的に水素原子に置換される。 R^3 、 R^6 および R^7 における保護基とは、不必要な反応を回避する目的で導入され、最終工程までに除去される官能基であり、例えば、以下の製造例に示す $-OCO-C(CH_3)_3$ などが挙げられる。

40

R^8 は水素、1H-イミダゾール-1-イルカルボニル等であり、分子末端構造に応じて、適正な反応性官能基が用いられる。

【0067】

まず、化合物(I')中のYを構築する反応例について、説明する。

Yが炭素鎖である化合物(I')を製造する場合は、菌頭-萩原アセチレンカップリング、菌頭-Castero-Stephensアセチレンカップリング、溝呂木-Heck反応、Wittig反応、Horner-Emmons反応、アルドール縮合反応、Claisen縮合、もしくは類似の炭素-炭素結合形成反応を利用して化合物(1)またはその塩を、化合物(2)またはその塩(あるいは化合物(2)と化合物(3)をあらかじめ縮合させた化合物)と化学結合させ、低級アルケニレンあるいは低級アルキニレンを

50

含むYを構築する。化合物(1)および(2)の適切な塩は、化合物(I)について例示したものと同一であってもよい。種々の炭素-炭素結合形成反応が利用可能であるが、好ましい例として、アセチレンカップリング反応を利用する場合は、 L^1 が $-(CH_2)_u-$ ハロゲンであり、 L^2 が $-(CH_2)_v-C\equiv CH$ であるか、または、 L^1 が $-(CH_2)_u-C\equiv CH$ であり、 L^2 が $-(CH_2)_v-$ ハロゲンであることが望ましい(各式中、uおよびvは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。)。反応は、通常、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフランのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で、酢酸パラジウム(I I)やビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(I I)などの遷移金属触媒、トリフェニルホスフィンや4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルなど、遷移金属触媒の配位子となる化合物を用いて行われ、通常、炭酸セシウムやジイソプロピルアミンなどの塩基が添加される。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。

10

【0068】

また、炭素-炭素結合形成反応としてWittig反応、及びその類似反応を利用する場合は、 L^1 が $-(CH_2)_u-CHO$ であり、 L^2 が $-(CH_2)_v-$ ハロゲン等から誘導されるホスホニウム塩類(Wittig試薬)であるか、または、 L^1 が $-(CH_2)_u-$ ハロゲン等から誘導されるホスホニウム塩類(Wittig試薬)であり、 L^2 が $-(CH_2)_v-CHO$ であることが望ましい(各式中、uおよびvは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。)。反応は、通常、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの一般的な塩基の存在下で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温、冷却下ないし加熱下で行われる。

20

【0069】

どの様な炭素-炭素結合形成反応が使用される場合においても、生成物は、濃縮、減圧下での濃縮、溶媒抽出、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができ、また、化合物(I)について例示した塩と同様の塩に変換することもできる。

30

【0070】

必要に応じて、上記の炭素-炭素結合形成反応で生成した低級アルケニレンあるいは低級アルキニレンを水素添加し、低級アルキレンに変換することができる。低級アルケニレンあるいは低級アルキニレンを含むYをアルキレン結合に変換する場合は、種々の均一系触媒、または不均一系触媒の存在下、通常の方法に従って水素添加反応を行う。なかでも不均一系触媒を用いた接触水素化が好ましく、パラジウムカーボンのような触媒の存在下で行われる。反応はフラスコ等の反応容器やオートクレーブ内で実施されるが、カートリッジ型反応触媒を使用する連続水素化リアクター(商品名:H-CUBE、Thales Nano社製)などを用いても実施できる。

40

【0071】

Yを低級アルケニレンとする場合には、化合物(1)と化合物(2)とのWittig反応等で得られるアルケニレン構造をそのまま利用するか、蘭頭-Castero-Stephensアセチレンカップリング等によって得られるアルキニレンを、Lindlar触媒等を用いて部分的に(三重結合を二重結合に)還元する。

【0072】

Yを低級アルキニレンとする場合には、化合物(1)と化合物(2)とのWittig反応等で得られるアルキニレン構造をそのまま利用する事が望ましいが、Wittig反応等で得られるアルケニレンを、通常の方法に従って、ハロゲン化(例えば臭素化)、次

50

いで、塩基等を用いて脱ハロゲン化水素（例えば脱臭化水素）反応を行うことによっても構築する事ができる。

【0073】

Yがエステル、アミドまたはスルホンアミドである化合物（I'）を製造する場合は、化合物（1）またはその塩を、化合物（2）またはその塩（あるいは化合物（2）と化合物（3）をあらかじめ縮合させた化合物）と縮合させて、エステルあるいはアミド結合を構築する。この場合、 L^1 が $-(CH_2)_u-OH$ 、 $-(CH_2)_u-NH_2$ 、 $-(CH_2)_u$ -ハロゲンなどであり、 L^2 は $-(CH_2)_v-COOH$ 、 $-(CH_2)_v-CO$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_v-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_v-SO_2$ -ハロゲンなどであるか、または、 L^1 が $-(CH_2)_u-COOH$ 、 $-(CH_2)_u-CO$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_u-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_u-SO_2$ -ハロゲンなどであり、 L^2 は $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v-NH_2$ 、 $-(CH_2)_v$ -ハロゲンなどであり、一般的な有機合成手法に基づいてYを構築することができる（各式中、uおよびvは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。）。反応は、通常、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N，N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。必要に応じて、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1，1'-カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤を使用する。また、N，N-ジメチル-4-アミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシスクシンイミド、3，4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1，2，3-ベンゾトリアジンのような添加剤の存在下で反応を行ってもよい。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。

【0074】

Yがアミンである化合物（I'）を製造する場合、 L^1 が $-(CH_2)_u-NH_2$ 、またはその塩などであり、 L^2 が $-(CH_2)_v-CHO$ 、 $-(CH_2)_v$ -ハロゲンなどであるか、または L^1 が $-(CH_2)_u-CHO$ 、 $-(CH_2)_u$ -ハロゲンなどであり、 L^2 が $-(CH_2)_v-NH_2$ 、またはその塩などであり、一般的な有機合成手法に基づいてYを構築することができる（各式中、uおよびvは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。）。反応は、通常、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アルコール類などの通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物を反応溶媒として、通常の方法に従って、アミンとアルデヒドを縮合させてSchiff塩基とし、これを水素化ホウ素ナトリウムや水素化ホウ素シアノナトリウムなどで還元する事で二級アミン構造が構築できる。もしくはアミンとハロゲン化合物との縮合反応によっても同構造を構築できる。ハロゲン化合物を利用する場合は、N，N-ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、炭酸カリウムなどの塩基が反応剤として使用され、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒、またはそれらの混合物が反応溶媒として使用される。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。生成物は化合物（I）について例示した塩と同様の塩に変換することもできる。

【0075】

Yがエーテル結合である化合物（I'）を製造する場合は、 L^1 が $-(CH_2)_u-OH$ などであり、 L^2 が $-(CH_2)_v-OH$ 、 $-(CH_2)_v$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_v$ -スルホン酸エステルなどであるか、または、 L^1 が $-(CH_2)_u-OH$ 、 $-(CH_2)_u$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_u$ -スルホン酸エステルなどであり、 L^2 が $-(CH_2)_v-OH$ などであり、一般的な有機合成手法に基づいてYを構築することができる（各式中、uおよびvは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。）。エーテル結合を形成させる方法としては、Williamson法、銅触媒等を用いる芳香族ハライドからのエーテル合成法、光延反応、その他自体公知の製造方

法が利用できる。これらの反応は、通常、アセトニトリル、ジクロロメタン、アセトン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。また、生成物は化合物 (I) について例示した塩と同様の塩に変換することができる。

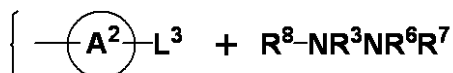
【0076】

次に、化合物 (I') の分子末端にヒドラジノカルボニル基を導入する反応例について、説明する。

スキーム 2

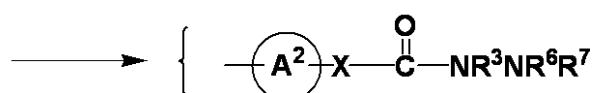
【0077】

【化7】



(2) or (1)+(2)

(3)



(2)+(3) or (1)+(2)+(3)

【0078】

Xが炭素鎖または単結合、つまり $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ の場合、 R^8 は通常水素であり、 L^3 は $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOH}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CO---}$ ハロゲンなどである。(各式中、mは前記定義と同一である。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。) L^3 が $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOH}$ の場合は1, 1'-カルボニルジイミダゾールやN, N'-ジアルキルカルボジイミドなどの縮合剤を使用して化合物 (3) と縮合することにより、ヒドラジノカルボニル基を分子末端に導入する事ができる。また、 L^3 が $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CO---}$ ハロゲンの場合には、特に縮合剤を使用する必要は無く、三級アミン等の塩基の存在下で直接縮合させる事により、ヒドラジノカルボニル基を導入する事ができる。化合物 (3) が高い求核反応性を持つ場合には、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOCH}_3$ などのカルボン酸エステルである L^3 と直接反応させる事によってもヒドラジノカルボニル基を導入する事ができる。反応は、通常、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。上記は例であり、合成方法はこれらに限定されるものではない。ヒドラジドやアミド結合を形成する種々の有機反応を利用する事ができる。

【0079】

また、 L^3 : $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOH}$ は、合成工程の一部として、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOCH}_3$ などのカルボン酸エステルの加水分解や $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CHO}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CH}_2\text{OH}$ の酸化反応などによって構築することができる。また、 L^3 : $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---CO---}$ ハロゲンは、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---COOH}$ を塩化チオニルやオキサリクロリドなどのハロゲン化剤で処理する事により、得ることができる。

【0080】

Xが $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---NH---}$ である化合物 (I') を製造する場合は、 L^3 として $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---NH}_2$ の構造 (各式中、mは前記定義と同一である。) が必要となる。あらかじめ化合物 (2) に原料段階からアミノ基または保護されたアミノ基として組み込んでおいてもよいし、ニトロ基の還元などにより合成工程の一部として構築してもよい。アミノ基を、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾールとtert-ブトキシカルバゼートから調製されるtert-ブチル 2-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) ヒ

10

20

30

40

50

ドラジンカルボキシレート [化合物 (3): $R^6 = CO-C-(CH_3)_3$ 、 $R^3 = R^7 =$ 水素、 $R^8 = 1H$ -イミダゾール-1-イルカルボニル]などで処理する事により目的の構造を構築することができる。反応は、通常、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。

【0081】

Xが $-(CH_2)_m-O-$ である化合物 (I') を製造する場合は、 L^3 として $-(CH_2)_m-OH$ の構造 (各式中、mは前記定義と同一である。)が必要となる。あらかじめ化合物 (2) に原料段階から水酸基または保護された水酸基として組み込んでおいても良いし、相当するアルデヒドやカルボン酸、カルボン酸エステルの還元により合成工程の一部として構築してもよい。例えば、水酸基を1, 1'-カルボニルジイミダゾールで処理し、1H-イミダゾール-1-カルボキシレートに変換後、tert-ブトキシカルバゼート、あるいはヒドラジンで処理する、あるいは、1, 1'-カルボニルジイミダゾールとtert-ブトキシカルバゼートから調製されるtert-ブチル 2-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) ヒドラジンカルボキシレート [化合物 (3): $R^6 = CO-C-(CH_3)_3$ 、 $R^3 = R^7 =$ 水素、 $R^8 = 1H$ -イミダゾール-1-イルカルボニル]などで処理する事により目的の構造を構築することができる。反応は、通常、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。

10

20

【0082】

Xが $-(CH_2)_m-S-$ である化合物 (I') を製造する場合は、 L^3 として $-(CH_2)_m-SH$ の構造 (各式中、mは前記定義と同一である。)が必要となる。あらかじめ化合物 (2) に原料段階からスルファニル基または保護されたスルファニル基として組み込んでおいても良いし、合成工程の一部として、相当するハライド等から一般的な有機合成手法によって構築してもよい。例えば、スルファニル基を1, 1'-カルボニルジイミダゾールで処理し、1H-イミダゾール-1-カルボチオエートに変換後、tert-ブトキシカルバゼート、あるいはヒドラジンで処理する事により目的の構造を構築することができる。反応は、通常、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドのような通常の溶媒、および反応に悪影響を及ぼさない任意の他の有機溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。反応温度は特に重要ではなく、反応は、室温または、冷却下ないし加熱下で行われる。

30

【0083】

化合物 (I') の B^1 および B^2 (A^1 の置換基) は、あらかじめ原料である化合物 (1) に組み込んでおくか、またはその合成等価体を組み込んでおき、合成過程で必要な官能基変換を行うことが望ましい。

【0084】

この様にして製造された化合物 (I') は、結晶化、再結晶、相転移、クロマトグラフィーなどの公知の分離または精製手段により単離または精製することができる。また、医薬上許容され得る塩に変換することができる。

40

【実施例】

【0085】

以下、本発明を実施例 (製造例及び試験例) により、さらに詳細に説明するが、これは本発明を限定するものではない。なお、製造例化合物の構造式、物性データ、化学構造データ等は表1にまとめて記載した。

【0086】

以下の製造例中の「室温」は通常約 $10^{\circ}C$ ～約 $30^{\circ}C$ を示すが、特に厳密に限定されるものではない。液体の混合比は体積比を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを

50

示す。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Merck社製クロマトグラフィー用シリカゲル (Art. 7734等) や富士シリシア製クロマトグラフィー用シリカゲル (BW-300SP、FL-60D、DM-2035等) を使用したが、特に限定されるものではなく、各社の製品が利用できる。質量スペクトル (MS) は、大気圧化学イオン化 (APCI) 法またはエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法によって測定した。¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン (0 ppm) またはd₆-ジメチルスルホキシド (2.49 ppm) を内部標準として測定し、全δ値をppmで示した。測定結果の表記には以下の略号を使用する。

s: シングレット (singlet)、d: ダブルット (doublet)、dd: ダブルット-ダブルット (doublet-doublet)、dt: ダブルット-トリプレット (doublet-triplet)、t: トリプレット (triplet)、tt: トリプレット-トリプレット (triplet-triplet)、q: カルテット (quartet)、tq: トリプレット-カルテット (triplet-quartet)、m: マルチプレット (multiplet)、brs: ブロードシングレット (broad singlet)、brt: ブロードトリプレット (broad triplet)、J: カップリング定数 (coupling constant)、Hz: ヘルツ (Hertz)。

【0087】

また、製造例における略号の意味は以下の通りである。

Boc: tert-ブトキシカルボニル

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

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物

TMS: トリメチルシリル

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

TBAF: テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド

THF: テトラヒドロフラン

Xantphos: 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチル-キサンテン

Pd₂bda₃: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物

Ac: アセチル

BINOL: 1,1'-ビ-2-ナフトール

TFA: トリフルオロ酢酸

NBS: N-ブロモスクシンイミド

【0088】

下記製造例に用いられる原料化合物は、市販品として入手可能であるか、製造例に示す様に市販の化合物から一段階あるいは数段階の一般的な有機反応、あるいは国際公開第2004/067521号などに記載の自体公知の方法に従って製造することができる。

【0089】

製造例1

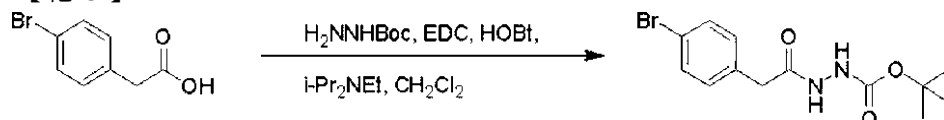
N-{4-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル)エチル]フェニル}アセトアミド塩酸塩

【0090】

工程1

【0091】

【化8】



【0092】

2-(4-ブロモフェニル)酢酸 (20g, 93mmol)、カルバジン酸 tert-ブチル (14.7g, 11

10

20

30

40

50

1mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21.4g, 112mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(17.1g, 112mmol)をジクロロメタン(400ml)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80ml)を加えた。室温で16時間攪拌後、反応液を1M-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール = 99:1 → 90:10)で精製し、白色固体としてtert-ブチル 2-[(4-ブロモフェニル)アセチル]ヒドラジンカルボキシレート(27g, 収率88%)を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.45-1.20 (brs, 9H)。

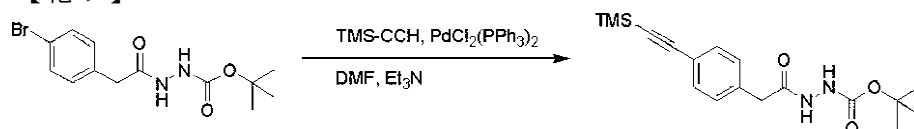
【0093】

10

工程2

【0094】

【化9】



【0095】

tert-ブチル 2-[(4-ブロモフェニル)アセチル]ヒドラジンカルボキシレート(10g, 30.4mmol)、ヨウ化銅(I)(579mg, 3.04mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(2.13g, 3.03mmol)、トリエチルアミン(8.5ml, 61.0mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液にエチニルトリメチルシラン(6.3ml, 45.5mmol)を加えた。50℃で一晩攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70 → 35:65)で精製し、緑がかった褐色固体としてtert-ブチル 2-[(4-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル]アセチルヒドラジンカルボキシレート(7.1g, 収率68%)を得た。

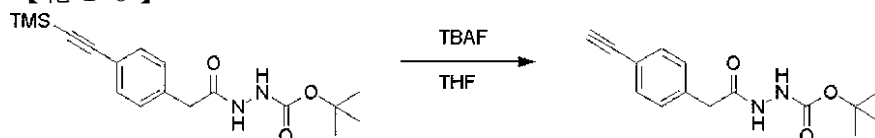
20

【0096】

工程3

【0097】

【化10】



30

【0098】

tert-ブチル 2-[(4-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル]アセチルヒドラジンカルボキシレート(10.1g, 29.4mmol)の無水テトラヒドロフラン(150ml)溶液に0℃でテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 29.4ml, 29.4mmol)を加えた。0℃で45分間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:1)で精製し、黄色固体としてtert-ブチル 2-[(4-エチニルフェニル)アセチル]ヒドラジンカルボキシレート(7.7g, 収率96%)を得た。

40

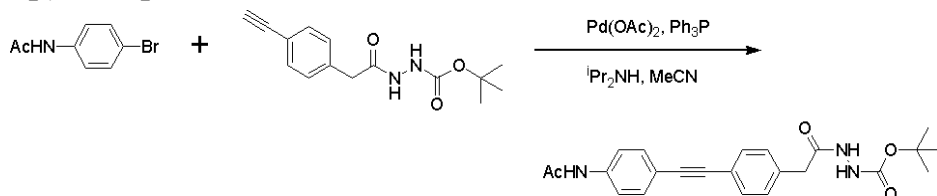
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.80 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 7.42 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 1.45-1.20 (brs, 9H)。

【0099】

工程4

【0100】

【化 1 1】



【0 1 0 1】

ジイソプロピルアミン (4ml) に酢酸パラジウム (II) (2.5mg, 0.011mmol)、トリフェニルホスフィン (11mg, 0.044mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。N-(4-ブロモフェニル) アセトアミド (78mg, 0.365mmol)、tert-ブチル 2- [(4-エチニルフェニル) アセチル] ヒドラジンカルボキシレート (100mg, 0.365mmol) を加え、70℃で2時間攪拌した。無水アセトニトリル (2ml) を加え、70℃で更に1時間攪拌した。反応液を冷却後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 97:3) で精製し、tert-ブチル 2- ({4- [(4-アセトアミドフェニル) エチニル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレート (30mg, 収率20%) を得た。

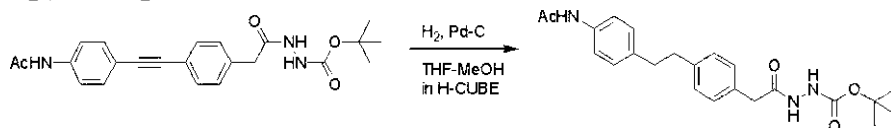
10

【0 1 0 2】

工程5

【0 1 0 3】

【化 1 2】



20

【0 1 0 4】

tert-ブチル 2- ({4- [(4-アセトアミドフェニル) エチニル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレート (29mg, 0.071mmol) をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) の混合物に溶解し、10%-パラジウム炭素カートリッジを取り付けた連続水素化リアクター (商品名:H-CUBE, ThalesNano社製) を用いて水素添加した。反応液を濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 97:3) で精製し、tert-ブチル 2- ({4- [(4-アセトアミドフェニル) エチル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレート (24mg, 収率82%) を得た。

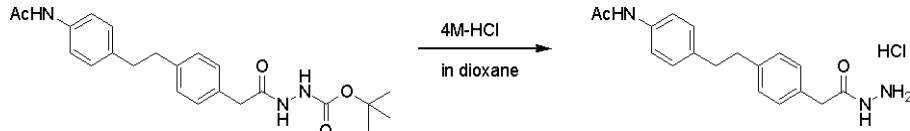
30

【0 1 0 5】

工程6

【0 1 0 6】

【化 1 3】



【0 1 0 7】

tert-ブチル 2- ({4- [(4-アセトアミドフェニル) エチル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレート (23mg, 0.056mmol) に4M-塩化水素ジオキサン溶液 (1ml, 4mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンを加えて再度濃縮し、塩化水素ガスを除去した。析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、微黄色固体として表題化合物 (18mg, 収率98%) を得た。

40

【0 1 0 8】

製造例2

N- {3- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド塩酸塩

3-プロモフェニルアミンを無水酢酸中、80℃で3時間加熱する事で得られるN-(3-プロ

50

モフェニル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0109】

製造例3

N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-3-イル} アセトアミド 二塩酸塩

N,N'- (5-ブロモピリジン-2,3-ジイル) ジアセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0110】

製造例4

N- {6- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド 二塩酸塩

6-ブロモピリジン-2-アミンを無水酢酸で処理する事で得られるN- (6-ブロモピリジン-2-イル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0111】

製造例5

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -3-トリフルオロメチルフェニル} アセトアミド 塩酸塩

N- [4-ブロモ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0112】

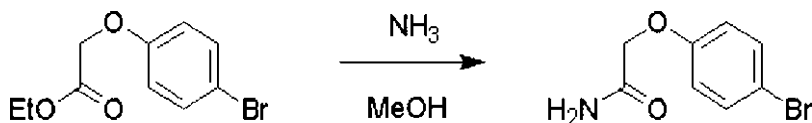
製造例6

2- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェノキシ} アセトアミド 塩酸塩

工程1

【0113】

【化14】



【0114】

2- (4-ブロモフェノキシ) 酢酸エチル (1.0g, 3.86mmol) に7M-アンモニアメタノール溶液 (10ml, 70mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、白色固体として2- (4-ブロモフェノキシ) アセトアミド (870 mg, 収率98%) を得た。

【0115】

工程2以降

上記2- (4-ブロモフェノキシ) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0116】

製造例7

N- {5- [2- (ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-イル} アセトアミド 二塩酸塩

5-ブロモピラジン-2-アミンを無水酢酸で処理する事によって得られるN- (5-ブロモピラジン-2-イル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0117】

製造例8

N- {2-アセチルアミノ-5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド 塩酸塩

10

20

30

40

50

4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンを無水酢酸で処理する事によって得られるN,N'-(4-ブロモ-1,2-フェニレン)ジアセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0118】

製造例9

{4-[2-(1H-イミダゾール-2-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 二塩酸塩
2-ヨード-1H-イミダゾールを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0119】

製造例10

{4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 二塩酸塩
4-ヨード-3H-イミダゾールを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0120】

製造例11

N-{5-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル)エチル]ピリジン-2-イル}アセトアミド 二塩酸塩

5-ブロモピリジン-2-アミンを無水酢酸で処理する事によって得られるN-(5-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0121】

製造例12

{4-[2-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 二塩酸塩

4-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0122】

製造例13

2-{4-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル)エチニル]フェノキシ}アセトアミド 塩酸塩

実施例6に従って合成した2-(4-ブロモフェノキシ)アセトアミドを原料として、実施例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0123】

製造例14

[4-(1H-イミダゾール-2-イルエチニル)フェニル]アセトヒドラジド 二塩酸塩
2-ヨード-1H-イミダゾールを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0124】

製造例15

[4-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イルエチニル)フェニル]アセトヒドラジド 二塩酸塩

4-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリンを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0125】

製造例16

N-[5-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル)ピラジン-2-イル]アセトアミド 二塩酸塩

5-ブロモピラジン-2-アミンを無水酢酸で処理する事によって得られるN-（5-ブロモピラジン-2-イル）アセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。（工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。）

【0126】

製造例17

N-〔2-アセチルアミノ-4-（4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル）フェニル〕アセトアミド 塩酸塩

4-プロモベンゼン-1,2-ジアミンを無水酢酸で処理する事によって得られるN,N'-（4-プロモ-1,2-フェニレン）ジアセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。（工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。）

10

【0127】

製造例18

N-〔3-アセチルアミノ-5-（4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル）ピリジン-2-イル〕アセトアミド 二塩酸塩

N,N'-（5-ブロモピリジン-2,3-ジイル）ジアセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。（工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。）

20

【0128】

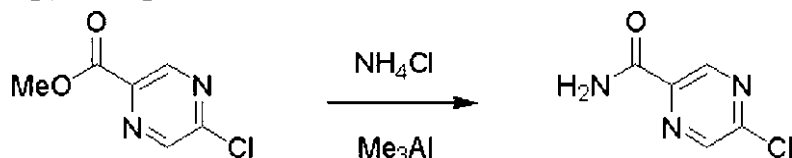
製造例19

5-〔2-（4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル）エチル〕ピラジン-2-カルボン酸アミド 二塩酸塩

工程1

【0129】

【化15】



30

塩化アンモニウム（558mg, 10.4mmol）をベンゼン（5ml）に懸濁し、0℃で2M-トリメチルアルミニウムトルエン溶液（5.2ml, 10.4mmol）を滴下した。1時間攪拌後、メチル 5-クロロピラジン-2-カルボキシレート（600mg, 3.48mmol）のベンゼン（5ml）溶液を加えた。反応液を50℃に加熱し、一晚攪拌した。冷却後、反応液を水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 100:0 → 98:2）で精製し、白色固体として5-クロロピラジン-2-カルボン酸アミド（236mg, 収率43%）を得た。

【0130】

工程2以降

上記5-クロロピラジン-2-カルボン酸アミドを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

40

【0131】

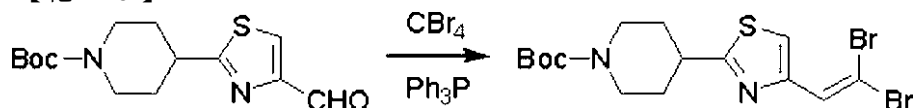
製造例20

2-〔4-〔2-（2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル）エチル〕フェニル〕アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0132】

【化16】



【0133】

トリフェニルホスフィン (7.08g, 27mmol) の無水ジクロロメタン (11ml) 溶液に10℃で四臭化炭素 (4.3g, 13mmol) の無水ジクロロメタン (5ml) 溶液を滴下し、同温下で15分間攪拌した。攪拌を停止し、反応液の上澄みを採取し、tert-ブチル 4-(4-ホルミル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0g, 3.4mmol) の無水ジクロロメタン (11ml) 溶液を10℃で滴下した。5~10℃で40分間攪拌後、トリエチルアミン (4

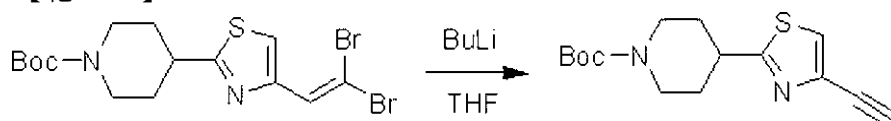
10

【0134】

工程2

【0135】

【化17】



20

【0136】

tert-ブチル 4-[4-(2,2-ジブロモビニル)-1,3-チアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.26g, 2.79mmol) の無水テトラヒドロフラン (25ml) 溶液に-78℃で1.6M-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (5.2ml, 8.4mmol) と無水テトラヒドロフラン (10ml) の混合液を滴下した。-78℃で2時間攪拌後、反応液に1.25M塩化水素-エタノール溶液 (6.7ml, 8.4mmol) を滴下した。室温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:9 → 1:4) で精製し、黄色固体としてtert-ブチル 4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (553mg, 収率68%) を得た。

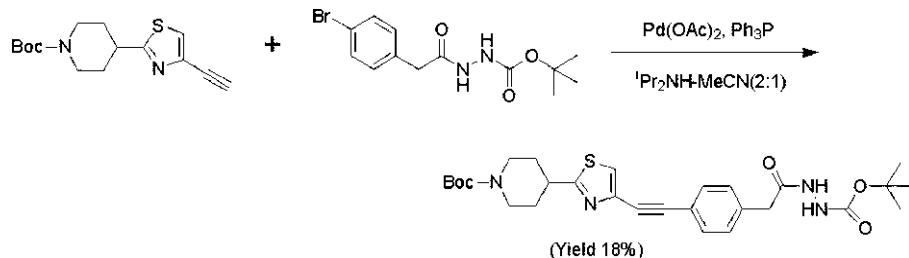
30

【0137】

工程3

【0138】

【化18】



40

【0139】

tert-ブチル 4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2-[(4-ブロモフェニル)アセチル]ヒドラジンカルボキシレートを原料として、製造例1の工程4と類似の反応条件にて、菌頭-Castero-Stephensアセチレンカップリングを行い、tert-ブチル 4-[4-(4-{4-[2-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ]カルボニルメチルフェニル}エチニル)-1,3-チアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (収率18%) を得た。

【0140】

50

工程4以降

tert-ブチル 4-[4-({4-[2-(tert-ブトキシカルボニル) ヒドラジノ] カルボニルメチルフェニル} エチニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートを製造例1の工程5～6と類似の方法で処理し、表題化合物を合成した。

【0141】

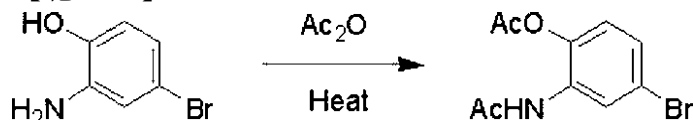
製造例21

2-アセチルアミノ-4-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニルアセテート 塩酸塩

工程1

【0142】

【化19】



【0143】

2-アミノ-4-ブロモフェノール (1.5g, 7.98mmol) に無水酢酸 (3.8ml, 39.9mmol) を加え、80℃で3時間、100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、淡褐白色の固体として、2-アセチルアミノ-4-ブロモフェニル アセテート (760mg, 収率35%) を得た。

【0144】

工程2以降

上記の2-アセチルアミノ-4-ブロモフェニル アセテートを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0145】

製造例22

{4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

2-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾールを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0146】

製造例23

N-[4-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド 塩酸塩

製造例1の工程4で合成されるtert-ブチル 2-({4-[(4-アセトアミドフェニル) エチニル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレートを実施例1の工程6と類似の方法で脱保護する事により、表題化合物を合成した。

【0147】

製造例24

N-[3-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド 塩酸塩

N-(3-ブロモフェニル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0148】

製造例25

{4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

2-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾールを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工

10

20

30

40

50

程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0149】

製造例26

2- {4- [(2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチニル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

製造例20の工程3で合成される tert-ブチル 4- [4- ({4- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ヒドラジノ] カルボニルメチルフェニル} エチニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートを実施例1の工程6と類似の方法で脱保護する事により、表題化合物を合成した。

【0150】

製造例27

N- [5- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド 二塩酸塩

N- (5-プロモピリジン-2-イル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0151】

製造例28

N- [6- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド 二塩酸塩

N- (6-プロモピリジン-2-イル) アセトアミドを原料として、製造例1の工程4および工程6と類似の方法にて表題化合物を合成した。(工程4を実施後、三重結合の水素添加反応である工程5を実施せず、直接工程6を実施した。)

【0152】

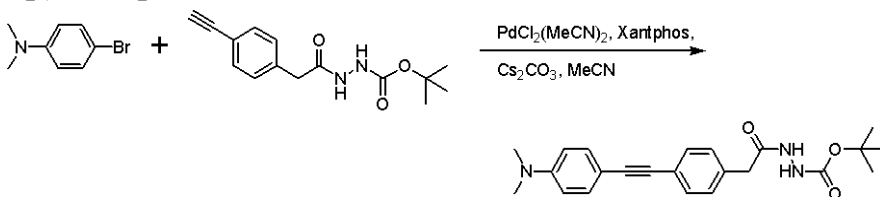
製造例29

2- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0153】

【化20】



【0154】

4-ブromo-N,N-ジメチルアニリン (175mg, 0.88mmol)、炭酸セシウム (476mg, 1.46mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (22mg, 0.04mmol)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II) (10mg, 0.04mmol)の混合物に無水アセトニトリル (2ml)を加え、室温で15分間攪拌した。tert-ブチル 2- [(4-エチニルフェニル)アセチル]ヒドラジンカルボキシレート (200mg, 0.73mmol)の無水アセトニトリル (4ml)溶液を加え、80℃で5時間攪拌した。冷却後、反応液を濾過し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液、洗液を合わせて減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 97:3)で精製し、黄色固体として tert-ブチル 2- [(4- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチニル} フェニル) アセチル]ヒドラジンカルボキシレート (110 mg, 収率38%)を得た。

【0155】

工程2以降

tert-ブチル 2- [(4- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチニル} フェニル) アセチル]ヒドラジンカルボキシレートを製造例1の工程5~工程6と類似の方法で処理し、表

題化合物を合成した。

【0156】

製造例30

2- (4- {2- [4- (ジエチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

4- ブロモ-N,N-ジエチルアニリンを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0157】

製造例31

2- {4- [2- (4-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

1- (4-ブロモフェニル) ピロリジンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0158】

製造例32

2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

1- (4-ブロモフェニル) ピペリジンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0159】

製造例33

2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

tert-ブチル 4- (4-ヨードフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート为原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0160】

製造例34

2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

(4-ヨードフェニル) ピペラジンを無水酢酸で処理する事で得られる1-アセチル-4- (4-ヨードフェニル) ピペラジンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0161】

製造例35

2- (4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

1- (4-ヨードフェニル) -4-メチルピペラジンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0162】

製造例36

2- {4- [2- (4-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

4- (4-ヨードフェニル) モルホリンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0163】

製造例37

2- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

3- ブロモ-N,N-ジメチルアニリンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表

10

20

30

40

50

題化合物を合成した。

【0164】

製造例38

2- {4- [2- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

1- (3-ブロモフェニル) ピロリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0165】

製造例39

2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

1- (3-ブロモフェニル) ピペリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0166】

製造例40

2- {4- [2- (3-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

tert-ブチル 4- (3-ブロモフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0167】

製造例41

2- (4- {2- [3 (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

(3-ブロモフェニル) ピペラジンを無水酢酸で処理する事で得られる1-アセチル-4- (3-ブロモフェニル) ピペラジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0168】

製造例42

2- {4- [2- (3-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

4- (3-ブロモフェニル) モルホリン为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0169】

製造例43

2- (4- {2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

5-プロモ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0170】

製造例44

2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

5-ヨード-2-ピロリジン-1-イルピリジンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0171】

製造例45

2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

5-ヨード-2-ピペリジン-1-イルピリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

10

20

30

40

50

【0172】

製造例46

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

tert-ブチル 4- (5-ヨードピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0173】

製造例47

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

10

1- (5-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジンを無水酢酸で処理することで得られる1-アセチル-4- (5-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0174】

製造例48

2- (4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 四塩酸塩

1- (5-ブロモピリジン-2-イル) -4-メチルピペラジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0175】

製造例49

2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

20

2-ブロモ-6-ピロリジン-1-イルピリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0176】

製造例50

2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

2-ブロモ-6-ピペリジン-1-イルピリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

30

【0177】

製造例51

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

tert-ブチル 4- (6-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0178】

製造例52

2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

40

1- (6-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジンを無水酢酸で処理することで得られる 1-アセチル-4- (ブロモピリジン-2-イル) ピペラジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0179】

製造例53

2- {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

4- (6-ブロモピリジン-2-イル) モルホリンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

50

【0180】

製造例54

2- {4- [2- (2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルピリミジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0181】

製造例55

2- {4- [2- (2-ピペリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

5-ブロモ-2-ピペリジン-1-イルピリミジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0182】

製造例56

2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

tert-ブチル 4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0183】

製造例57

2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

5-ブロモ-2-ピペラジン-1-イルピリミジンを無水酢酸で処理することで得られる2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5-ブロモピリミジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0184】

製造例58

2- {4- [2- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

4- (5-ブロモピリミジン-2-イル) モルホリン为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0185】

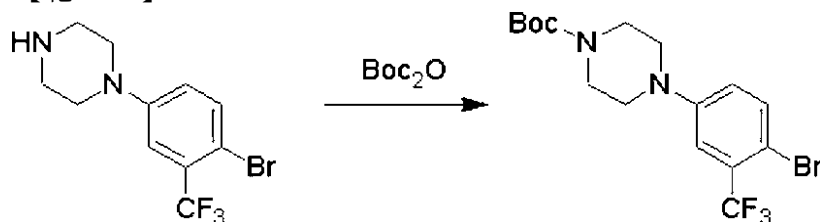
製造例59

2- (4- {2- [4-ピペラジン-1-イル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0186】

【化21】



【0187】

1- [4-ブロモ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン (1.56g, 5.05mmol) の無水ジクロロメタン (17ml) 溶液に二炭酸 ジtert-ブチル (1.2g, 5.50mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物としてtert-ブチル 4- [4-ブロモ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-カルボキシレート (2.1g, 収率100%) を得

た。

【0188】

工程2以降

上記のtert-ブチル 4-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0189】

製造例60

2-(4-{2-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

10

1-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジンを無水酢酸で処理することで得られる1-アセチル-4-[4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0190】

製造例61

N-[4-{2-[4-(ヒドラジノカルボニルメチル)フェニル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 塩酸塩

N-[4-ヨード-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

20

【0191】

製造例62

N-[3-{2-[4-(ヒドラジノカルボニルメチル)フェニル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド 塩酸塩

3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)アニリンを無水酢酸で処理することで得られるN-[3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0192】

製造例63

2-{4-[2-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 塩酸塩

30

6-ブromo-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0193】

製造例64

2-{4-[2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 二塩酸塩

7-ブromo-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0194】

製造例65

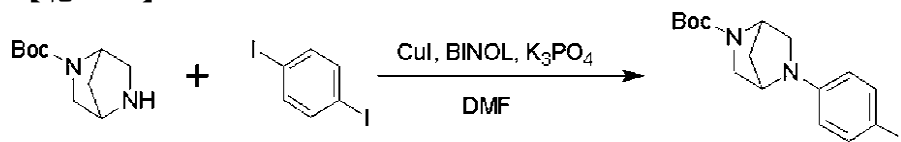
40

2-(4-{2-[4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0195】

【化22】



【0196】

50

1,4-ジヨードベンゼン (9.98g, 30.3mmol)、tert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (2.0g, 10.1mmol)、ヨウ化銅 (I) (434mg, 3.03mmol)、1,1'-ビ-2-ナフトール (867mg, 3.03mmol)、リン酸三カリウム (5.14 g, 24.2mmol)、無水N,N-ジメチルホルムアミド (50ml) の混合物を80℃で2日間攪拌した。1,4-ジヨードベンゼン (3.33g, 10.1mmol) を追加し、90℃で一晩攪拌した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 80:20) で精製し、tert-ブチル 5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (1.34 g, 収率33%) を得た。

【0197】

10

工程2以降

上記のtert-ブチル 5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0198】

製造例66

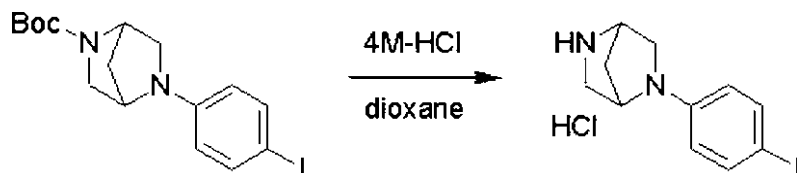
2-(4-{2-[4-(5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0199】

20

【化23】



【0200】

tert-ブチル 5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (335mg, 0.84mmol) の無水ジオキサン (3ml) 溶液に4M-塩化水素ジオキサン溶液 (4ml, 16mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。ジクロロメタンを加えて再度濃縮した。残渣をジエチルエーテル、ジクロロメタンで洗浄後、乾燥し、淡緑色固体として5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (272mg, 96%) を得た。

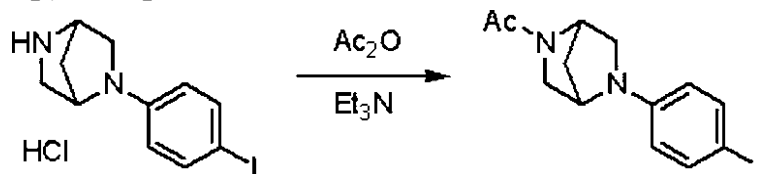
30

【0201】

工程2

【0202】

【化24】



40

【0203】

5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (269 mg, 0.80 mmol) をジクロロメタン (0.3 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.2ml)、無水酢酸 (0.09ml, 0.96 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、2-アセチル-5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (255mg, 収率93%) を得た。

【0204】

50

工程3以降

上記の2-アセチル-5-(4-ヨードフェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを原料として、製造例29の工程1、次いで、製造例1の工程5～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0205】

製造例67

2-(4-{2-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

2-プロモ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

10

【0206】

製造例68

2-(4-{2-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

tert-ブチル 4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0207】

製造例69

2-(4-{2-[3-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

20

tert-ブチル 4-(3-ヨードベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0208】

製造例70

2-(4-{2-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

4-(4-ヨードベンジル)モルホリン为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0209】

製造例71

30

2-(4-{2-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

4-(3-ヨードベンジル)モルホリン为原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0210】

製造例72

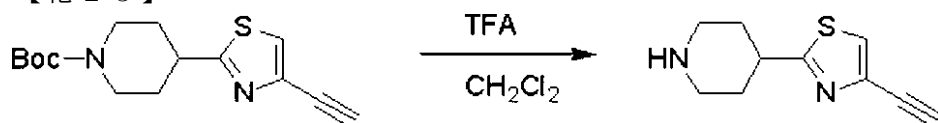
2-(4-{2-[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 塩酸塩

工程1

【0211】

40

【化25】



【0212】

tert-ブチル 4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.87g, 6.40mmol) の無水ジクロロメタン (16ml) 溶液に0℃でトリフルオロ酢酸 (16ml) を加えた。0℃で30分間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濃縮乾固した。残渣をジクロロメタンで洗浄 (固相から抽出) し、洗液を濃縮し、白色固体として4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン (1.176g, 収率

50

98%)を得た。

【0213】

工程2以降

上記の4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジンを無水酢酸で処理することで得られる1-アセチル-4-(4-エチニル-1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0214】

製造例73

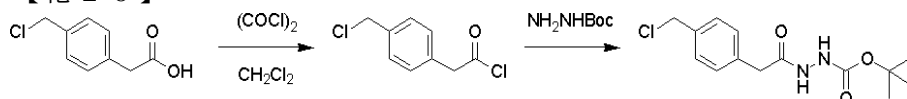
N-{5-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル)エチル]-2-チエニル}アセトアミド 塩酸塩

10

工程1

【0215】

【化26】



【0216】

4-(クロロメチル)フェニル酢酸 (5.0g, 27.1mmol) をジクロロメタン (50ml) に懸濁し、塩化オキサリル (9.2ml, 0.11mol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2滴) を加えた。室温で1時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン (50ml)、カルバジン酸 tert-ブチル (4.29g, 32.5mmol) を加え、0℃に冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14ml, 81.3 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にジクロロメタンを加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えて、得られた析出物を濾取した。濾液を濃縮後、ジエチルエーテルを加えて二次晶を回収した。乾燥し、淡黄色固体として tert-ブチル 2-{[4-(クロロメチル)フェニル]アセチル}ヒドラジンカルボキシレート (5.9g, 一次晶、二次晶合計、収率73%) を得た。

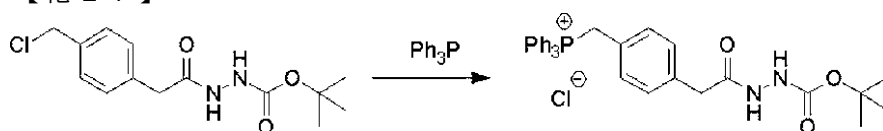
20

【0217】

工程2

【0218】

【化27】



【0219】

tert-ブチル 2-{[4-(クロロメチル)フェニル]アセチル}ヒドラジンカルボキシレート (5.9g, 19.7mmol)、トリフェニルホスフィン (5.18 g, 19.7mmol)、ベンゼン (15 ml) の混合物を21時間加熱還流した。室温まで冷却し、析出物を濾取し、ベンゼンで3回洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として {4-[2-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノカルボニルメチル]ベンジル} (トリフェニル)ホスホニウムクロリド (8.68 g, 収率78%) を得た。

40

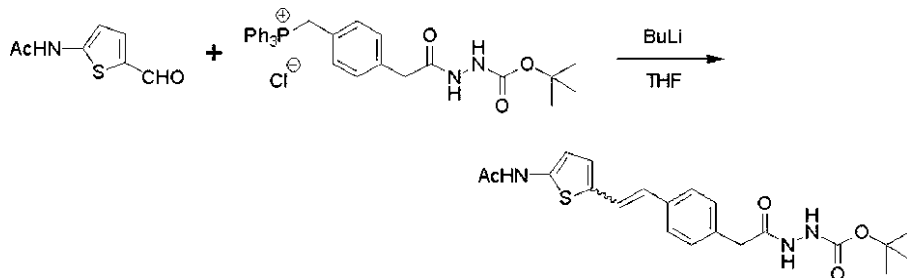
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.78 (brs, 1H), 8.74 (brs, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.80-7.55 (m, 12H), 7.13 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.9Hz, 2H), 5.13 (d, J = 15.6Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.45-1.15 (brs, 9H) .

【0220】

工程3

【0221】

【化 28】



【0222】

{4- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ヒドラジノカルボニルメチル] ベンジル} (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (2.97g, 5.29mmol) を無水テトラヒドロフラン (8ml) に懸濁し、-78℃まで冷却した。n-ブチルリチウム (1.6M-ヘキサン溶液, 3.3ml, 5.3mmol) を滴下し、-78℃で15分間、0℃で2時間攪拌した。N- (5-ホルミルチオフェン-2-イル) アセトアミド (280mg, 1.65mmol) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温した。室温で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 97:3 → 80:20) で精製し、黄色固体として tert-ブチル 2- ({4- [2- (5-アセチルアミノチオフェン-2-イル) ビニル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレート (192 mg, 収率28%, E/Z混合物) を得た。

【0223】

工程4以降

上記の tert-ブチル 2- ({4- [2- (5-アセチルアミノチオフェン-2-イル) ビニル] フェニル} アセチル) ヒドラジンカルボキシレートを製造例1の工程5 (水素添加) および工程6 (脱保護) と類似の方法で処理し、表題化合物を合成した。

【0224】

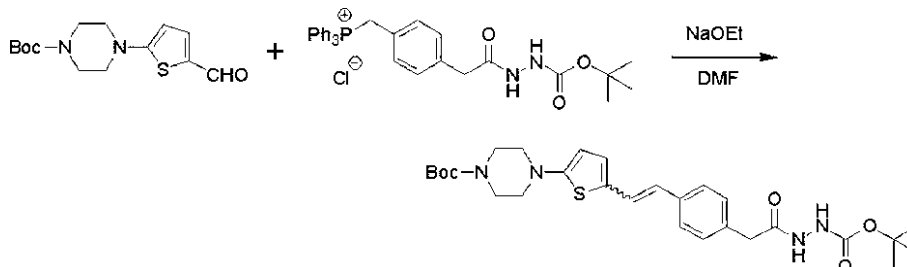
製造例74

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0225】

【化 29】



【0226】

{4- [2- (tert-ブトキシカルボニル) ヒドラジノカルボニルメチル] ベンジル} (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (379mg, 0.67mmol)、tert-ブチル 4- (5-ホルミルチオフェン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (100mg, 0.34mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に懸濁させ、0℃に冷却した。ナトリウムエトキシド (21%wt エタノール溶液, 0.25 ml, 0.67mmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) で希釈したものを滴下した。反応液を室温まで昇温し、一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、tert-ブチル 4- [5- (2- {4- [2- (tert-ブトキシカル

ボニルヒドラジノ) カルボニルメチル] フェニル} ビニル) -2-チエニル] ピペラジン-1-カルボキシレート (76mg, 収率42%, E/Z混合物) を得た。

【0227】

工程2以降

上記のtert-ブチル 4-[5-(2-{4-[2-(tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ) カルボニルメチル] フェニル} ビニル) -2-チエニル] ピペラジン-1-カルボキシレートを製造例1の工程5(水素添加) および工程6(脱保護) と類似の方法で処理し、表題化合物を合成した。

【0228】

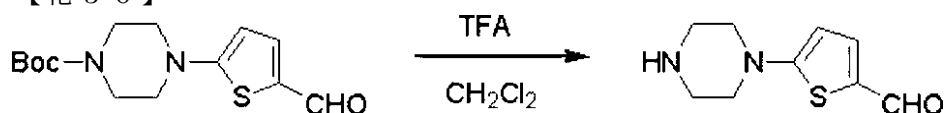
製造例75

2-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0229】

【化30】



【0230】

製造例72の工程1と類似の方法により、tert-ブチル4-(5-ホルミルチオフェン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.0g, 3.37mmol) を脱保護し、5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-カルボアルデヒド (320mg, 収率48%) を得た。

【0231】

工程2以降

上記の5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-カルボアルデヒドを無水酢酸で処理することによって得られる5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-カルボアルデヒドを原料として、製造例74の工程1(Wittig反応)、製造例1の工程5(水素添加)、工程6(脱保護) と類似の方法で処理し、表題化合物を合成した。

【0232】

製造例76

2-{4-[2-(5-ホルミン-4-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 二塩酸塩

5-ホルミン-4-イルチオフェン-2-カルボアルデヒドを原料として、製造例74の工程1(Wittig反応)、製造例1の工程5(水素添加)、工程6(脱保護) と類似の方法にて、表題化合物を合成した。

【0233】

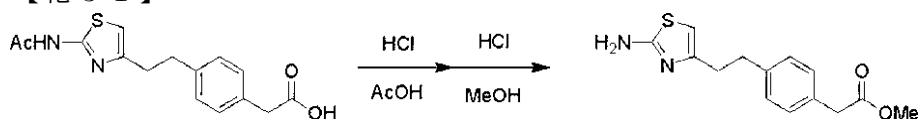
製造例77

N-{4-[2-(4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} エタンスルホンイルアミド 塩酸塩

工程1

【0234】

【化31】



【0235】

国際公開第2006/28269号記載の方法に基づき、N-(4-ホルミル-1,3-チアゾール-2-イル) アセトアミドのWittig反応、水素添加反応により合成した {4-[2-(2-アセチルアミノ-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} 酢酸 (6.00g, 19.7mmol) に酢酸 (18ml)、濃塩酸 (24ml) を加え、105~110℃で5時間加熱した。冷却後、反応液を

10

20

30

40

50

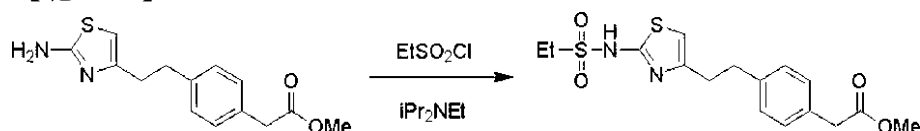
濃縮乾固した。残渣に5%塩化水素メタノール溶液(30ml)を加え、40℃で1.5時間、室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として{4-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]フェニル}酢酸メチル(5.36g, 収率98%)を得た。

【0236】

工程2

【0237】

【化32】



10

【0238】

{4-[2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]フェニル}酢酸メチル(2.00g, 7.24mmol)のクロロホルム(20ml)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.3ml, 36.2mmol)を加えて、0℃に冷却した。エタンスルホニルクロリド(0.82ml, 8.7mmol)を滴下し、0℃で一晩攪拌した。反応液に氷水(40ml)を加え、10分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1→1:0)で精製し、白色固体として[4-(2-{2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]酢酸メチル(1.76g, 収率66%)を得た。

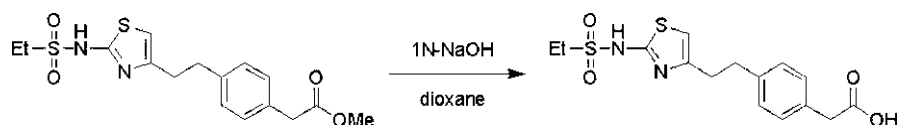
20

【0239】

工程3

【0240】

【化33】



30

【0241】

[4-(2-{2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]酢酸メチル(1.74g, 4.72mmol)のジオキサン(17.4ml)溶液に0℃で1M水酸化ナトリウム水溶液(11.8ml, 11.8mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(20ml)を加えた。0℃まで冷却し、攪拌しながら1M塩酸(16ml)を滴下した。0℃で30分間攪拌後、析出物を濾取し、水で洗浄した。減圧乾燥し、[4-(2-{2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]酢酸(1.66g, 収率99%)を得た。

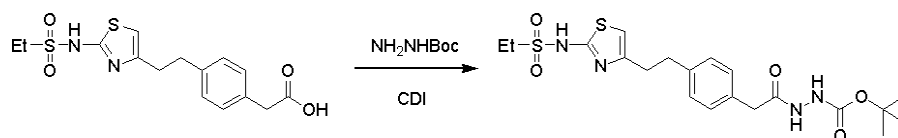
40

【0242】

工程4

【0243】

【化34】



【0244】

[4-(2-{2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}エチル)フェニル]酢酸(700mg, 1.98mmol)の無水テトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に1,1'-カルボ

50

ニルジイミダゾール (480mg, 2.96mmol) を加え、40～45℃で1時間攪拌した。0℃まで冷却し、カルバジン酸 tert-ブチル (914mg, 6.91mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、白色固体としてtert-ブチル 2- { [4- (2- {2- [(エチルスルホニル) アミノ] -1,3-チアゾール-4-イル} エチル) フェニル] アセチル} ヒドラジンカルボキシレート (989mg, 定量的) を得た。

【0245】

工程5

上記のtert-ブチル 2- { [4- (2- {2- [(エチルスルホニル) アミノ] -1,3-チアゾール-4-イル} エチル) フェニル] アセチル} ヒドラジンカルボキシレートを製造例1の工程6 (脱保護) と類似の方法で処理し、表題化合物を合成した。

【0246】

製造例78

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} メタンスルホニルアミド 塩酸塩

製造例77の工程2のエタンスルホニルクロリドに代え、メタンスルホニルクロリドを使用することにより、[4- (2- {2- [(メチルスルホニル) アミノ] -1,3-チアゾール-4-イル} メチル) フェニル] 酢酸メチルを合成し、実施例77の工程3～5と類似の方法にて、表題化合物を合成した。

【0247】

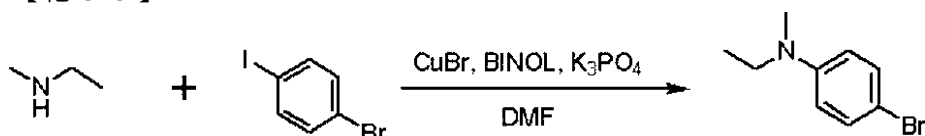
製造例79

2- [4- (2- {4- [エチル (メチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0248】

【化35】



【0249】

1-ブromo-4-ヨードベンゼン (2.0g, 7.07mmol)、N-メチルエチルアミン (3.0ml, 35.3mmol)、臭化銅 (I) (203mg, 1.41mmol)、1,1'-ビ-2-ナフトール (405mg, 1.41mmol)、リン酸三カリウム (3.0g, 14.1mmol)、無水N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) の混合物を70℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、セライトパッドを通して濾過し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液、洗液を合わせて水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=0:100 → 2:98) で精製し、黄色油状物としてN-エチル-4-ブromo-N-メチルアニリン (1.04g, 収率69%) を得た。

【0250】

工程2以降

上記のN-エチル-4-ブromo-N-メチルアニリンを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0251】

製造例80

2- [4- (2- {4- [メチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド 二塩酸塩

1-ブromo-4-ヨードベンゼンおよびN-メチルプロパン-1-アミンから製造例79の工程1と

類似の方法にて合成した4-ブロモ-N-メチル-N-プロピルアニリンを原料として、製造例29の工程1（カップリング工程）、次いで、製造例1の工程5（水素添加）、工程6（脱保護）と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0252】

製造例81

2-[4-(2-{4-[エチル（プロピル）アミノ]フェニル}エチル)フェニル]アセトヒドラジド 二塩酸塩

1-ブロモ-4-ヨードベンゼンおよびN-エチルプロパン-1-アミンから製造例79の工程1と類似の方法にて合成した4-ブロモ-N-エチル-N-プロピルアニリンを原料として、製造例29の工程1（カップリング工程）、次いで、製造例1の工程5（水素添加）、工程6（脱保護）と類似の方法にて表題化合物を合成した。

10

【0253】

製造例82

2-(4-{2-[4-(ジプロピルアミノ)フェニル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

1-ブロモ-4-ヨードベンゼンおよびN-プロピルプロパン-1-アミンから製造例79の工程1と類似の方法にて合成した4-ブロモ-N,N-ジプロピルアニリンを原料として、製造例29の工程1（カップリング工程）、次いで、製造例1の工程5（水素添加）、工程6（脱保護）と類似の方法にて表題化合物を合成した。

20

【0254】

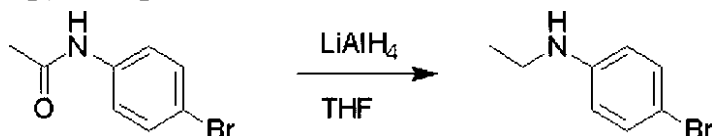
製造例83

2-[4-(2-{4-[(2-アミノエチル)(エチル)アミノ]フェニル}エチル)フェニル]アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0255】

【化36】



30

【0256】

リチウムアルミニウムヒドリド（1.1g, 29mmol）の無水テトラヒドロフラン（70ml）懸濁液に0℃でN-(4-ブロモフェニル)アセトアミド（2.5g, 12mmol）の無水テトラヒドロフラン（30ml）溶液を滴下した。反応混合物を室温まで昇温し、15分間攪拌した。更に60℃で2時間攪拌後、0℃まで冷却した。水（1.8ml）を少量ずつ滴下し、次いで2M水酸化ナトリウム水溶液（1.55ml）を滴下した。15分間攪拌後、硫酸ナトリウムを加え、更に15分間攪拌した。セライトパッドを通して濾過し、不溶物をジクロロメタンで洗浄した。濾液、洗液を合わせて減圧濃縮し、黄色油状物として4-ブロモ-N-エチルアニリン（2.28g, 収率95%）を得た。

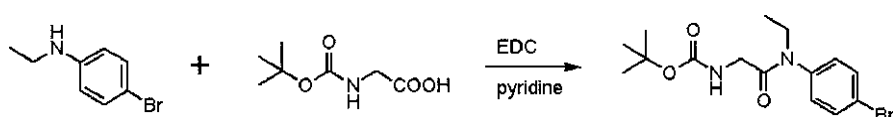
【0257】

40

工程2

【0258】

【化37】



【0259】

4-ブロモ-N-エチルアニリン（1.28g, 6.4mmol）、N-Boc-グリシン（1.57g, 9.0mmol）のピリジン（10ml）溶液に0℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（1.47g, 7.7mmol）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。希炭酸水素

50

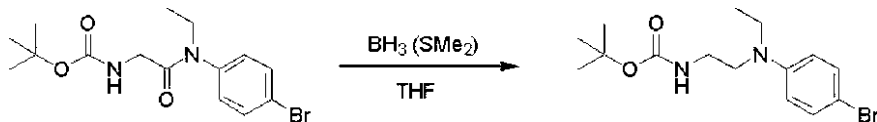
ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合液に反応液を注ぎ、攪拌後、静置し、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、黄色固体としてtert-ブチル [(4-ブロモフェニル) (エチル) アミノカルボニルメチル] カルバメート (2.255g, 収率99%) を得た。

【0260】

工程3

【0261】

【化38】



【0262】

tert-ブチル [(4-ブロモフェニル) (エチル) アミノカルボニルメチル] カルバメート (1.82g, 5.10mmol) の無水テトラヒドロフラン (25ml) 溶液にボラン・ジメチルスルフィド錯体 (2.4ml, 25.5mmol) を室温で滴下した。発熱が認められたので、氷浴中で10分間攪拌後、室温に戻して1.25時間攪拌した。反応液を氷冷したメタノール (30ml) に滴下し、混合液を室温まで昇温し、45分間攪拌した。これを希炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合液に注ぎ、攪拌後、静置し、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、淡黄色油状物 (1.86g) を得た。この内、896mgを製造例84の原料合成に使用した。残りの964mgをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4) で精製し、白色固体としてtert-ブチル {2-[(4-ブロモフェニル) (エチル) アミノ] エチル} カルバメート (671mg, 収率77%) を得た。

【0263】

工程4以降

上記のtert-ブチル {2-[(4-ブロモフェニル) (エチル) アミノ] エチル} カルバメートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0264】

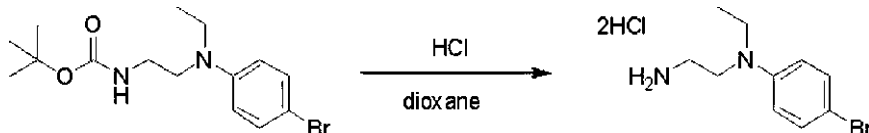
製造例84

N- [2- (エチル {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アミノ) エチル] アセトアミド 二塩酸塩

工程1

【0265】

【化39】



【0266】

製造例83の工程3で合成したtert-ブチル {2-[(4-ブロモフェニル) (エチル) アミノ] エチル} カルバメート (896mg) をジオキサン (5ml) に溶解し、0℃で4M-塩化水素ジオキサン溶液 (5ml, 20mmol) を滴下した。室温で2時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣にジクロロメタンを加え、減圧濃縮する操作を3回行い、塩化水素等の揮発成分を除去した。残渣を減圧乾燥し、黄色のガム状固体としてN- (4-ブロモフェニル) -N-エチルエタン-1, 2-ジアミン 二塩酸塩 (1.044g) を得た。

【0267】

工程2

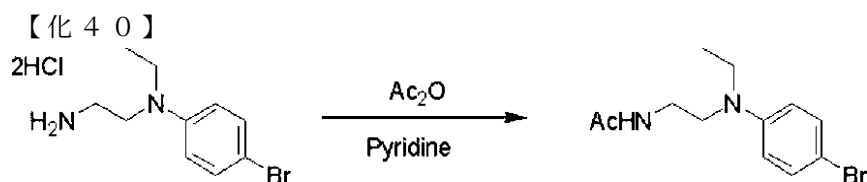
【0268】

10

20

30

40



【0269】

N-(4-ブロモフェニル)-N-エチルエタン-1,2-ジアミン二塩酸塩 (1.044g, 2.33mmol 相当)、ピリジン (4ml)、無水ジクロロメタン (8ml) の混合物に 0℃ で無水酢酸 (0.28ml, 2.92mmol) を滴下した。室温で 70 分間攪拌後、反応液にジクロロメタン (50ml) を加えて希釈し、希炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4 → 1:0) で精製し、白色固体として N-{2-[(4-ブロモフェニル)(エチル)アミノ]エチル}アセトアミド (460mg, 2 工程通算収率 92%) を得た。

10

【0270】

工程 3 以降

上記の N-{2-[(4-ブロモフェニル)(エチル)アミノ]エチル}アセトアミドを原料として、製造例 29 の工程 1 (カップリング工程)、次いで、製造例 1 の工程 5 (水素添加)、工程 6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0271】

製造例 85

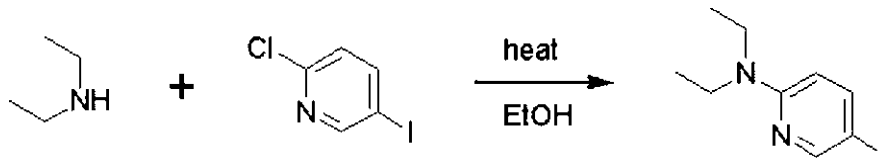
2-(4-{2-[6-(ジエチルアミノ)ピリジン-3-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド三塩酸塩

20

工程 1

【0272】

【化 4 1】



30

【0273】

2-クロロ-5-ヨードピリジン (1.0g, 4.18mmol) のエタノール (8ml) 懸濁液に、ジエチルアミン (0.43ml, 4.18mmol) を滴下した。120℃ で 1 日間攪拌後、150℃ で 6.5 日間攪拌した (反応途中で 2 回、2 当量のジエチルアミンを追加した。)。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮し、N,N-ジエチル-5-ヨードピリジン-2-アミン (460mg, 収率 40%) を得た。

【0274】

工程 2 以降

上記の N,N-ジエチル-5-ヨードピリジン-2-アミンを原料として、製造例 1 の工程 4~6 と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0275】

製造例 86

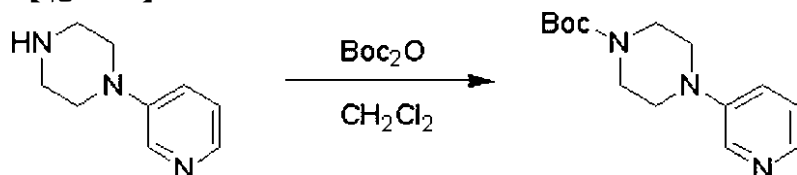
2-{4-[2-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド四塩酸塩

40

工程 1

【0276】

【化 4 2】



【0 2 7 7】

3-ピペラジン-4-イルピリジン (2.0g, 12.25mmol) のジクロロメタン (20ml) 溶液に室温で二炭酸ジtert-ブチル (3.21g, 14.7mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液を室温で加え、1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、微黄色油状物としてtert-ブチル 4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレート (3.20g, 収率99%) を得た。

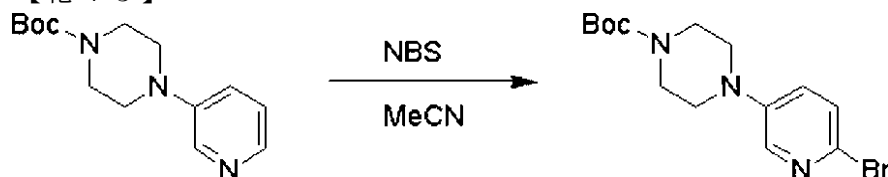
10

【0 2 7 8】

工程2

【0 2 7 9】

【化 4 3】



20

【0 2 8 0】

tert-ブチル 4-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレート (1.0g, 3.80mmol) のアセトニトリル (12ml) 溶液に室温でN-ブロモスクシンイミド (676mg, 3.80mmol) を少量ずつ加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合液に注ぎ、攪拌し、静置後分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.26g, 収率97%) を得た。

【0 2 8 1】

工程3以降

30

上記のtert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0 2 8 2】

製造例87

2-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

3-ピペラジン-4-イルピリジンを無水酢酸で処理する事により1-アセチル-4-ピリジン-3-イルピペラジンを得た。

工程2

40

製造例86の工程2と類似の方法にて上記1-アセチル-4-ピリジン-3-イルピペラジンをN-ブロモスクシンイミドで臭素化する事により1-アセチル-4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ピペラジンを合成した。

工程3以降

上記1-アセチル-4-(6-ブロモピリジン-3-イル)ピペラジンから、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0 2 8 3】

製造例88

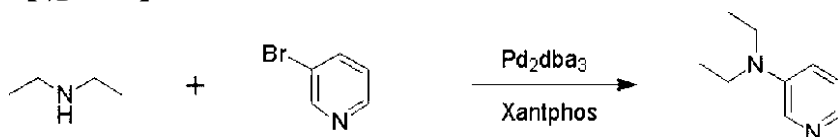
2-(4-{2-[5-(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

50

工程1

【0284】

【化44】



【0285】

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(521mg, 0.90mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(311mg, 0.30mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(2.16g, 23mmol)、無水トルエン(37ml)の混合物に3-ブロモピリジン(1.5ml, 15mmol)、ジエチルアミン(1.9ml, 18.0mmol)を加えた。70℃まで昇温し、3時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて攪拌後、静置し、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:1 → 2:1)で精製し、褐色油状物としてN,N-ジエチルピリジン-3-アミン(820mg, 収率36%)を得た。

10

【0286】

工程2以降

製造例86の工程2と類似の方法で上記のN,N-ジエチルピリジン-3-アミンを臭素化することによって得られる6-ブロモ-N,N-ジエチルピリジン-3-アミンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

20

【0287】

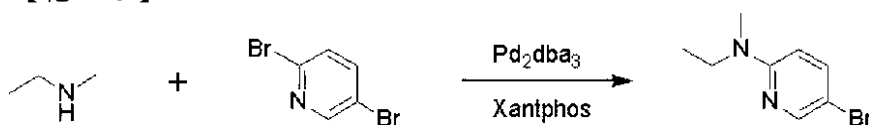
製造例89

2-[4-(2-{6-[エチル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}エチル)フェニル]アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0288】

【化45】



30

【0289】

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(293mg, 0.51mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(174mg, 0.17mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(974mg, 10.0mmol)、2,5-ジブロモピリジン(2.0g, 8.44mmol)、無水トルエン(30ml)の混合物にN-メチルエチルアミン(1.09ml, 12.7mmol)を加えた。70℃まで昇温し、3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:19)で精製し、黄色油状物として5-ブロモ-N-エチル-N-メチルピリジン-2-アミン(1.21g, 収率66%)を得た。

40

【0290】

工程2以降

上記の5-ブロモ-N-エチル-N-メチルピリジン-2-アミンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0291】

製造例90

2-[4-(2-{6-[メチル(プロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}エチル)フェニル]アセトヒドラジド 三塩酸塩

製造例79の工程1と類似の方法によりN-メチルプロパン-1-アミンと2,5-ジブロモピリジ

50

ンから合成した5-ブロモ-N-メチル-N-プロピルピリジン-2-アミンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0292】

製造例91

2-[4-(2-{6-[エチル(プロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}エチル)フェニル]アセトヒドラジド 三塩酸塩

製造例79の工程1と類似の方法によりN-エチルプロパン-1-アミンと2,5-ジブロモピリジンから合成した5-ブロモ-N-エチル-N-プロピルピリジン-2-アミンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0293】

製造例92

2-(4-{2-[6-(ジプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

製造例79の工程1と類似の方法によりN-プロピルプロパン-1-アミンと2,5-ジブロモピリジンから合成した5-ブロモ-N,N-ジプロピルピリジン-2-アミンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0294】

製造例93

2-(4-{2-[6-(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

製造例79の工程1と類似の方法によりN-エチルエタンアミンと2,6-ジブロモピリジンから合成した6-ブロモ-N,N-ジエチルピリジン-2-アミンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0295】

製造例94

2-(4-{2-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

【0296】

【化46】



【0297】

1-アセチルピペラジン (316mg, 4.78mmol)、2,4-ジブロモ-1,3-チアゾール (900mg, 3.71mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8ml) 溶液にトリエチルアミン (0.78ml, 5.56mmol) を加えた。反応液を50℃で14時間、65℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 100:0 → 98:2) で精製し、淡褐色の固体として1-アセチル-4-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン (590mg, 収率55%) を得た。

【0298】

工程2以降

上記の1-アセチル-4-(4-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジンを原料として、製造例1の工程4～6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0299】

製造例95

2-{4-[2-(2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 二塩酸塩

工程1

10

20

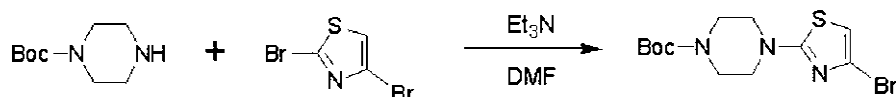
30

40

50

【0300】

【化47】



【0301】

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (767mg, 4.12mmol)、2,4-ジブromo-1,3-チアゾール (1.0g, 4.12mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (9ml) 溶液にトリエチルアミン (0.86ml, 6.18mmol) を加えた。反応液を50℃で6時間、60℃で39時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 100:0 → 98:2) で精製し、淡褐色の固体としてtert-ブチル 4-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.09g, 収率76%) を得た。

10

【0302】

工程2以降

上記のtert-ブチル 4-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0303】

製造例96

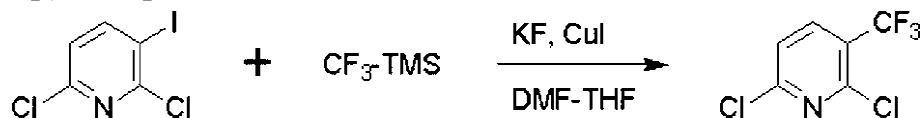
2-(4-{2-[6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 二塩酸塩

20

工程1

【0304】

【化48】



【0305】

フラスコにフッ化カリウム (2.24g, 38.5mmol) とヨウ化銅 (I) (7.33g, 38.5mmol) を秤取り、高真空下、穏やかに振り混ぜながら、内容物が淡い黄緑色になるまでガスバーナーで加熱した。室温まで冷却し、無水N,N-ジメチルホルムアミド (50ml)、無水テトラヒドロフラン (10ml)、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (5.5ml, 35mmol) を加えた。50℃まで昇温し、21時間攪拌した。2,6-ジクロロ-3-ヨードピリジン (9.59g, 35.0mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) -無水テトラヒドロフラン (20ml) 混合溶液を上記の反応混合物に50℃で滴下した。50℃で21時間攪拌後、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.55ml, 3.5mmol) を追加し、更に24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、12%アンモニア水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を12%アンモニア水、1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:ヘキサン = 1:4) で精製し、2,6-ジクロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (7.32g, 収率97.3%) を得た。

30

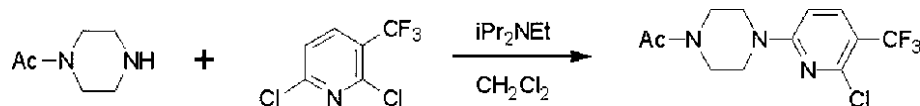
40

【0306】

工程2

【0307】

【化49】



【0308】

50

2,6-ジクロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.38g, 11.0mmol) の無水ジクロロメタン (20ml) 溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.7ml, 225mmol) を滴下した。1-アセチルピペラジン (1.69g, 13.2mmol) の無水ジクロロメタン (10ml) 溶液を0℃で滴下し、室温で5時間攪拌した。昇温し、2.5時間還流後、室温で14時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4 → 酢酸エチル → エタノール:酢酸エチル = 1:20) で精製し、黄色固体として1-アセチル-4-[6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン (451mg, 収率13%) を得た。

【0309】

10

工程3以降

上記の1-アセチル-4-[6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジンを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0310】

製造例97

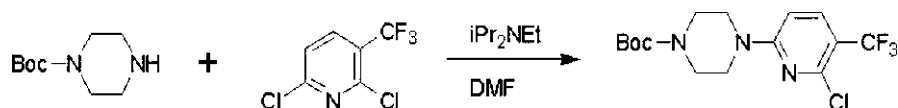
2-(4-{2-[6-ピペラジン-1-イル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0311】

20

【化50】



【0312】

製造例96の工程2と類似の方法にて、2,6-ジクロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.51g, 7.0mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.56g, 8.38mmol) からtert-ブチル4-[6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1.67g, 収率65%, 灰白色固体) を合成した。

【0313】

30

工程2以降

上記のtert-ブチル4-[6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0314】

製造例98

2-{4-[2-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)エチル]フェニル}アセトヒドラジド 四塩酸塩

tert-ブチル4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

40

【0315】

製造例99

2-(4-{2-[6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]エチル}フェニル)アセトヒドラジド 三塩酸塩

製造例94の工程1と類似の方法によって3,6-ジクロロピリダジンから得られる3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロピリダジンを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

50

【0316】

製造例100

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

製造例59の工程1と同様に、2-ブromo-5-ピペラジン-1-イルピラジンを二炭酸 ジ-tert-ブチルで処理する事によって得られるtert-ブチル 4- (5-ブromoピラジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0317】

製造例101

2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

2-ブromo-5-ピペラジン-1-イルピラジンを無水酢酸で処理する事によって得られる2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -5-ブromoピラジンを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0318】

製造例102

2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

製造例88の工程1と類似の方法によって3,5-ジブromoピリジンから合成したtert-ブチル 4- (6-ブromoピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0319】

製造例103

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

tert-ブチル 4- (6-クロロピラジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0320】

製造例104

2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

製造例59の工程1と同様に、1- (2-クロロピリジン-4-イル) ピペラジンを二炭酸 ジ-tert-ブチルで処理する事によって得られるtert-ブチル 4- (2-クロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0321】

製造例105

2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

製造例88の工程1と類似の方法によって2,4-ジブromoピリジンから合成したtert-ブチル 4- (4-ブromoピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例1の工程4~6と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0322】

製造例106

2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

工程1

10

20

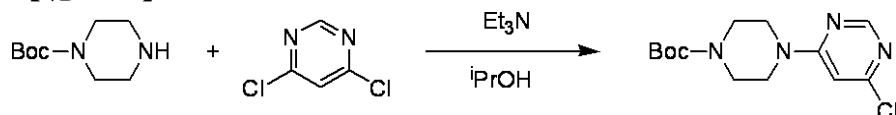
30

40

50

【0323】

【化51】



【0324】

4,6-ジクロロピリミジン (2.00g, 13.4mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (3.00g, 16.1mmol) の2-プロパノール溶液 (60ml) にトリエチルアミン (4.7ml, 33.6mmol) を加え、2時間加熱還流した。減圧濃縮し、残渣にジクロロメタンを加え、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2) で精製し、白色固体としてtert-ブチル 4-(6-クロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (3.80g, 収率95%) を得た。

10

工程2以降

上記のtert-ブチル 4-(6-クロロピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0325】

製造例107

2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド 四塩酸塩

20

tert-ブチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを原料として、製造例29の工程1 (カップリング工程)、次いで、製造例1の工程5 (水素添加)、工程6 (脱保護) と類似の方法にて表題化合物を合成した。

【0326】

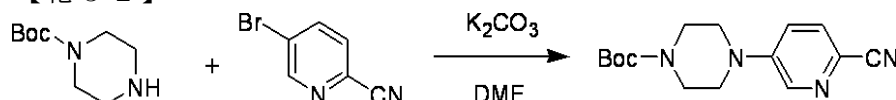
製造例108

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒドラジンカルボキシレート 三塩酸塩

工程1

【0327】

【化52】



【0328】

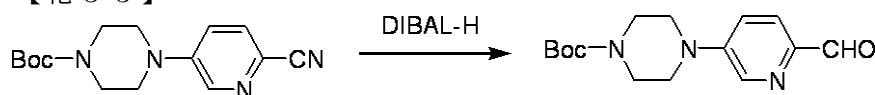
5-プロモピリジン-2-カルボニトリル (551.3mg, 3.012mmol) の無水ジメチルホルムアミド (6.0ml) 溶液にtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (670.6mg, 3.601mmol)、炭酸カリウム (829.0mg, 5.998mmol) を加えた。120℃で63時間攪拌し、室温まで冷却した。酢酸エチル (30ml) を加え、析出物を濾別した。濾液に水 (30ml) を加え、析出した固体を濾取した。減圧乾燥し、微黄色固体としてtert-ブチル 4-(6-シアノピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (642.9mg, 収率74.0%) を得た。

40

工程2

【0329】

【化53】



【0330】

tert-ブチル 4-(6-シアノピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (144.2mg, 0.500mmol) の無水ジクロロメタン (5ml) 溶液に-78℃で1.5Mジイソブチルアルミニウム

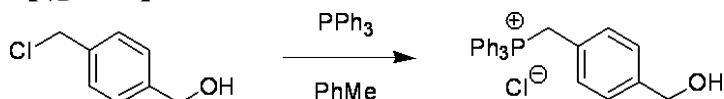
50

ムヒドリド トルエン溶液 (0.4ml, 0.6mmol) を5分間かけて滴下した。-78℃で1.5時間攪拌後、1M塩酸 (1ml) を加えた。室温まで昇温し、1時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) で精製し、微黄色固体としてtert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (73.4mg, 収率50.4%) を得た。

工程3

【0331】

【化54】



10

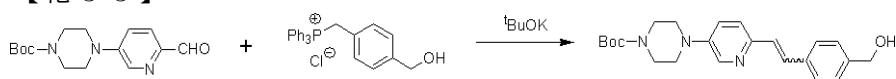
【0332】

[4- (クロロメチル) フェニル] メタノール (4.691g, 29.96mmol) のトルエン (30ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (9.444g, 36.01mmol) を加えた。20時間加熱還流後、室温まで冷却した。析出物を濾取、減圧乾燥し、白色固体として [4- (ヒドロキシメチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (11.47g, 収率91.4%) を得た。

工程4

【0333】

【化55】



20

【0334】

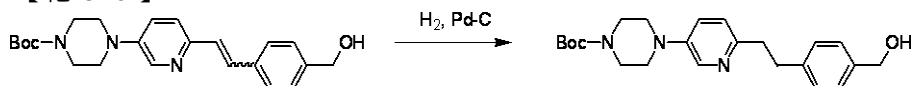
[4- (ヒドロキシメチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (1.283g, 3.064mmol)、tert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (876.3mg, 3.008mmol)、無水テトラヒドロフラン (10ml) の混合物にカリウム tert-ブトキシド (383.9mg, 3.421mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20ml) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製した。目的物を含む分画を濃縮して得られた固体を酢酸エチルに溶解、0.2M 塩酸で2回抽出し、水層に炭酸ナトリウムを加えて飽和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色固体としてtert-ブチル 4- (6- {2- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (850.2mg, 収率71.5%, E/Z混合物) を得た。

30

工程5

【0335】

【化56】



【0336】

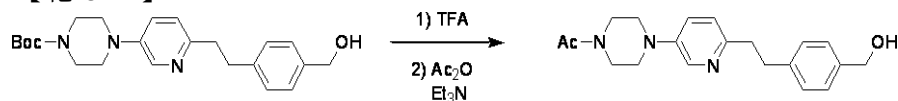
tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (848.0mg, 2.144mmol) の酢酸エチル (45ml) 溶液に5%パラジウム炭素 (84.5mg, 50%含水) を加え、室温、常圧で11時間水素添加した。セライトを通して、反応液を濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=6:4→7:3) で精製し、白色固体としてtert-ブチル 4- (6- {2- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (716.9mg, 収率84.1%) を得た。

40

工程6

【0337】

【化 5 7】



【0 3 3 8】

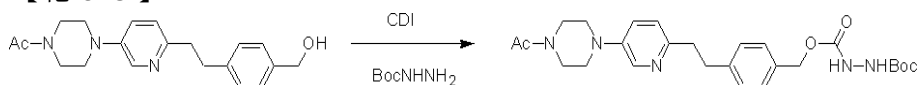
tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (198.8mg, 0.500mmol) のジクロロメタン (3ml) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え、2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に無水テトラヒドロフラン (3ml) を加え、無水酢酸 (0.047ml, 0.50mmol)、トリエチルアミン (0.069ml, 0.50mmol) を加えた。室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:20→1:10) で精製し、微黄色固体として (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (113.4mg, 収率66.8%) を得た。

10

工程7

【0 3 3 9】

【化 5 8】



20

【0 3 4 0】

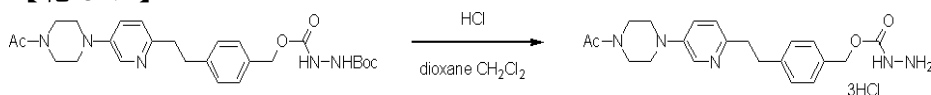
(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (115.3mg, 0.340mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) 懸濁液に1,1'-カルボニルジイミダゾール (83.1mg, 0.513mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。tert-ブチルカルバゼート (137.5mg, 1.040mmol) を加え、室温で7時間攪拌した。tert-ブチルカルバゼート (134.8mg, 1.020mmol) を追加し、室温で16時間攪拌した。更にtert-ブチルカルバゼート (135.7mg, 1.027mmol) を加え、50℃で8時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (15ml) に懸濁させ、濾取した。ジクロロメタンで洗浄後、減圧乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:20) で精製した。目的物を含む分画を濃縮して得られた固体を酢酸エチル (1ml) とジイソプロピルエーテル (4ml) の混合液に懸濁させ、濾取した。減圧乾燥し、白色固体として4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (148.6mg, 収率87.9%) を得た。

30

工程8

【0 3 4 1】

【化 5 9】



40

【0 3 4 2】

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (139.2mg, 0.2797mmol) の無水ジクロロメタン (1.4ml) 懸濁液に4M塩化水素ジオキサン溶液 (1.4ml, 5.6mmol) を加えた。室温で8時間攪拌後、減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチルを加え、再度減圧濃縮した。この操作を2回行い、塩化水素ガスを共沸除去した。残渣をエタノール (6ml) に溶解し、酢酸エチル (30ml) を加えた。析出した固体を濾過、減圧乾燥し、微黄色固体として表題化合物 (105.3mg, 収率74.3%) を得た。

【0 3 4 3】

50

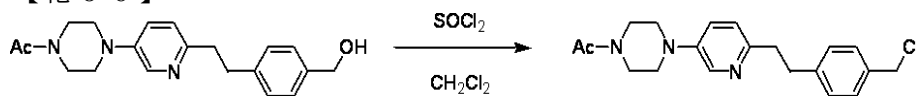
製造例109

N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド 三塩酸塩

工程1

【0344】

【化60】



【0345】

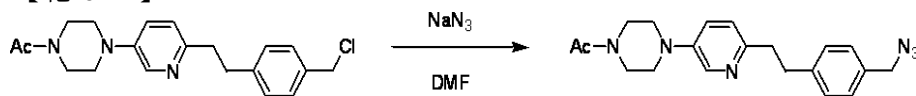
10

(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (227.0mg, 0.669mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に塩化チオニル (0.096ml, 1.331mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣に炭酸ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮乾固し、微黄色固体として1-アセチル-4- (6- {2- [4- (クロロメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (234.8mg, 収率98.1%) を得た。

工程2

【0346】

【化61】



20

【0347】

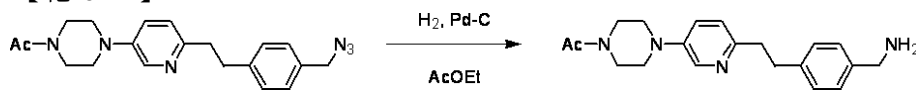
1-アセチル-4- (6- {2- [4- (クロロメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (234.8mg, 0.656mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にアジ化ナトリウム (426.5mg, 6.561mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に炭酸ナトリウム水、酢酸エチルを加え攪拌し、静置後分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、微黄色固体として1-アセチル-4- (6- {2- [4- (アジドメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (226.8mg, 収率94.9%) を得た。

工程3

30

【0348】

【化62】



【0349】

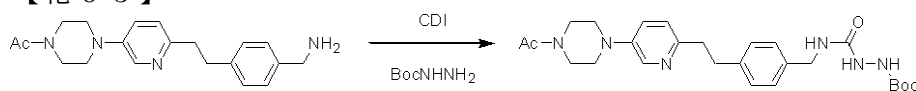
1-アセチル-4- (6- {2- [4- (アジドメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (226.8mg, 0.622mmol) の酢酸エチル (10ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (45.1mg, 50%含水) を加え、室温、常圧で水素添加した。反応液にメタノール (10ml) を加え、セライトを通して反応液を濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル混合液 (1:1) で洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として1- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタンアミン (144.0mg, 収率68.2%) を得た。

40

工程4

【0350】

【化63】



【0351】

1,1'-カルボニルジイミダゾール (125.2mg, 0.792mmol) の無水テトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液にtert-ブチルカルバゼート (102.1mg, 0.792mmol) を加え、室温で1時間攪

50

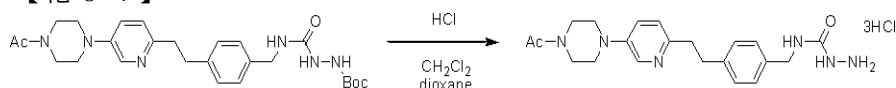
拌した。1- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタンアミン (130.7mg, 0.386mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル、炭酸ナトリウム水を加えて攪拌した。静置後分液し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール:ジクロロメタン=1:20) で精製した。目的物を含む分画を濃縮して得られた固体を酢酸エチル (5ml) とジイソプロピルエーテル (10ml) の混合液に懸濁させ、濾過した。減圧乾燥し、白色固体として tert-ブチル 2- [(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート (145.9mg, 収率76.1%) を得た。

10

工程5

【0352】

【化64】



【0353】

tert-ブチル 2- [(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート (121.0mg, 0.243mmol) の無水ジオキサン (1.2ml) 懸濁液に4M塩化水素ジオキサン溶液 (1.2ml) を加えた。室温で5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (10ml) を加えて、再度減圧濃縮した。この操作を3回行い、塩化水素ガスを共沸除去した。残渣をエタノール (3ml)、酢酸エチル (6ml) の混合液に懸濁させ、濾過した。酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、微黄色固体として表題化合物 (111.0mg, 収率90.1%) を得た。

20

【0354】

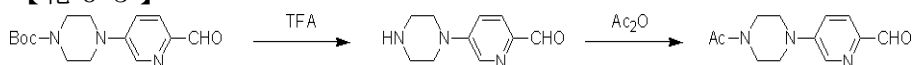
製造例110

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル ヒドラジンカルボキシレート 三塩酸塩

工程1

【0355】

【化65】



30

【0356】

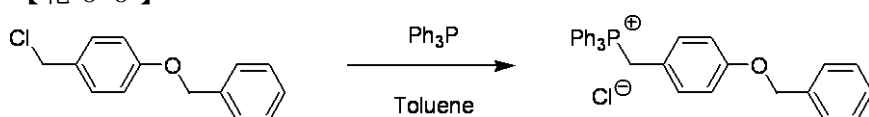
tert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (270.4mg, 0.9281mmol) のジクロロメタン (2.5ml) 溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (2.5ml) を加えた。0℃で1時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣に無水ジクロロメタン (2.5ml) を加え、無水酢酸 (0.105ml, 1.114mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=1:30) で精製し、微黄色固体として5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-カルボアルデヒド (147.0mg, 収率67.9%) を得た。

40

工程2

【0357】

【化66】



【0358】

1- (ベンジルオキシ) -4- (クロロメチル) ベンゼン (4.890g, 21.01mmol) のトルエン (25ml) 懸濁液にトリフェニルホスフィン (6.617g, 25.23mmol) を加えた。24時間加熱

50

還流後、室温まで冷却した。析出物を濾取、減圧乾燥し、白色固体として[4-(ベンジルオキシ)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウムクロリド(9.166g, 収率88.1%)を得た。

工程3

製造例108の工程4と類似の方法により、[4-(ベンジルオキシ)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウムクロリド(743.1mg, 1.414mmol)と5-(4-アセチルピリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボアルデヒド(329.8mg, 1.414mmol)を縮合し、淡黄色固体として1-アセチル-4-(6-{2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ビニル}ピリジン-3-イル)ピペラジン(386.3mg, 収率66.1%, E/Z混合物)を得た。

工程4

製造例108の工程5と類似の方法により、1-アセチル-4-(6-{2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ビニル}ピリジン-3-イル)ピペラジン(329.3mg, 0.796mmol)を水素添加し、微褐色固体として4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェノール(249.8mg, 収率96.4%)を得た。

工程5

製造例108の工程7と類似の方法により、4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェノール(221.1mg, 0.680mmol)から白色固体として4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル tert-ブチルヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート(139.2mg, 収率42.4%)を得た。

工程6

製造例108の工程8と類似の方法により、4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}フェニル tert-ブチルヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート(182.0mg, 0.376mmol)を脱保護し、白色固体として表題化合物(130.7mg, 収率70.5%)を得た。

【0359】

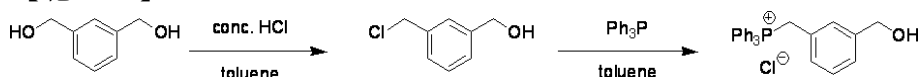
製造例111

3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}ベンジルヒドラジンカルボキシレート 三塩酸塩

工程1

【0360】

【化67】



【0361】

m-キシリレングリコール(2.763g, 20.00mmol)のトルエン(100ml)溶液に、濃塩酸(10ml)を加え、室温で8時間攪拌した。水(50ml)を加え攪拌し、次いで飽和重曹水(120ml)を加え、静置後分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をトルエン(10ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(5.249g, 20.00mmol)を加えた。14時間加熱還流後、室温まで冷却した。析出した固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテル、メタノール(1ml)および酢酸エチル(50ml)の混合液で洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル](トリフェニル)クロリド(3.898g, 収率46.5%)を得た。

工程2

製造例108の工程4と類似の方法により、[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウムクロリド(1.675g, 3.998mmol)とtert-ブチル4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.165g, 4.000mmol)を縮合し、黄色固体としてtert-ブチル4-(6-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ビニル}ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.111g, 収率70.2%, E/Z混合物)を得た。

工程3

製造例108の工程5と類似の方法により、tert-ブチル4-(6-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ビニル}ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.111g, 収率70.2%, E/Z混合物)を得た。

製造例108の工程5と類似の方法により、tert-ブチル4-(6-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ビニル}ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.111g, 収率70.2%, E/Z混合物)を得た。

ル) フェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.109g, 2.804mmol) を水素添加し、白色固体として tert-ブチル 4-(6-{2-[3-(ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (696.1mg, 収率62.4%) を得た。

工程4

製造例108の工程6と類似の方法により、tert-ブチル 4-(6-{2-[3-(ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (695.0mg, 1.748mmol) から、白色固体として (3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (566.2mg, 収率95.4%) を得た。

工程5

製造例108の工程7と類似の方法により、(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (170.3mg, 0.502mmol) から、白色固体として 3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (165.6mg, 収率66.6%) を得た。

工程6

製造例108の工程8と類似の方法により、3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (153.5mg, 0.328mmol) を脱保護し、微黄色固体として表題化合物 (130.5mg, 収率78.4%) を得た。

【0362】

製造例112

N-(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド 三塩酸塩

工程1

製造例109の工程1と類似の方法により、(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタノール (340.3mg, 1.003mmol) を塩素化し、微黄色固体として 1-アセチル-4-(6-{2-[3-(クロロメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (276.8mg, 収率77.1%) を得た。

工程2

製造例109の工程2と類似の方法により、1-アセチル-4-(6-{2-[4-(クロロメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (276.8mg, 0.773mmol) をアジド化し、微黄色固体として 1-アセチル-4-(6-{2-[4-(アジドメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (248.5mg, 収率88.2%) を得た。

工程3

製造例109の工程3と類似の方法により、1-アセチル-4-(6-{2-[3-(アジドメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (243.5mg, 0.668mmol) を還元し、白色固体として 1-(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタンアミン (187.2mg, 収率82.8%) を得た。

工程4

製造例109の工程4と類似の方法により、1-(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) メタンアミン (182.5mg, 0.538mmol) から白色固体として tert-ブチル 2-[(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート (229.5mg, 収率86.0%) を得た。

工程5

製造例109の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 2-[(3-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート (223.6mg, 0.450mmol) を脱保護し、微黄色固体として表題化合物 (207.8mg, 収率91.2%) を得た。

【0363】

10

20

30

40

50

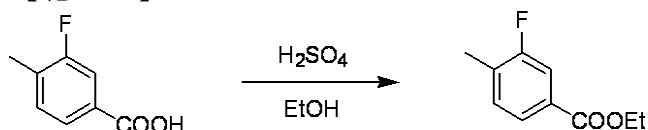
製造例113

4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル ヒドラジンカルボキシレート 三塩酸塩

工程1

【0364】

【化68】



10

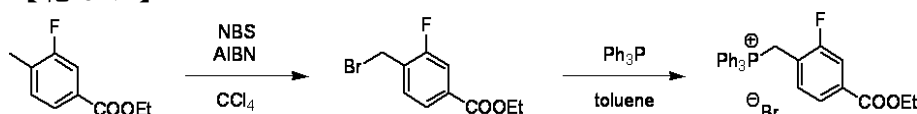
【0365】

3-フルオロ-4-メチル安息香酸 (7.707g, 50.00mmol) のエタノール (35ml) 溶液に濃硫酸 (1.5ml) を加え、6時間加熱還流した。反応液を0℃まで冷却し、氷水、飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、無色油状物として3-フルオロ-4-メチル安息香酸エチル (8.599g, 収率94.4%) を得た。

工程2

【0366】

【化69】



20

【0367】

3-フルオロ-4-メチル安息香酸エチル (8.586g, 47.13mmol) の四塩化炭素 (70ml) 溶液にN-ブromoコハク酸イミド (8.388g, 47.13mmol)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (309.6mg, 1.885mmol) を加え、90℃で30分間、100℃で16時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却し、析出した固体を濾別し、ヘキサンで2回洗浄した。濾液と洗液とを合わせ、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をトルエン (30ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (9.891g, 37.71mmol) を加えた。40分間加熱還流後、室温まで冷却した。析出物を濾取、減圧乾燥し、白色固体として [4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (16.52g, 収率67.0%) を得た。

30

工程3

製造例108の工程4と類似の方法により、[4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (2.513g, 4.802mmol) とtert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.166g, 4.002mmol) を縮合し、淡褐色固体としてtert-ブチル 4- (6- {2- [4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロフェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.802g, 収率98.9%, E/Z混合物) を得た。

工程4

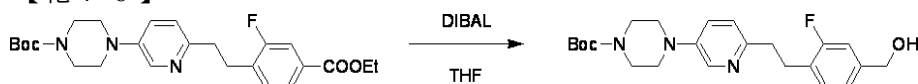
40

製造例108の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロフェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.796g, 3.942mmol) を水素添加し、微褐色固体としてtert-ブチル 4- (6- {2- [4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.727g, 収率95.8%) を得た。

工程5

【0368】

【化70】



50

【0369】

tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (エトキシカルボニル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.414g, 3.091mmol) の無水テトラヒドロフラン (15ml) 溶液に -78℃ で 1M ジイソブチルアルミニウムヒドリドテトラヒドロフラン溶液 (12ml, 12mmol) を 10 分間かけて滴下した。 -78℃ で 30 分間攪拌後、室温まで昇温し 1 時間 40 分攪拌した。 -78℃ に冷却し、1M ジイソブチルアルミニウムヒドリドテトラヒドロフラン溶液 (6ml, 6mmol) を 5 分間かけて滴下した。室温まで昇温し、40 分間攪拌した。飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (150ml) を加えて攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=4:1→酢酸エチル) で精製し、微黄色固体として tert-ブチル 4- (6- {2- [2-フルオロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.046g, 収率 81.4%) を得た。

10

工程6

製造例108の工程6と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [2-フルオロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.209g, 2.910mmol) を脱保護、次いでアセチル化し、微黄色固体として (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロフェニル) メタノール (838.9mg, 収率 80.3%) を得た。

20

工程7

製造例108の工程7と類似の方法により、(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロフェニル) メタノール (286.4mg, 0.801mmol) から、白色固体として 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (254.8mg, 収率 61.7%) を得た。

工程8

製造例108の工程8と類似の方法により、4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (230.5mg, 0.447mmol) を脱保護し、微黄色固体として表題化合物 (211.3mg, 収率 90.1%) を得た。

30

【0370】

製造例114

N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル) ヒドラジンカルボキサミド 三塩酸塩

工程1

製造例109の工程1と類似の方法により、(4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロフェニル) メタノール (357.4mg, 1.000mmol) を塩素化し、黄色固体として 1-アセチル-4- (6- {2- [4- (クロロメチル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (375.0mg, 収率 99.8%) を得た。

40

工程2

製造例109の工程2と類似の方法により、1-アセチル-4- (6- {2- [4- (クロロメチル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (373.3mg, 0.993mmol) をアジ化し、白色固体として 1-アセチル-4- (6- {2- [4- (アジドメチル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (356.7mg, 収率 93.9%) を得た。

工程3

製造例109の工程3と類似の方法により、1-アセチル-4- (6- {2- [4- (アジドメチル) -2-フルオロフェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (352.1mg, 0.921mmol) を還元し、白色固体として 1- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロフェニル) メタンアミン (265.9mg, 収率 81.0%) を得た。

工程4

50

製造例109の工程4と類似の方法により、1-（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロフェニル）メタンアミン（241.5mg, 0.678mmol）から白色固体としてtert-ブチル 2- [（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル）カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート（314.4mg, 収率90.2%）を得た。

工程5

製造例109の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 2- [（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル）カルバモイル] ヒドラジンカルボキシレート（298.9mg, 0.581mmol）を脱保護し、微黄色固体として表題化合物（279.6mg, 収率91.9%）を得た。

10

【0371】

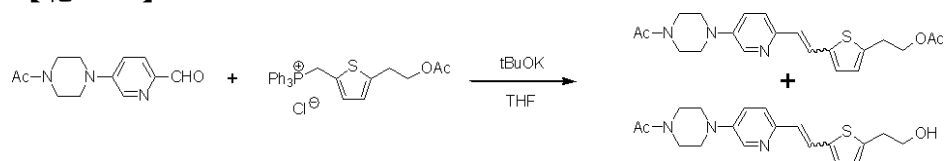
製造例115

2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）エチル ヒドラジンカルボキシレート

工程1

【0372】

【化71】



20

【0373】

製造例108の工程4と類似の方法により、（ {5- [2-（アセチルオキシ）エチル] チオフェン-2-イル} メチル）（トリフェニル）ホスホニウムクロリド（2.320g, 4.823mmol）と5-（4-アセチルピリジン-1-イル）ピリジン-2-カルボアルデヒド（1.000g, 4.287mmol）を縮合し、黄色油状物として2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル）エチル アセテート（1.355g, 収率79.1%, E/Z混合物）、および、黄色油状物として2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル）エタノール（307.0mg, 収率20.0%, E/Z混合物）を得た。

30

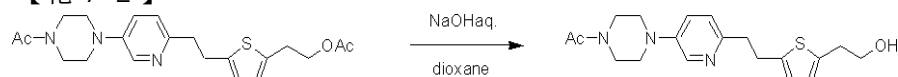
工程2

製造例108の工程5と類似の方法により、2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル）エチル アセテート（1.100g, 2.753mmol）を水素添加し、白色固体として2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）エチル アセテート（956.5mg, 収率86.5%）を得た。

工程3

【0374】

【化72】



40

【0375】

2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）エチル アセテート（719.0mg, 1.791mmol）のジオキサン（6.3ml）溶液に0℃で1M水酸化ナトリウム水溶液（6.27ml, 6.27mmol）、水（6.3ml）を加えた。室温で1時間攪拌後、0℃まで冷却し、1M塩酸（8.0ml, 8.0mmol）を加えた。減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル:アセトン=7:3→5:5）で精製し、白色固体として2-（5- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）エ

50

タノール (608.7mg, 収率94.5%) を得た。

工程4

製造例108の工程7と類似の方法により、2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エタノール (350.0mg, 0.974mmol) から無色油状物として2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (544.7mg) を得た。

工程5

製造例108の工程8と類似の方法により、2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル tert-ブチル ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレート (0.974mmol相当) を4M塩化水素ジオキサン溶液で処理した。得られた塩酸塩を2-プロパノール-エタノール (9:1) 混合液に溶解し、アミノプロピル化シリカゲルを通して濾過した。2-プロパノール-ジクロロメタン (1:9) でアミノプロピル化シリカゲルを洗浄し、濾液、洗液を合わせ、約20mlまで減圧濃縮した。ヘキサン (200ml) を加え、再度約40mlまで減圧濃縮した。残渣にヘキサン (200ml) を加えて攪拌し、生成した固体を濾取、ヘキサンで洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として表題化合物 (350.1mg, 収率86.1%) を得た。

10

【0376】

製造例116

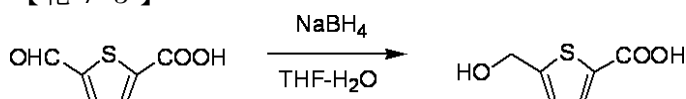
5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボヒドラジド

20

工程1

【0377】

【化73】



【0378】

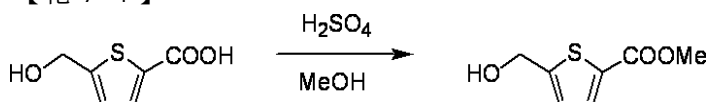
5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸 (2.000g, 12.81mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に水 (2.5ml) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (1.453g, 38.42mmol) を少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応液に少量の1M塩酸を加えてpHを約8に調整し、酢酸エチルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え、pHを2~2.5に調整し、食塩で飽和した。酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮乾固し、黄色固体として5- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボン酸 (1.430g, 収率70.6%) を得た。

30

工程2

【0379】

【化74】



40

【0380】

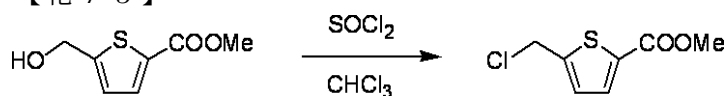
5- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボン酸 (1.430g, 9.040mmol) の無水メタノール (140ml) 溶液に濃硫酸 (88.7mg, 0.904mmol) を加え、40時間加熱還流した。0℃まで冷却後、炭酸ナトリウム (300mg) を加え、約50mlまで減圧濃縮した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、黄色油状物としてメチル 5- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボキシレート (1.444g, 収率92.7%) を得た。

工程3

【0381】

50

【化 7 5】



【0382】

メチル 5- (ヒドロキシメチル) チオフェン-2-カルボキシレート (1.440g, 8.362mmol) の無水クロロホルム (7.5ml) 溶液に0℃で塩化チオニル (3.62ml, 50.17mmol) を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を無水クロロホルム (10ml) に溶解し、再度減圧濃縮した。この操作を3回繰り返し、塩化チオニルを共沸除去した。残渣を減圧乾燥し、褐色油状物として粗メチル 5- (クロロメチル) チオフェン-2-カルボキシレート (1.782g) を得た。

10

工程4

製造例108の工程3と類似の方法により、粗メチル 5- (クロロメチル) チオフェン-2-カルボキシレート (8.362mmol相当) から、淡黄土色の固体として { [5- (メトキシカルボニル) チオフェン-2-イル] メチル } (チオフェン) ホスホニウム クロリド (2.759g, 収率72.8%) を得た。

工程5

製造例108の工程4と類似の方法により、{ [5- (メトキシカルボニル) チオフェン-2-イル] メチル } (チオフェン) ホスホニウム クロリド (1153.3mg, 2.546mmol) と5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-カルボアルデヒド (540.0mg, 2.315mmol) を縮合し、黄色固体としてメチル 5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-カルボキシレート (818.6mg, 収率95.2%) を得た。

20

工程6

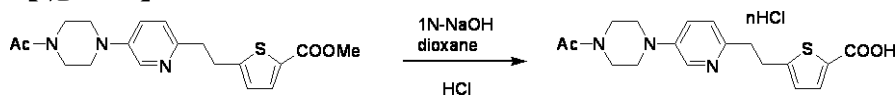
製造例108の工程5と類似の方法により、メチル 5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-カルボキシレート (730.0mg, 1.965mmol) を水素添加し、微黄白色固体としてメチル 5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボキシレート (657.9mg, 収率89.6%) を得た。

工程7

【0383】

30

【化 7 6】



【0384】

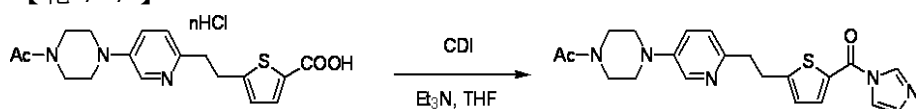
メチル 5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボキシレート (550.0mg, 1.473mmol) のジオキサン (4.5ml) 溶液に0℃で1M水酸化ナトリウム水溶液 (5.15ml, 5.15mmol)、水 (2.2ml) を加えた。室温で1時間攪拌後、0℃まで冷却し、1M塩酸 (8.84ml, 8.84mmol) を加えた。濃縮乾固し、淡黄色固体として粗5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩を得た。

40

工程8

【0385】

【化 7 7】



【0386】

粗5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボン酸塩酸塩 (1.473mmol相当) に無水テトラヒドロフラン (10ml)、トリエチル

50

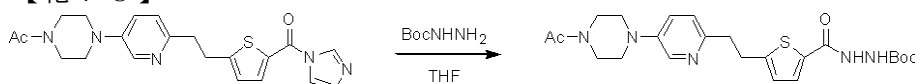
アミン (10ml)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (477.7mg, 2.946mmol) を加え、45℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、テトラヒドロフラン (20ml) を加え、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (200ml)、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加えて攪拌した。静置後分液し、水層を2回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。約20mlまで減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル (100ml) を加えた。再度、約20mlまで減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテル (100ml) を加えた。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、微黄白色固体として粗1-アセチル-4- (6- {2- [5- (1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (706.3mg) を得た。

10

工程9

【0387】

【化78】



【0388】

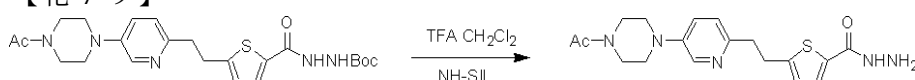
粗1-アセチル-4- (6- {2- [5- (1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (481.8mg, 1.000mmol相当) の無水テトラヒドロフラン (3ml) 懸濁液にtert-ブチルカルバゼート (396.5mg, 3.000mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン=2:98) で精製し、微黄色固体 (448.2mg) を得た。更にこれをアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (アセトン:ジクロロメタン=1:10) で精製し、白色固体 (394.2mg) を得た。これをジクロロメタンに溶解、ジエチルエーテルを滴下して再結晶した。減圧乾燥し、白色固体としてtert-ブチル 2- [(5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) カルボニル] ヒドラジンカルボキシレート (300.9mg, 収率61.5%、3工程通算) を得た。

20

工程10

【0389】

【化79】



【0390】

tert-ブチル 2- [(5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) カルボニル] ヒドラジンカルボキシレート (300.0mg) の無水ジクロロメタン (15ml) 溶液に0℃でトリフルオロ酢酸 (0.91ml, 12.3mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、再度0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸 (0.91ml, 12.3mmol) を加えた。室温で12.5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (30ml) を加え、再度減圧濃縮した。この操作を3回繰り返し、トリフルオロ酢酸を共沸除去した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (2-プロパノール:ジクロロメタン=1:9) で精製した。目的物を含む分画を約20mlまで減圧濃縮し、ヘキサン (50ml) を加えた。この操作を3回行い、目的物を結晶化させた。混合液にヘキサン (100ml) を加え、析出物を濾過し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として表題化合物 (173.2mg, 収率75.7%) を得た。

40

【0391】

製造例117

N- [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド

工程1

製造例109の工程1と類似の方法により、2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イ

50

ル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エタノール (300.0mg, 1.113mmol) を塩素化し、褐色油状物として粗1-アセチル-4- (6- {2- [5- (2-クロロエチル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (463.4mg) を得た。

工程2

製造例109の工程2と類似の方法により、粗1-アセチル-4- (6- {2- [5- (2-クロロエチル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (1.113mmol相当) をアジ化し、微黄色固体として1-アセチル-4- (6- {2- [5- (2-アジドエチル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (376.6mg, 収率88.0%, 2工程通算) を得た。

工程3

製造例109の工程3と類似の方法により、1-アセチル-4- (6- {2- [5- (2-アジドエチル) チオフェン-2-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン (375.0mg, 0.975mmol) を還元し、白色固体として2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エタンアミン (360.4mg, 定量的) を得た。

工程4

製造例109の工程4と類似の方法により、2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エタンアミン (360.4mg, 0.975mmol) から無色油状物としてtert-ブチル 2- { [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] カルバモイル} ヒドラジンカルボキシレート (499.4mg, 収率99.1%) を得た。

工程5

製造例115の工程5と類似の方法により、tert-ブチル2- { [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] カルバモイル} ヒドラジンカルボキシレート (498.0mg, 0.964mmol) を4M塩化水素ジオキサン溶液で脱保護した。粗製物をアミノプロピル化シリカゲルで精製、ジクロロメタン-メタノールから再結晶する事により、微黄白色固体として表題化合物 (170.8mg, 収率42.5%) を得た。

【0392】

製造例118

2- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド 三塩酸塩

工程1

製造例108の工程4と類似の方法により、[3- (カルボキシメチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (491.9mg, 1.001mmol) と5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-カルボアルデヒド (257.9mg, 1.106mmol) を縮合し、淡褐色固体として (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} フェニル) 酢酸 (296.3mg, 収率81.0%, E/Z混合物) を得た。

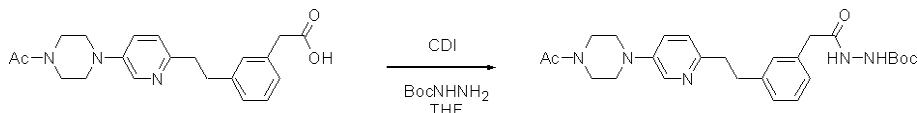
工程2

製造例108の工程5と類似の方法により、(3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} フェニル) 酢酸 (294.0mg, 0.805mmol) を水素添加し、白色固体として (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) 酢酸 (227.1mg, 0.618mmol, 収率76.8%) を得た。

工程3

【0393】

【化80】



【0394】

(3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)

酢酸 (213.4mg, 0.581mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 懸濁液に1,1'-カルボニルジイミダゾール (188.9mg, 1.165mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。tert-ブチルカルバゼート (460.3mg, 3.483mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて攪拌し、静置後分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで3回 (酢酸エチル→メタノール:ジクロロメタン=1:15, メタノール:ジクロロメタン=1:20, メタノール:ジクロロメタン=1:20) 精製し、白色固体としてtert-ブチル 2- [(3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセチル] ヒドラジンカルボキシレート (219.4mg, 収率78.4%) を得た。

工程4

製造例1の工程6と類似の方法より、tert-ブチル 2- [(3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセチル] ヒドラジンカルボキシレート (218.6mg, 0.454mmol) を脱保護し、黄色固体として表題化合物 (171.5mg, 収率77.0%) を得た。

【0395】

製造例119

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパンヒドラジド 三塩酸塩

工程1

製造例108の工程4と類似の方法により、{4- [(E)-2-カルボキシビニル] ベンジル} (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (503.9mg, 1.001mmol) と5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-カルボアルデヒド (257.3g, 1.103mmol) を縮合し、淡褐色固体として(2E)-3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} フェニル) プロパン-2-エン酸 (355.1mg, 収率94.0%) を得た。

工程2

製造例108の工程5と類似の方法により、(2E)-3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} フェニル) プロパン-2-エン酸 (346.9mg, 0.919mmol) を水素添加し、白色固体として3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロピオン酸 (286.5mg, 収率81.7%) を得た。

工程3

製造例118の工程3と類似の方法により、3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロピオン酸 (267.2mg, 0.700mmol) とtert-ブチルカルバゼート (559.9mg, 4.237mmol) を縮合し、白色固体としてtert-ブチル 2- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパノイル] ヒドラジンカルボキシレート (292.0mg, 収率84.1%) を得た。

工程4

製造例1の工程6と類似の方法より、tert-ブチル 2- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパノイル] ヒドラジンカルボキシレート (251.6mg, 0.508mmol) を脱保護し、白色固体として表題化合物 (248.2mg, 収率96.8%) を得た。

【0396】

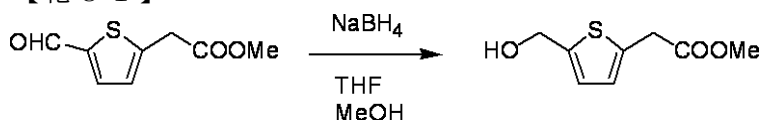
製造例120

2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) アセトヒドラジド

工程1

【0397】

【化81】



10

20

30

40

50

【0398】

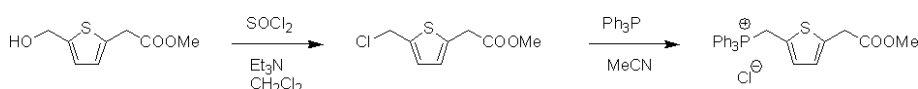
(5-ホルミルチオフェン-2-イル) 酢酸メチル (2.700g, 14.66mmol) を20%メタノール-テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解した。-10℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (277.2mg, 7.33mmol) を加えた。-10℃~0℃で1時間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (277.2mg, 7.33mmol) を追加した。0℃で2時間攪拌後、酢酸 (0.84ml, 14.7mmol) を加え、減圧濃縮した。残渣に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、微黄色油状物 (2.179g) を得た。これを更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7) で精製し、微黄色油状物として (5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル) 酢酸メチル (1.987g, 収率72.8%) を得た。

10

工程2

【0399】

【化82】



【0400】

(5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル) 酢酸メチル (1.920g, 10.31mmol) の無水ジクロロメタン (10ml) 溶液にトリエチルアミン (1.349g, 11.34mmol) を加え、0℃に冷却した。塩化チオニル (1.57ml, 11.3mmol) を滴下し、0℃で4時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣を無水アセトニトリル (15ml) に溶解した。トリフェニルホスフィン (3.515g, 13.40mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル (30ml) を滴下した。析出物を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、黄土色固体として { [5- (2-メチルオキシカルボニルメチル) チオフェン-2-イル] メチル } (トリフェニル) ホスホニウム クロリド (4.011g, 収率85.4%) を得た。

20

工程3

製造例108の工程4と類似の方法により、{ [5- (2-メチルオキシカルボニルメチル) チオフェン-2-イル] メチル } (トリフェニル) ホスホニウム クロリド (744.7mg, 1.595mmol) と5- (4-アセチルピリジン-1-イル) ピリジン-2-カルボアルデヒド (310.0mg, 1.329mmol) を縮合し、黄色油状物として (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (490.2mg, 収率95.7%, E/Z混合物) を得た。

30

工程4

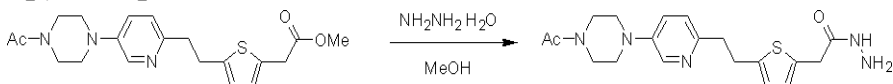
製造例108の工程5と類似の方法により、(5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (490.0mg, 1.271mmol) を水素添加し、無色油状物として (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (454.5mg, 収率 92.3%) を得た。

40

工程5

【0401】

【化83】



【0402】

(5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (390.0mg, 1.006mmol) の無水メタノール (15ml) 溶液にヒドラジン一水和物 (503.8mg, 10.06mmol) を加え、50℃で11時間、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を5%メタノール-ジクロロメタン混合液に溶解、アミノプロピル化シ

50

リカゲルを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（2%メタノール-ジクロロメタン混合液）で精製し、白色固体（381.2mg）を得た。これをジクロロメタン（5ml）に溶解、ジエチルエーテル（50ml）を滴下した。析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、減圧乾燥し、表題化合物（319.3mg, 収率81.9%）を得た。

【0403】

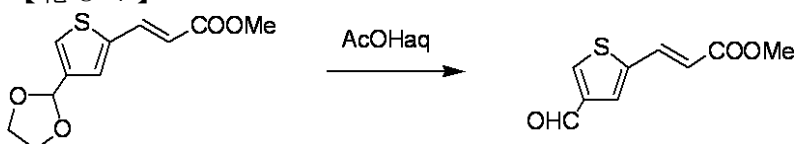
製造例121

3-（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）プロパンヒドラジド 三塩酸塩

工程1

【0404】

【化84】



【0405】

（2E）-3- [4-（1,3-ジオキソラン-2-イル）チオフェン-2-イル] プロパン-2-エン酸メチル（2.200g, 9.156mmol）に50%酢酸水溶液（22ml）を加え、35～40℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水（50ml）を加えた。再度、減圧濃縮し、水（100ml）を加えた。析出物を濾取、水洗、減圧乾燥し、白色固体として（2E）-3-（4-ホルミルチオフェン-2-イル）プロパン-2-エン酸メチル（1.701g, 収率94.7%）を得た。

工程2

製造例120の工程1と類似の方法により、（2E）-3-（4-ホルミルチオフェン-2-イル）プロパン-2-エン酸メチル（1.700g, 8.664mmol）を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、白色固体として（2E）-3- [4-（ヒドロキシメチル）チオフェン-2-イル] プロパン-2-エン酸メチル（1.591g, 収率92.6%）を得た。

工程3

製造例120の工程2と類似の方法により、（2E）-3- [4-（ヒドロキシメチル）チオフェン-2-イル] プロパン-2-エン酸メチル（1.580g, 7.970mmol）を塩素化、次いでトリフェニルホスフィンで処理し、白色固体として（ {5- [（1E）-3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル] チオフェン-3-イル} メチル）（トリフェニル）ホスホニウム クロリド（2.952g, 収率76.4%）を得た。

工程4

製造例108の工程4と類似の方法により、（ {5- [（1E）-3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル] チオフェン-3-イル} メチル）（トリフェニル）ホスホニウム クロリド（862.1mg, 1.800mmol）と5-（4-アセチルピリジン-1-イル）ピリジン-2-カルボアルデヒド（350.0mg, 1.500mmol）を縮合し、黄色油状物として（2E）-3-（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル）プロパン-2-エン酸メチル（578.8mg, 収率97.1%）を得た。

工程5

製造例108の工程5と類似の方法により、（2E）-3-（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] ビニル} チオフェン-2-イル）プロパン-2-エン酸メチル（570.0mg, 1.434mmol）を水素添加し、微黄色固体として3-（4- {2- [5-（4-アセチルピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル）プロパン酸メチル（449.5mg, 収率78.1%）を得た。

工程6

【0406】

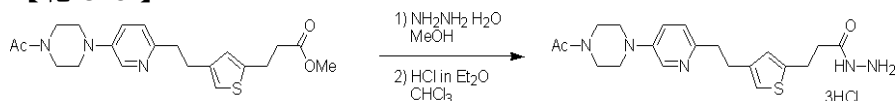
10

20

30

40

【化 8 5】



【0407】

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパン酸メチル (360.0mg, 0.897mmol) の無水メタノール (14ml) 溶液にヒドラジーン水和物 (449mg, 8.97mmol) を加え、45~50℃で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を10%メタノール-ジクロロメタン混合液に溶解、アミノプロピル化シリカゲルを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (2%メタノール-ジクロロメタン混合液) で精製し、無色油状物を得た。これを無水クロロホルム (30ml) に溶解し、1M塩化水素ジエチルエーテル溶液 (4.0ml, 4.0mmol) を滴下した。15分間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に無水クロロホルム (30ml) を加え、減圧濃縮した。この操作を3回繰り返し、過剰な塩化水素を共沸除去した。残渣を無水クロロホルム (30ml) に懸濁させ、濾過した。無水クロロホルム、無水ジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥し、微黄白色固体として表題化合物 (347.5mg, 収率 75.8%) を得た。

10

【0408】

製造例122

2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル ヒドラジンカルボキシレート 三塩酸塩

20

工程1

製造例108の工程4と類似の方法により、[4- (2-ヒドロキシエチル) ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウムプロミド (2.866g, 6.004mmol) と tert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.458g, 5.003mmol) を縮合し、無色油状物として tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (5.684g, 定量的) を得た。

工程2

製造例108の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] ビニル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (2.312g, 5.207mmol) を水素添加し、白色固体として tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.458g, 収率68.0%) を得た。

30

工程3

製造例108の工程6と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.799g, 4.371mmol) を脱保護、次いでアセチル化し、白色固体として 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エタノール (947.7mg, 収率61.3%) を得た。

工程4

製造例108の工程7と類似の方法により、2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エタノール (283.0mg, 0.801mmol) から、微黄色固体として 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (394.2mg, 収率96.2%) を得た。

40

工程5

製造例108の工程8と類似の方法により、2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル tert-ブチル ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (341.2mg, 0.667mmol) を脱保護し、微黄色固体として表題化合物 (262.5mg, 収率75.6%) を得た。

50

【0409】

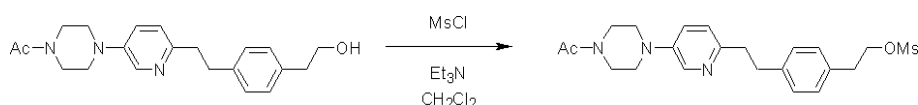
製造例123

N-〔2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エチル〕ヒドラジンカルボキサミド 三塩酸塩

工程1

【0410】

【化86】



10

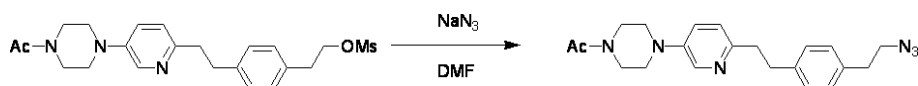
【0411】

2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エタノール (354.1mg, 1.002mmol) のジクロロメタン (14ml) 溶液にトリエチルアミン (0.25ml, 1.5mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.116ml, 1.67mmol) を加え、室温で45分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮乾固し、微褐色固体として2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エチル メタンスルホネート (415.0mg, 収率96.0%) を得た。

工程2

【0412】

【化87】



20

【0413】

2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エチル メタンスルホネート (608.9mg, 1.411mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液にアジ化ナトリウム (918.0mg, 14.12mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をtert-ブチルメチルエーテル (10ml) で洗浄した。減圧乾燥し、白色固体として1-アセチル-4-〔6-〔2-〔4-〔2-アジドエチル〕フェニル〕エチル〕ピリジン-3-イル〕ピペラジン (405.9mg, 収率76.0%) を得た。

30

工程3

製造例109の工程3と類似の方法により、1-アセチル-4-〔6-〔2-〔4-〔2-アジドエチル〕フェニル〕エチル〕ピリジン-3-イル〕ピペラジン (392.0mg, 1.036mmol) を還元し、白色固体として2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エタンアミン (278.0mg, 収率76.1%) を得た。

工程4

製造例109の工程4と類似の方法により、2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エタンアミン (277.0mg, 0.786mmol) から、白色固体としてtert-ブチル 2-〔〔2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エチル〕カルバモイル〕ヒドラジンカルボキシレート (379.0mg, 収率94.4%) を得た。

40

工程5

製造例109の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 2-〔〔2-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕フェニル〕エチル〕カルバモイル〕ヒドラジンカルボキシレート (333.7mg, 0.654mmol) を脱保護し、微黄色固体として表題化合物 (205.9mg, 収率60.6%) を得た。

【0414】

製造例124

3-〔4-〔2-〔5-〔4-アセチルピペラジン-1-イル〕ピリジン-2-イル〕エチル〕チオフェン

50

-2-イル) プロピルヒドラジンカルボキシレート

工程1

製造例108の工程4と類似の方法により、({5- [(1E) -3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル] チオフェン-3-イル} メチル) (トリフェニル) ホスホニウム クロリド (1.724g, 3.600mmol) と tert-ブチル 4- (6-ホルミルピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (874.1mg, 3.000mmol) を縮合し、黄色油状物として tert-ブチル 4- [6- (2- {5- [(1E) -3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル] チオフェン-3-イル} ビニル) ピリジン-3-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1.295g, 収率94.7%) を得た。

工程2

製造例108の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 4- [6- (2- {5- [(1E) -3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル] チオフェン-3-イル} ビニル) ピリジン-3-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (1.285g, 2.821mmol) を水素添加し、白色固体として tert-ブチル 4- (6- {2- [5- (3-メトキシ-3-オキソプロピル) チオフェン-3-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (850.1mg, 収率65.6%) を得た。

工程3

製造例113の工程5と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [5- (3-メトキシ-3-オキソプロピル) チオフェン-3-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (840.0mg, 1.828mmol) をジイソブチルアルミニウムヒドリドで還元し、白色固体として tert-ブチル 4- (6- {2- [5- (3-ヒドロキシプロピル) チオフェン-3-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (632.3mg, 収率80.1%) を得た。

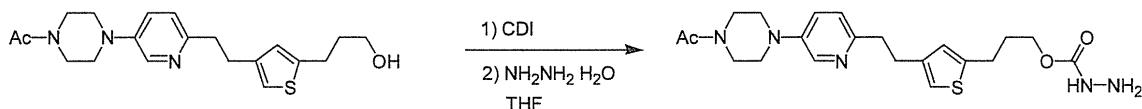
工程4

製造例108の工程6と類似の方法により、tert-ブチル 4- (6- {2- [5- (3-ヒドロキシプロピル) チオフェン-3-イル] エチル} ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (620.0mg, 1.437mmol) を脱保護、次いでアセチル化し、3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパン-1-オール (393.9mg, 収率73.4%) を得た。

工程5

【0415】

【化88】



【0416】

3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパン-1-オール (150.0mg, 0.402mmol) の無水テトラヒドロフラン (3ml) 溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール (84.7mg, 0.522mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。1Mヒドラジントetraヒドロフラン溶液 (1.21ml, 1.21mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応が進行しないため、ヒドラジーン-水和物 (26.1mg, 0.522mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (5%-2-プロパノール-ジクロロメタン混合液) およびアミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (2%-メタノール-ジクロロメタン混合液) で精製し、無色水飴状の表題化合物 (148.8mg, 収率85.9%) を得た。

【0417】

製造例125

N- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピル] ヒドラジンカルボキサミド

工程1

製造例123の工程1と類似の方法により、3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロパン-1-オール (235.0mg, 0.629mmol)をメシル化し、薄茶色固体として粗3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロピルメタンスルホネート (329.4mg)を得た。

工程2

製造例123の工程2と類似の方法により、粗3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロピルメタンスルホネート (329.4mg, 0.629mmol相当)をアジド化し、白色固体として1-アセチル-4-(6-{2-[5-(3-アジドプロピル)チオフエン-3-イル]エチル}ピリジン-3-イル)ピペラジン (236.4mg, 収率 94.3%, 2工程通算)を得た。

10

工程3

製造例109の工程3と類似の方法により、1-アセチル-4-(6-{2-[5-(3-アジドプロピル)チオフエン-3-イル]エチル}ピリジン-3-イル)ピペラジン (235.0mg, 0.590mmol)を還元し、白色固体として3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロパン-1-アミン (181.3 mg, 収率82.5%)を得た。

工程4

製造例109の工程5と類似の方法により、3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロパン-1-アミン (180.0 mg, 0.483mmol)から、無色水飴状のtert-ブチル 2-{[3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロピル]カルバモイル}ヒドラジンカルボキシレート (256.1mg, 収率 99.9%)を得た。

20

工程5

製造例116の工程10と類似の方法により、tert-ブチル 2-{[3-(4-{2-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]エチル}チオフエン-2-イル)プロピル]カルバモイル}ヒドラジンカルボキシレート (255.0mg, 0.481mmol)をトリフルオロ酢酸で脱保護し、アミノプロピル化シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (2%-メタノール-ジクロロメタン混合液)で精製し、灰白色固体として表題化合物 (48.3mg, 収率 23.3%)を得た。

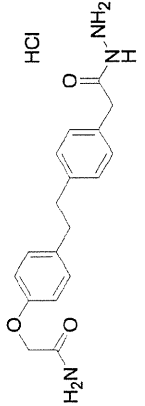
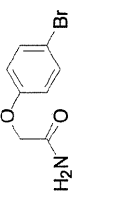
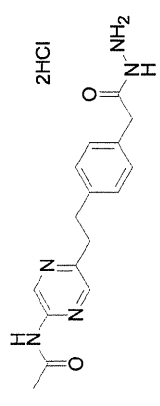
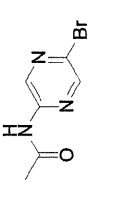
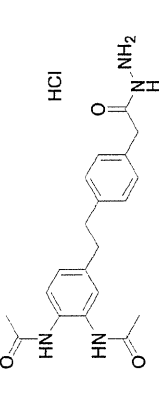
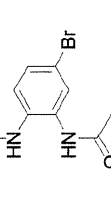
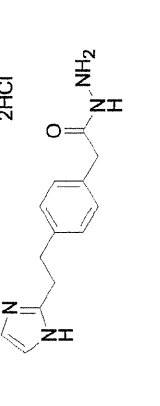
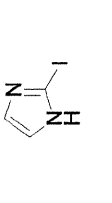
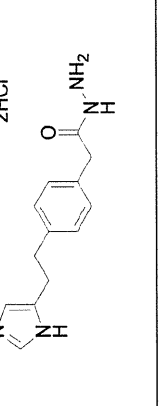
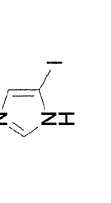
30

【0418】

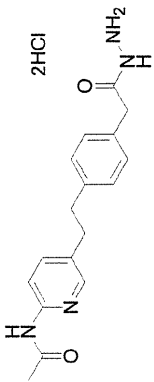
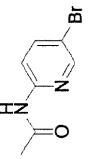
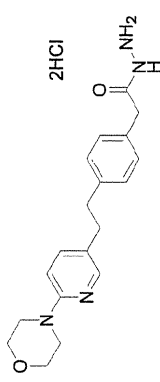
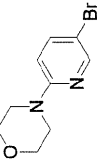
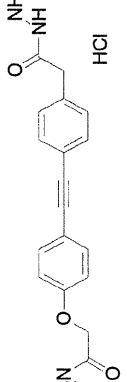
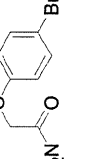
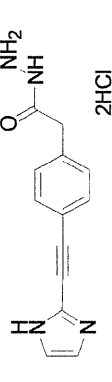
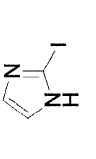
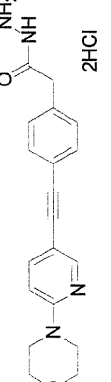
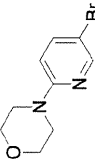
【表 1 - 1】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 1 		A 法	微黄色固体	312 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.78 (brs, 1H), 9.83 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 4H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.01 (s, 3H).
製造例 2 		A 法	白色固体	312 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.74 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.37 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 5H), 6.90 (d, J = 7.4Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.03 (s, 3H).
製造例 3 		A 法	白色固体	370 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.23 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 9.58 (brs, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.89 (brs, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
製造例 4 		A 法	微黄色固体	313 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.44 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.96 (d, J = 7.4Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.09 (s, 3H).
製造例 5 		A 法	微帯黄灰色 固体	380 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.97 (brs, 1H), 10.22 (brs, 1H), 10.15-9.70 (brs, 2H), 8.00 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.25-7.05 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

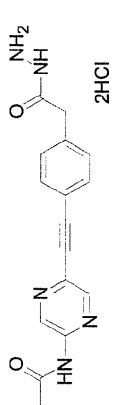
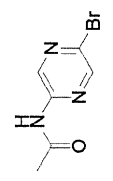
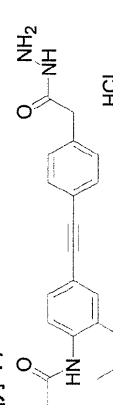
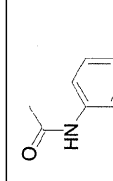
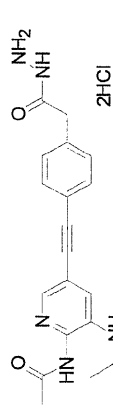
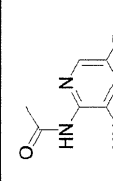
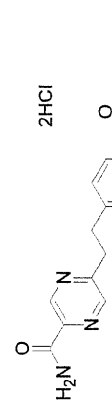
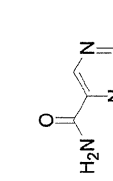
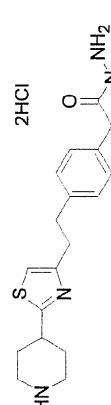
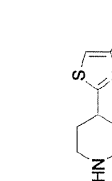
【表 1 - 2】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 6 		A 法	微帯黄灰色 固体	328 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.08 (brs, 1H), 10.20-10.00 (brs, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.25-7.10 (m, 6H), 6.85 (dd, J = 6.7Hz, 2.0Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.81 (m, 4H).
製造例 7 		A 法	淡黄白色 固体	314 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.24 (brs, 1H), 10.65 (brs, 1H), 10.60-10.20 (brs, 2H), 9.22 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.18 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).
製造例 8 		A 法	灰白色固体	369 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.01 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.98 (d, J = 7.9Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.83 (brs, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
製造例 9 		A 法	淡黄色固体	245 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 14.15 (brs, 1H), 11.06 (brs, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.22 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (m, 2H).
製造例 10 		A 法	帶黄灰白色 固体	245 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 8.99 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.94 (s, 4H).

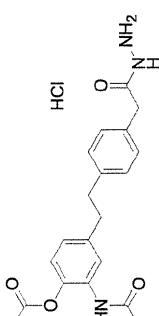
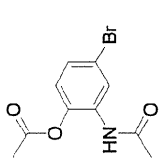
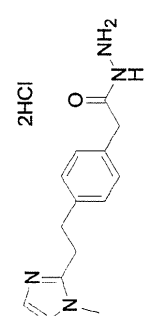
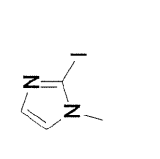
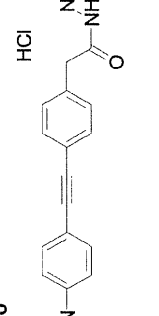
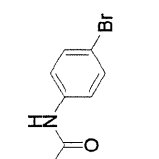
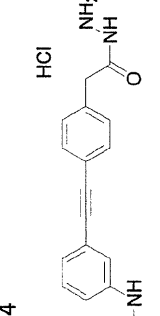
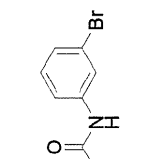
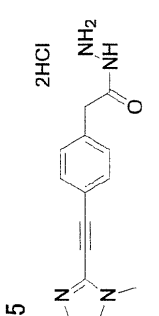
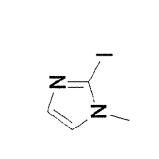
【表 1 - 3】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 11 		A 法	淡灰色固体	313 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 10.81 (brs, 1H), 8.13 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.18 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).
製造例 12 		A 法	帯黄灰色固体	341 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.25 (brs, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 3.74 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.84 (s, 4H).
製造例 13 		A 法 (水素添加工程無し)	淡褐色固体	324 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.15 (brs, 1H), 10.40-9.70 (brs, 2H), 7.57 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.62 (s, 2H).
製造例 14 		A 法 (水素添加工程無し)	淡褐色固体	241 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.42 (brs, 1H), 7.70-7.60 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.71 (s, 2H).
製造例 15 		A 法 (水素添加工程無し)	黄白色固体	337 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 10.80-10.10 (brs, 2H), 8.31 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9Hz, 2.4Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (m, 4H).

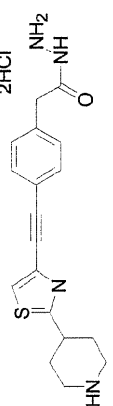
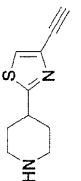
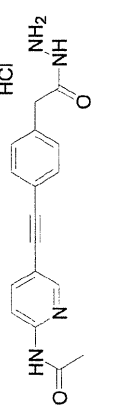
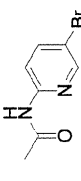
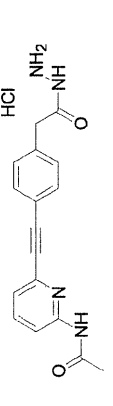
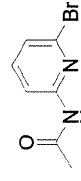
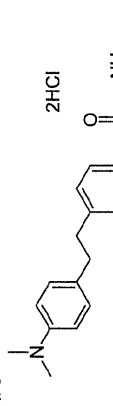
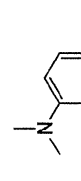
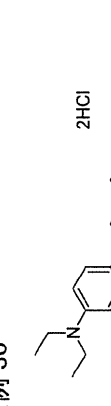
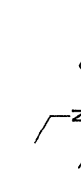
【表 1 - 4】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 16 		A 法 (水素添加工程 無し)	黄色固体	310 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 10.99 (brs, 1H), 9.34 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).
製造例 17 		A 法 (水素添加工程 無し)	灰色固体	365 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.05 (brs, 1H), 9.57 (brs, 1H), 9.52 (brs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.3Hz, 1.9Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
製造例 18 		A 法 (水素添加工程 無し)	灰白色固体	366 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.05 (brs, 1H), 9.57 (brs, 1H), 9.52 (brs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4, 1H), 7.53 (d, J = 8.3, 2H), 7.35 (d, J = 8.3, 2H), 7.28 (dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
製造例 19 		A 法	帯黄灰白色 固体	300 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.03 (brs, 1H), 10.30-9.80 (brs, 2H), 9.09 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.19 (brs, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.03 (m, 2H).
製造例 20 		A 法	橙色固体	345 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.25 (brs, 1H), 9.15-8.70 (m, 3H), 7.19 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.95 (brs, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).

【表 1 - 5】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 21 		A 法	帯黄灰白色 粉末	370 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.82 (brs, 1H), 9.34 (brs, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.01 (brs, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
製造例 22 		A 法	無色油状	259 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.10 (brs, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.01 (m, 2H).
製造例 23 		A 法 (水素添加工程 無し)	帯黄灰色 固体	308 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.27 (brs, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).
製造例 24 		A 法 (水素添加工程 無し)	淡黄色固体	308 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.95 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).
製造例 25 		A 法 (水素添加工程 無し)	黄土色固体	255 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.38 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 2H).

【表 1 - 6】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 26 		A 法 (水素添加工程 無し)	黄色固体	341 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 9.20-8.70 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 2H).
製造例 27 		A 法 (水素添加工程 無し)	白色固体	309 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.04 (brs, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 2.3Hz, 0.7Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6Hz, 0.7Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6Hz, 2.3Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).
製造例 28 		A 法 (水素添加工程 無し)	帯黄灰白色 固体	309 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.17 (brs, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.5Hz, 0.8Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).
製造例 29 		B 法	白色固体	298 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.34 (brs, 1H), 7.45 (brs, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.86 (s, 4H).
製造例 30 		B 法	白色固体	326 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.24 (brs, 1H), 10.80-9.90 (brs, 2H), 7.60 (brs, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 3.60-3.40 (m, 6H), 2.89 (s, 4H), 1.02 (t, J = 7.1, 6H).

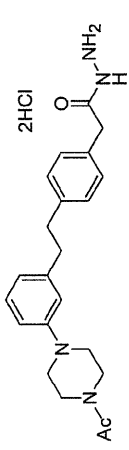
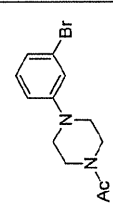
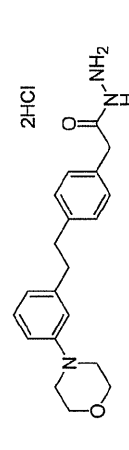
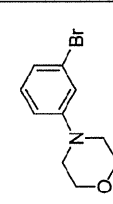
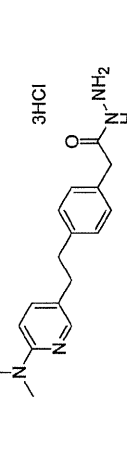
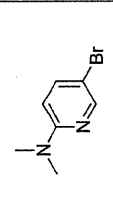
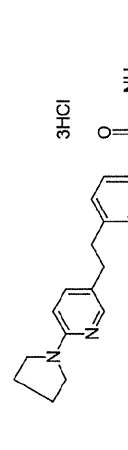
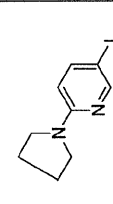
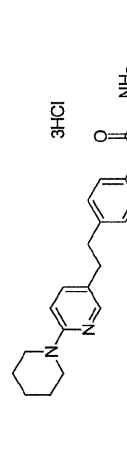
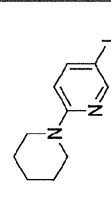
【表 1 - 7】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 31 		B 法	灰白色固体	324 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 11.00-10.10 (brs, 2H), 7.30-7.10 (m, 8H), 6.86 (brs, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.32 (brs, 4H), 2.80 (brs, 4H), 2.00 (brs, 4H).
製造例 32 		B 法	白色固体	338 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.21 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.4Hz, 4H), 2.88 (m, 4H), 1.97 (brs, 4H), 1.65 (brs, 2H).
製造例 33 		B 法	微帯緑白色固体	339 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.18 (brs, 1H), 9.06 (brs, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.50-2.15 (m, 9H), 2.79 (brs, 4H).
製造例 34 		A 法	淡褐色固体	381 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.18 (brs, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.3, 2H), 6.97 (d, J = 8.3Hz, 2H), 3.60 (brs, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (brs, 2H), 3.08 (brs, 2H), 2.80 (brs, 4H), 2.04 (s, 3H).
製造例 35 		B 法	灰白色固体	353 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 9.20 (brs, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.09 (brs, 4H), 2.77 (brs, 4H), 2.51 (brs, 4H), 2.25 (s, 3H).

【表 1 - 8】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 36 		B 法	黄白色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.34 (brs, 1H), 7.20 (m, 8H), 3.85 (t, J = 4.3Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.82 (brs, 4H).
製造例 37 		A 法	黄白色固体	298 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.86 (s, 4H).
製造例 38 		A 法	淡褐色固体	324 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.26 (brs, 1H), 7.21 (s, 4H), 7.09 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.65-6.40 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 1.96 (t, J = 6.5Hz, 4H).
製造例 39 		A 法	黄白色固体	338 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.60 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.40 (t, J = 6.9Hz, 4H), 2.90 (m, 4H), 1.97 (brs, 4H), 1.66 (brs, 2H).
製造例 40 		A 法	微黄白色 固体	339 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.41 (brs, 1H), 11.00-10.20 (brs, 2H), 9.37 (brs, 2H), 7.25-7.10 (m, 5H), 6.85-6.70 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.19 (brs, 4H), 2.83 (m, 4H).

【表 1 - 9】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 41 		A 法	微帯黄白色 固体	381 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.84 (brs, 4H), 2.06 (s, 3H).
製造例 42 		A 法	白色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.36 (brs, 1H), 11.00-10.20 (brs, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.85 (m, 4H).
製造例 43 		A 法	白色固体	299 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.36 (brs, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4Hz, 2.1Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.84 (s, 4H).
製造例 44 		B 法	黄白色固体	325 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 7.93 (dd, J = 9.3Hz, 2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9.3Hz, 1H), 3.70-3.40 (m, 6H), 2.84 (m, 4H), 2.01 (t, J = 6.5Hz, 4H).
製造例 45 		A 法	白色固体	339 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.35 (brs, 1H), 7.93 (dd, J = 9.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.4, 1H), 7.21 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.83 (s, 4H), 1.63 (m, 6H).

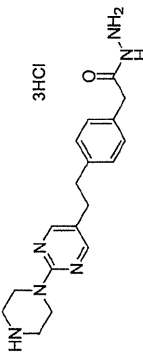
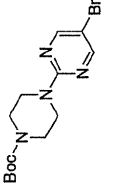
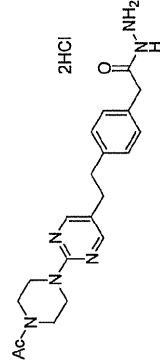
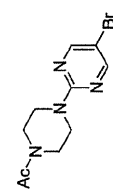
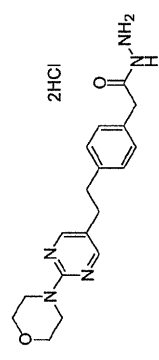
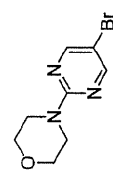
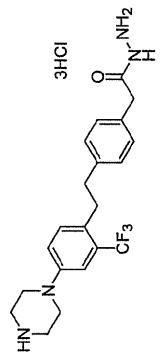
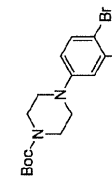
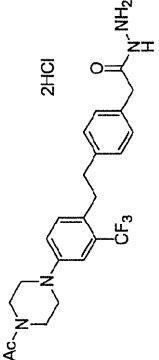
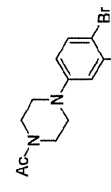
【表 1 - 10】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 46 		A 法	白色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.36 (brs, 1H), 9.45 (brs, 2H), 7.95 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 3.85 (brs, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H).
製造例 47 		A 法	橙黄色固体	382 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 7.91 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.62 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.05 (s, 3H).
製造例 48 		A 法	黄色固体	354 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 7.97 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.80 (s, 3H).
製造例 49 		A 法	灰白色固体	325 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.36 (brs, 1H), 11.00-10.20 (brs, 2H), 7.84 (dd, J = 8.9Hz, 7.2Hz, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.02 (t, J = 6.4Hz, 4H).
製造例 50 		A 法	黄白色固体	339 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.44 (brs, 1H), 7.84 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.15 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.71 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.64 (brs, 6H).

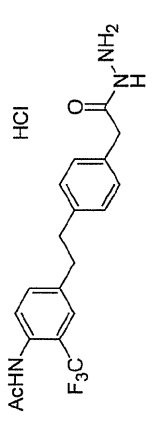
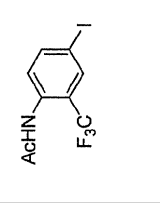
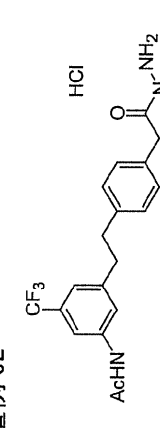
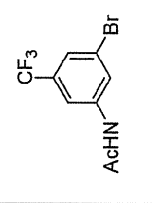
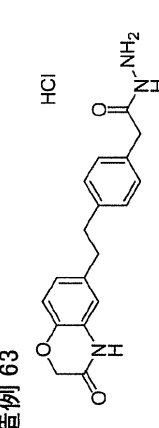
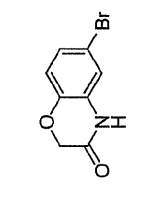
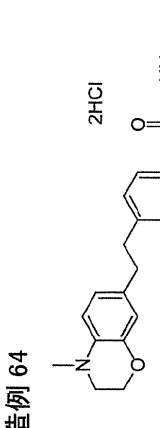
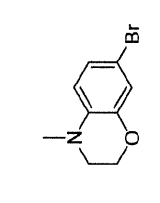
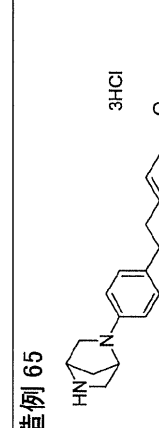
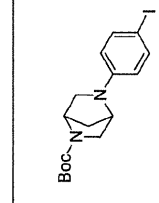
【表 1 - 1 1】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 51 		A 法	黄色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.42 (brs, 1H), 9.54 (brs, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.76 (d, J = 6.8Hz, 1H), 3.86 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.19 (brs, 4H), 3.07 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 2H).
製造例 52 		A 法	黄緑白色 固体	382 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.45 (brs, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.90–3.60 (m, 8H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
製造例 53 		A 法	白色固体	341 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.0Hz, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 2H).
製造例 54 		A 法	白色固体	326 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.45 (brs, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.22 (d, J = 13.4Hz, 2H), 7.19 (d, J = 13.4Hz, 2H), 3.65–3.50 (m, 6H), 2.82 (brs, 4H), 1.97 (m, 4H).
製造例 55 		A 法	白色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.45 (brs, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.21 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.56 (m, 4H).

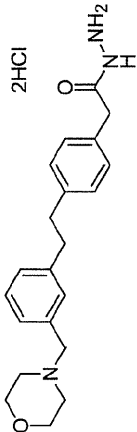
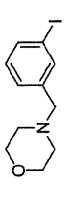
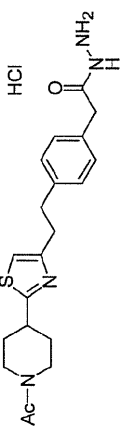
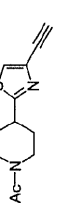
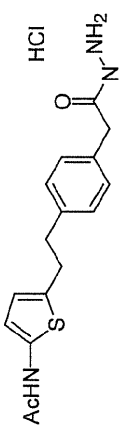
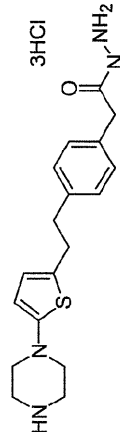
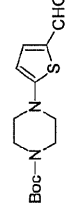
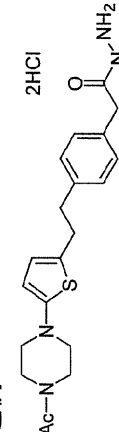
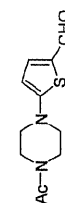
【表 1 - 1 2】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 56 		A 法	微帯黄白色 固体	341 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.35 (brs, 1H), 10.90-10.20 (brs, 2H), 9.32 (brs, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.21 (d, J = 14.2Hz, 2H), 7.18 (d, J = 14.2Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.1Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.13 (brs, 4H), 2.90-2.70 (m, 4H).
製造例 57 		A 法	黄白色固体	383 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 10.80-10.10 (brs, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.21 (d, J = 13.4Hz, 2H), 7.18 (d, J = 13.4Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).
製造例 58 		A 法	黄白色固体	342 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.35 (brs, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.21 (d, J = 13.7Hz, 2H), 7.18 (d, J = 13.7Hz, 2H), 3.65 (brs, 8H), 3.55 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.75 (m, 2H).
製造例 59 		A 法	淡褐色 固体	407 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.35 (brs, 1H), 11.00-10.10 (brs, 2H), 9.29 (brs, 2H), 7.41 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.21 (brs, 4H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H).
製造例 60 		A 法	淡褐色 固体	449 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.31 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.22 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

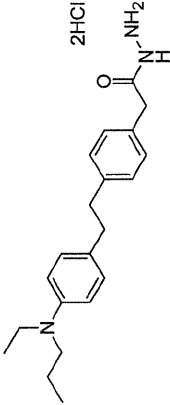
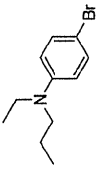
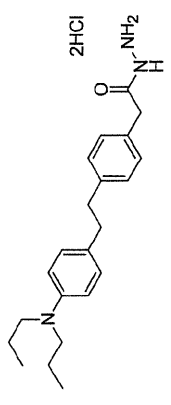
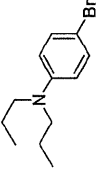
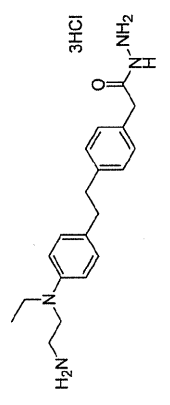
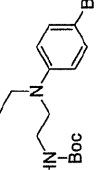
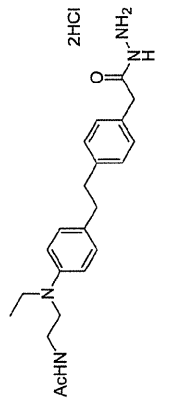
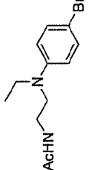
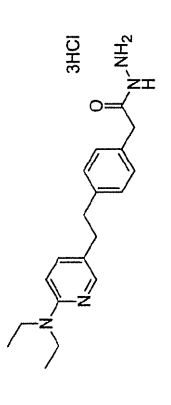
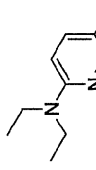
【表 1 - 1 3】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 61 		A 法	白色固体	380 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.94 (brs, 1H), 10.20–9.60 (brs, 2H), 9.47 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).
製造例 62 		A 法	白色固体	380 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.07 (brs, 1H), 10.27 (brs, 1H), 10.20–9.80 (brs, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.07 (s, 3H).
製造例 63 		A 法	淡褐色固体	326 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.00–10.70 (brs, 1H), 10.63 (brs, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.80–6.70 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.79 (m, 4H).
製造例 64 		B 法	褐色固体	326 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.37 (brs, 1H), 10.90–10.20 (brs, 2H), 7.19 (m, 4H), 6.75–6.65 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.24 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.22 (t, J = 4.4Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.80–2.65 (m, 4H).
製造例 65 		A 法	黄褐色固体	351 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.25 (brs, 1H), 10.80–9.80 (brs, 2H), 9.51 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.5Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.30–3.10 (m, 4H), 2.78 (m, 4H); 2.15–2.05 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H).

【表 1 - 1 5】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 71 		A 法	灰白色固体	354 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 10.80-10.20 (brs, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (brs, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 4H).
製造例 72 		B 法	灰白色固体	387 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 10.80-10.00 (brs, 2H), 7.25-7.10 (m, 5H), 4.41 (d, J = 13.5Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.5Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.70 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H).
製造例 73 		D 法	黄白色固体	318 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.90 (s, 1H), 9.15 (brs, 1H), 7.15 (s, 4H), 6.51 (d, J = 3.7Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.7Hz, 1H), 4.18 (d, J = 3.0Hz, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.02 (s, 3H).
製造例 74 		C 法	淡褐色固体	345 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10.97 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.49 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.6Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 4H).
製造例 75 		C 法	黄色固体	387 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 9.17 (brs, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.46 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.98 (d, J = 3.6Hz, 1H), 3.55 (brs, 4H), 3.05-2.80 (m, 8H), 2.03 (s, 3H).

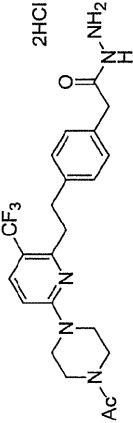
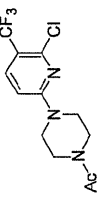
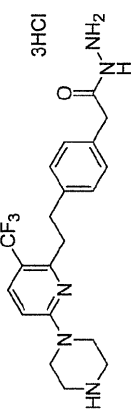
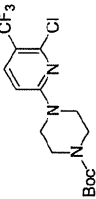
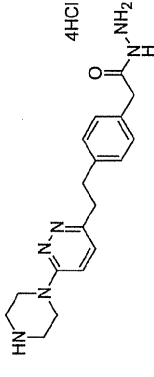
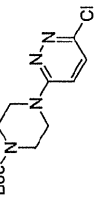
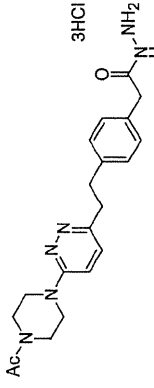
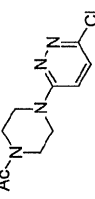
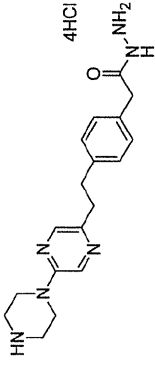
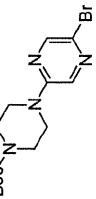
【表 1 - 17】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 81 		B 法	白色固体	340 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.31-11.24 (m, 1H), 10.41 (brs, 2H), 7.58 (brs, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 4H), 3.60-3.33 (m, 6H), 2.87 (s, 4H), 1.57-1.30 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.1Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.4Hz, 3H).
製造例 82 		B 法	微橙白色 固体	354 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆ +D ₂ O): 7.38 (brs, 4H), 7.16 (brs, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 8.0Hz, 4H), 2.85 (s, 4H), 1.33 (brs, 4H), 0.80 (t, J = 7.4Hz, 6H).
製造例 83 		B 法	黄白色固体	341 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆ +D ₂ O): 7.18 (s, 4H), 7.12 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.5Hz, 2H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.36 (q, J = 7.0Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.84-2.70 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H).
製造例 84 		B 法	微黄白色 固体	383 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆ +D ₂ O): 7.32 (brs, 4H), 7.23-7.13 (m, 4H), 3.62-3.40 (m, 6H), 3.11 (dd, J = 6.7Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H).
製造例 85 		A 法	微黄白色 固体	327 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 10.85 (brs, 2H), 7.93 (dd, J = 8.4Hz, 2.0, 1H), 7.76 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.22 (s, 4H), 7.27-7.15 (m, 1H), 3.61 (q, J = 7.0Hz, 4H), 3.68-3.55 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 1.16 (t, J = 7.0Hz, 6H).

【表 1 - 1 8】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 86 		A 法	微黄白色 固体	340 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.22 (brs, 1H), 9.31 (brs, 2H), 8.34 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.68 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.63-3.35 (m, 4H), 3.23 (brs, 4H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H).
製造例 87 		A 法	黄色固体	382 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 8.26 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 6H), 3.46-3.30 (m, 4H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
製造例 88 		A 法	淡黄色固体	327 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.13 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.2Hz, 2.9Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (q, J = 7.0Hz, 4H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 9.9Hz, 5.6Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.0Hz, 6H).
製造例 89 		A 法	淡黄色固体	313 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.30 (brs, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4Hz, 2.1, 1H), 7.76 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 7.27-7.15 (m, 1H), 3.64 (q, J = 7.1, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 1.14 (t, J = 7.1Hz, 3H).
製造例 90 		A 法	黄白色固体	327 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 10.93 (brs, 2H), 7.93 (dd, J = 9.4Hz, 2.1Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.21 (s, 4H), 7.28-7.15 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 1.58 (tq, J = 7.5Hz, 7.3Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3Hz, 3H).

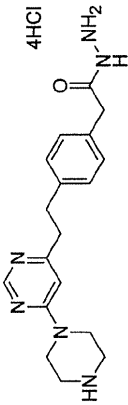
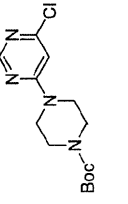
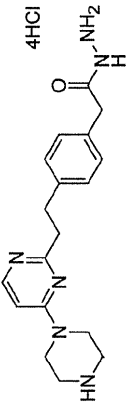
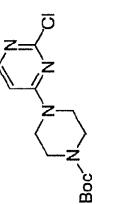
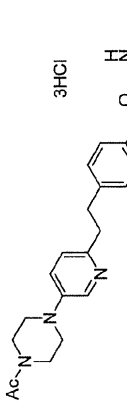
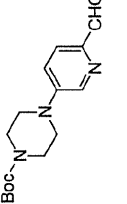
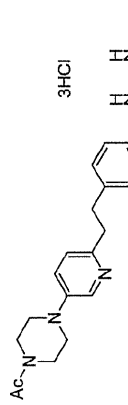
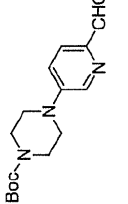
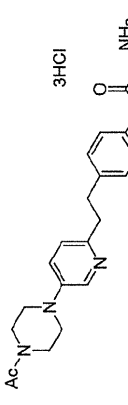
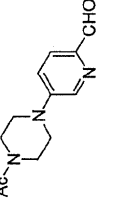
【表 1 - 20】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 96 		B 法	微黄白色 固体	450 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 10.49 (brs, 2H), 7.74 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 6.76 (d, J = 8.9Hz, 1H), 3.75-3.48 (m, 10H), 2.99 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H).
製造例 97 		B 法	微黄白色 固体	408 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11.28 (brs, 1H), 10.41 (brs, 2H), 9.27 (brs, 2H), 7.79 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 4H), 3.02-2.94(m, 4H).
製造例 98 		B 法	黄白色固体	341 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.34 (brs, 1H), 9.47 (brs, 2H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 5.0Hz, 5.0Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.27-3.14 (m, 6H), 2.99 (dd, J = 8.5Hz, 7.0Hz, 2H).
製造例 99 		B 法	黄白色固体	383 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.39 (brs, 1H), 10.58 (brs, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.27-7.16 (m, 4H), 3.78-3.57 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 8.4Hz, 6.9Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).
製造例 100 		A 法	淡黄色固体	341 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.33 (brs, 1H), 10.47 (brs, 2H), 9.29 (brs, 2H), 8.34 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3Hz, 4.2Hz, 4H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (brs, 4H), 2.92 (s, 4H).

【表 1 - 2 1】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 101 		A 法	濃黄色固体	383 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.30 (brs, 1H), 10.49 (brs, 2H), 8.29 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5Hz, 3.3Hz, 4H), 3.60-3.45 (m, 10H), 2.91 (s, 4H), 2.04 (s, 3H).
製造例 102 		A 法	黄白色固体	340 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.27 (brs, 1H), 9.48 (brs, 2H), 8.37 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.6Hz, 2.7Hz, 4H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 4H).
製造例 103 		B 法	黄色固体	341 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.32 (brs, 1H), 10.46 (brs, 2H), 9.29 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (brs, 4H), 3.00-2.87 (m, 4H).
製造例 104 		B 法	黄白色固体	340 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.24 (brs, 1H), 9.92 (brs, 4H), 8.27 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.28-7.09 (m, 2H), 3.91 (brs, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.11-2.95 (m, 4H).
製造例 105 		A 法	白色固体	340 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.43 (brs, 1H), 9.63 (brs, 2H), 8.01 (d, J = 6.1Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 5H), 6.92 (d, J = 5.8Hz, 1H), 3.92 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.23 (brs, 4H), 2.92 (s, 4H).

【表 1 - 2 2】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 106 		B 法	白色固体	341 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.30 (brs, 1H), 9.60 (brs, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.24 (s, 4H), 7.29-7.15 (m, 1H), 4.07 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.24 (brs, 4H), 2.99 (s, 4H).
製造例 107 		B 法	白色固体	341 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.29 (brs, 1H), 8.39 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.22 (s, 4H), 7.14 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.08 (brs, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.23 (brs, 4H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H).
製造例 108 		(製造例参照)	微黄色固体	398 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.39 (3H, brs), 8.25 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.2Hz, 2.9Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 5.14 (s, 4H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.46-3.32 (m, 4H), 3.24 (t, J = 7.9Hz, 2H), 3.03 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.05 (s, 3H).
製造例 109 		(製造例参照)	微黄色固体	397 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 9.98 (brs, 3H), 8.96 (brs, 1H), 8.24 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 4H), 4.22 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.46-3.28 (m, 4H), 3.21 (t, J = 7.9Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).
製造例 110 		(製造例参照)	微黄色固体	384 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.79 (brs, 3H), 8.25 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.45-3.28 (m, 4H), 3.23 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.04(s, 3H).

【表 1 - 2 3】

化合物構造式	A 環の原料	合成方法	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 111 		(製造例参照)	微黄色固体	398 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.40 (brs, 1H), 8.24 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.0Hz, 2.3Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.49-3.29 (m, 4H), 3.24 (t, J = 7.9Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).
製造例 112 		(製造例参照)	微黄色固体	397 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.09 (brs, 3H), 9.02 (1H, brs), 8.24 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.0, 2.4Hz), 7.73(1H, d, J = 9.0Hz), 7.59 (1H, t, J = 5.9Hz), 7.27-7.07 (4H, m), 4.23 (2H, d, J = 5.9Hz), 3.65-3.49 (4H, m), 3.42-3.25 (4H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.04 (3H, s).
製造例 113 		(製造例参照)	微黄色固体	416 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.61 (brs, 3H), 8.25 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2Hz, 2.7Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.48-3.27 (m, 4H), 3.23 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).
製造例 114 		(製造例参照)	微黄色固体	415 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.01 (brs, 3H), 9.07 (brs, 1H), 8.24 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.1Hz, 2.7Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.1Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.4Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.65-3.49 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 4H), 3.20 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.03 (s, 3H).
製造例 115 		(製造例参照)	白色固体	418 [M+H] ⁺ (ESI)	(CDCl ₃): 8.25 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.4Hz, 1H), 6.01 (brs, 1H), 4.29 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.64 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 6H), 3.08-3.02 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

【表 1 - 2 5】

化合物構造式 製造例	A 環の原料	合成方法 (製造例参照)	性状	MS	¹ H-NMR
製造例 121 		(製造例参照)	黄白色 固体	402 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11.10 (brs, 1H), 8.24(d, J = 2.8Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.0Hz, 2.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79(s, 1H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.89 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).
製造例 122 		(製造例参照)	微黄色固体	412 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 10.17 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.0Hz, 2.7Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 4H), 4.29 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.43-3.27 (m, 4H), 3.16 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.97(t, J = 7.9Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.04 (s, 3H).
製造例 123 		(製造例参照)	微黄色固体	411 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 9.83 (brs, 3H), 8.67 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.66(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 6H), 3.14 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.9Hz, 2H), 2.68(t, J = 7.4Hz, 2H), 2.04 (3H, s).
製造例 124 		(製造例参照)	無色水飴状	432 [M+H] ⁺ (ESI)	(CDCl ₃): 8.24 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4Hz, 2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.15 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.64 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.14 (t, J = 5.2Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (tt, J = 7.4Hz, 6.4Hz, 2H).
製造例 125 		(製造例参照)	灰白色固体	431 [M+H] ⁺ (ESI)	(CDCl ₃): 8.24 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4Hz, 2.9Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.07 (brt, 1H), 5.98 (brs, 1H), 3.78 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.69 (q, J = 6.6Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (tt, J = 7.4Hz, 6.6Hz).

【0 4 4 3】

なお、表 1 中、合成方法は以下の通りである。

A 法: 蘭頭-Castero-Stephens 反応 (酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン、ジイソ

10

20

30

40

50

プロピルアミン、アセトニトリル) によるカップリング→パラジウム炭素を触媒とする水素添加→塩化水素ジオキサン溶液による脱保護、塩酸塩化

B法: 菌頭-Castero-Stephens反応 (ビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (II)、Xantphos、炭酸セシウム、アセトニトリル) によるカップリング→パラジウム炭素を触媒とする水素添加→塩化水素ジオキサン溶液による脱保護、塩酸塩化

C法: Wittig反応 (ナトリウムエトキシド、DMF) によるカップリング→パラジウム炭素を触媒とする水素添加→塩化水素ジオキサン溶液による脱保護、塩酸塩化

D法: Wittig反応 (ブチルリチウム、THF) によるカップリング→パラジウム炭素を触媒とする水素添加→塩化水素ジオキサン溶液による脱保護、塩酸塩化

E法: Wittig反応 (カリウムtert-ブトキシド、DMF) によるカップリング→パラジウム炭素を触媒とする水素添加→アセチル基からスルホニル基への官能基変換→加水分解→Bo cNHNH₂縮合→塩化水素ジオキサン溶液による脱保護、塩酸塩化

10

【0444】

試験例1

ヒト及びラットVAP-1酵素 (SSAO) に対する阻害効果

製造例で得られた本発明の化合物について、以下の方法で、ヒト及びラットVAP-1酵素 (SSAO) に対する阻害効果を調べた。

ヒトおよびラットの両方でのVAP-1酵素 (SSAO) 活性は、人工基質として¹⁴C-ベンジルアミンを用いて放射化学-酵素アッセイによって測定した。cDNAライブラリーからヒトおよびラットVAP-1をクローン化し、発現させた細胞抽出液を、被験化合物溶液 (最終濃度 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-10}$ mol/L) とともに、室温で20分プレインキュベートした。次いで、¹⁴C-ベンジルアミン (最終濃度 1×10^{-5} mol/L) を添加し、最終体積200 μLで、37℃で2時間インキュベートした。酵素反応を、2 mol/L (200 μL) クエン酸を加えて終了させた。酸化産物を、1 mLトルエン/酢酸エチル (1:1) 中に抽出し、その放射活性を液体シンチレーションカウンタで測定した。結果を表2に示す。

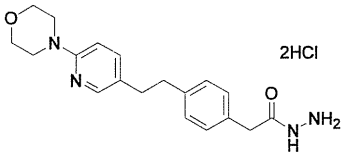
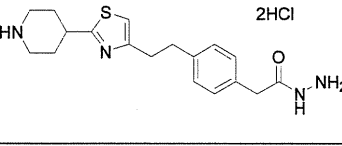
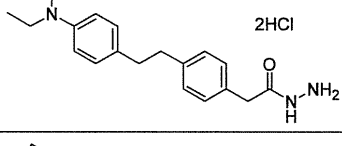
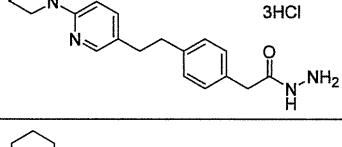
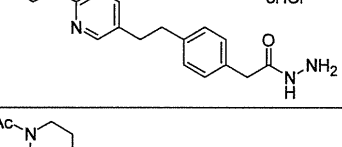
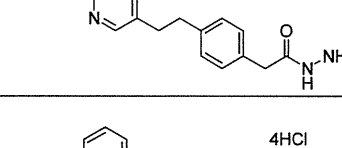
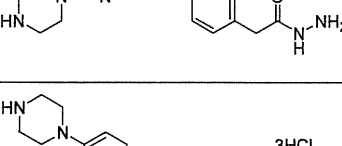
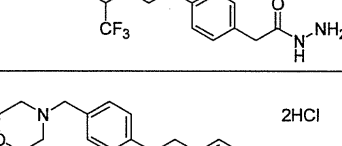
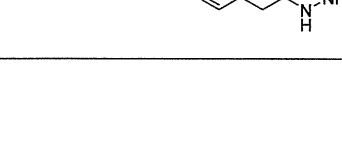
20

表2に示すように、本発明の化合物は、ヒトおよびラットSSAOの酵素活性を顕著に阻害した。

【0445】

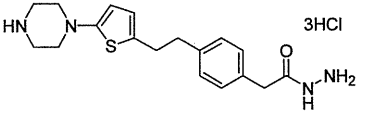
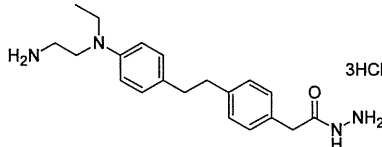
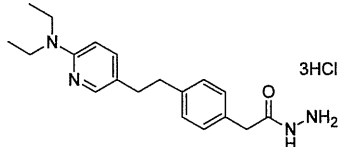
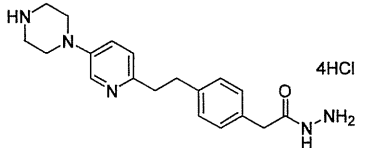
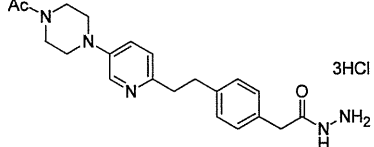
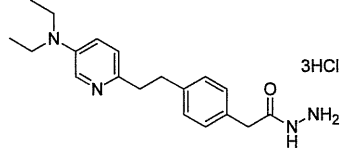
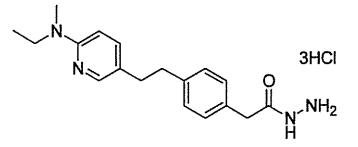
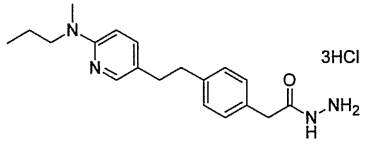
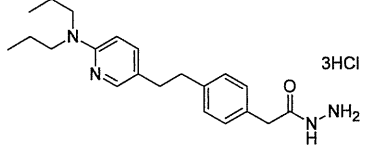
【表 2 - 1】

ヒト及びラット VAP-1 酵素 (SSAO) に対する酵素活性阻害効果

製造例番号	化学構造式	SSAO 阻害活性 (IC ₅₀) nM	
		ヒト	ラット
12		20.8	1.1
20		23.3	5.1
30		13.0	2.2
44		18.3	5.4
45		17.2	1.2
47		16.1	3.6
51		9.8	29.4
59		11.3	6.1
70		17.6	1.3

【表 2 - 2】

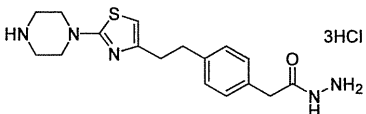
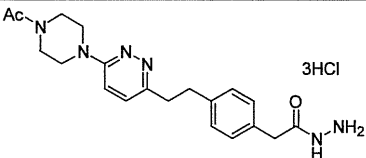
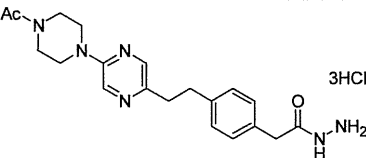
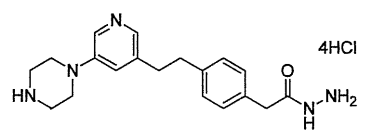
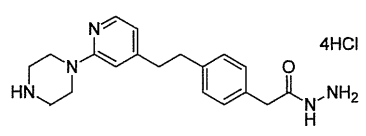
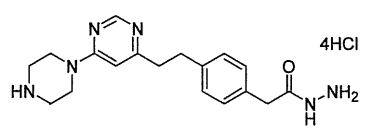
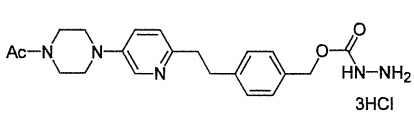
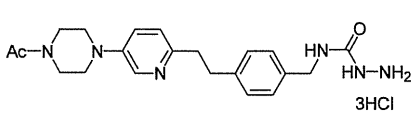
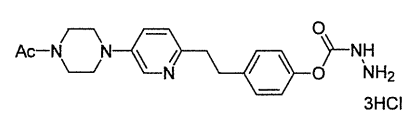
ヒト及びラット VAP-1 酵素 (SSAO) に対する酵素活性阻害効果 (続き)

製造例番号	化学構造式	SSAO 阻害活性 (IC ₅₀) nM	
		ヒト	ラット
74		12.2	4.1
83		20.4	5.8
85		15.7	1.9
86		9.8	1.0
87		3.2	1.4
88		10.2	0.9
89		15.4	0.9
90		22.1	1.4
92		20.5	0.8

【 0 4 4 7 】

【表 2 - 3】

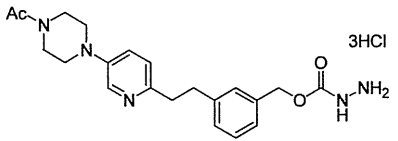
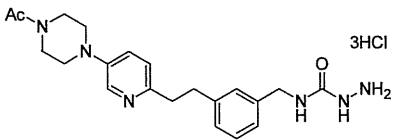
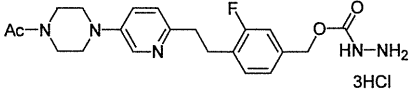
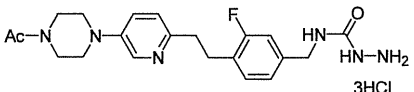
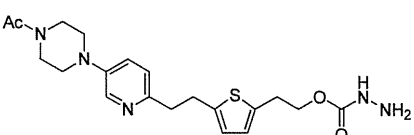
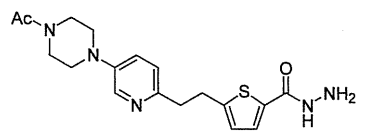
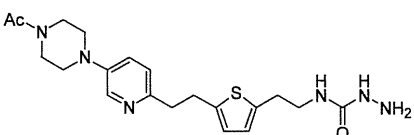
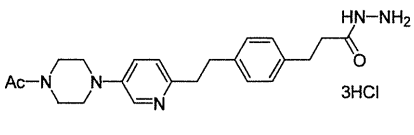
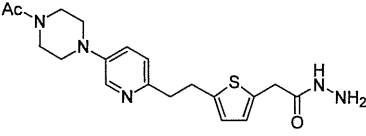
ヒト及びラット VAP-1 酵素 (SSA0) に対する酵素活性阻害効果 (続き)

製造例番号	化学構造式	SSA0 阻害活性 (IC ₅₀) nM	
		ヒト	ラット
95		6.3	3.5
99		13.5	2.5
101		3.4	2.1
102		19.4	9.4
105		7.3	7.2
106		19.0	7.5
108		0.9	0.8
109		3.7	1.4
110		3.5	1.6

【 0 4 4 8 】

【表 2 - 4】

ヒト及びラット VAP-1 酵素 (SSA0) に対する酵素活性阻害効果 (続き)

製造例番号	化学構造式	SSA0 阻害活性 (IC ₅₀) nM	
		ヒト	ヒト
111		0.5	0.4
112		0.7	0.7
113		0.9	0.7
114		2.0	1.2
115		4.0	10.1
116		9.5	9.8
117		18.7	2.7
119		4.7	8.7
120		3.7	0.6

10

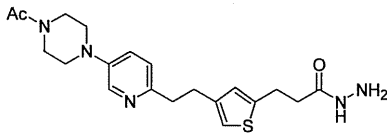
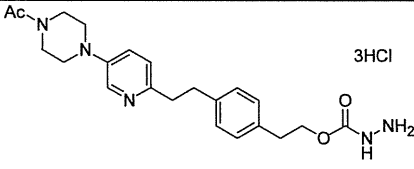
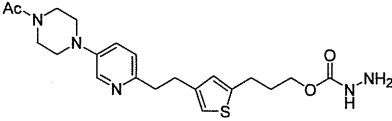
20

30

40

【表 2 - 5】

ヒト及びラット VAP-1 酵素 (SSAO) に対する酵素活性阻害効果 (続き)

製造例番号	化学構造式	SSAO 阻害活性 (IC ₅₀) nM	
		ヒト	ヒト
121		2.2	1.6
122		6.6	8.0
124		4.7	5.5

10

20

【0450】

試験例 2

ヒトモノアミノオキシダーゼ酵素 (MAO-A および MAO-B) に対する阻害効果
製造例で得られた本発明の化合物について、以下の方法で、ヒトモノアミノオキシダーゼ酵素 (MAO-A および MAO-B) に対する阻害効果を調べた。

遺伝子組み換えヒト MAO-A および MAO-B 酵素を Sigma Ltd. から購入した。ヒト MAO-A および MAO-B 活性を、MAO 検出キット (Fluoro MAO, Cell Technology Inc.) を用いて測定した。アッセイを 96 ウェルプレート中で行った。1 × 反応緩衝液 (40 μl) を各ウェルに添加し、そして 50 μl (5 mg/ml) の MAO-A または MAO-B を添加した。次いで、被験化合物溶液 (最終濃度 1 × 10⁻⁴ - 1 × 10⁻¹⁰ mol/l) (10 μl) を添加し、そして混合物を 37 °C で 20 分間インキュベートした。反応カクテル (100 μl) を添加し、そして混合物 (最終体積 200 μl) を 37 °C で 2 時間インキュベートした。その後、590 nm の蛍光を、マルチスペクトロマイクロプレートリーダー (Varioskan, Thermo Fisher Scientific K. K.) を用いて 570 nm の励起波長で検出した。結果を表 3 に示す。

30

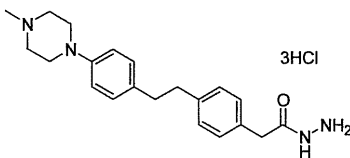
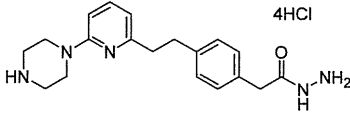
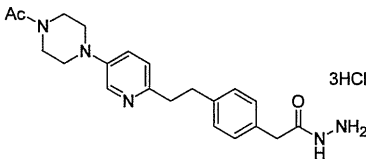
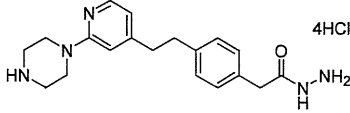
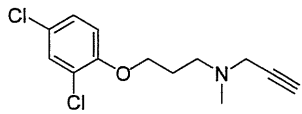
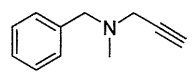
表 3 に示すように、本発明の化合物は、ヒト MAO-A および MAO-B に対して顕著な阻害作用を示さなかった。本発明の化合物は、他のモノアミノオキシダーゼに対する阻害作用を実質的に示さなかったため、本発明の化合物は、SSAO に対して選択的かつ特異的な阻害作用を示すことは明らかである。

40

【0451】

【表 3】

ヒトモノアミンオキシダーゼ (MAO-A および MAO-B) に対する阻害効果

製造例番号	化学構造式	MAO-A 阻害 IC ₅₀ (μM)	MAO-B 阻害 IC ₅₀ (μM)
35		>100	>100
51		>100	>100
87		>100	>100
105		>100	>100
クロルジリン		0.0005	データなし
パージリン		データなし	0.095

【産業上の利用可能性】

【0452】

本発明の化合物は、VAP-1 阻害活性に優れ、かつ、優れた酵素選択性を有するため医薬品として好ましくない副作用等を排除し得るので、VAP-1 阻害剤、VAP-1 関連疾患の予防または治療用医薬などとして有用である。

【0453】

本出願は、日本で出願された特願 2008-143197 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

【手続補正書】

【提出日】平成26年7月4日(2014.7.4)

10

20

30

40

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

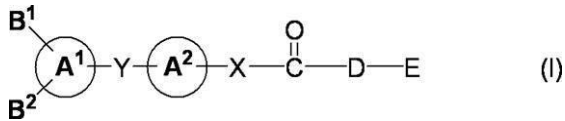
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、

A^1 は、ベンゼンまたは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チオフェン、ベンゾオキサジンおよびオキソベンゾオキサジンからなる群より選ばれる複素環；

A^2 は、置換されていても良いベンゼンまたは、置換されていても良いチオフェン（ここで、置換基は、ハロゲン、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、1～6 個の炭素原子を有するアルコキシ、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、シクロアルキル部分が 3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキルカルボニル、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有するアリールカルボニルおよびハロゲン化アルキルから選ばれる。）；

B^1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、1～6 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～6 個の炭素原子を有するアルコキシ、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、シクロアルキル部分が 3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキルカルボニル、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有するアリールカルボニル、アシルアミノ、式 $-CONR^4R^5$ で表される置換されていても良いカルバモイル（式中、 R^4 および R^5 は、同一または異なってもよく、それぞれ水素、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、シクロアルキル部分が 3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキルカルボニル、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有するアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、アラルキル、3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、スルフリル、スルフィニル、ホスホリルまたは炭素原子に加えて窒素、酸素および硫黄原子から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員の芳香族または非芳香族複素環を示す。）、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ、またはアルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニルオキシ（ただし、 A^1 がチアゾールである場合、アシルアミノではない。）；

B^2 は、水素；アシルアミノ；アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有し、アミノまたはアセチルアミノで置換されていてもよいアルキルアミノ；それぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよび 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルからなる群より選ばれる複素環基（ここで、置換基は 1～6 個の炭素原子を有するアルキル、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニルまたはヒドロキシである。）；またはアルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ、またはそれぞれ置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ピラゾリル、ピ

リジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよび 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルからなる群より選ばれる複素環基（ここで、置換基は 1～6 個の炭素原子を有するアルキル、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニルまたはヒドロキシである。）で置換されたメチル（ただし、 A^1 がチアゾールである場合、アシルアミノではない。）；

Y は、 $-(CH_2)_2-$ 、2～6 個の炭素原子を有するアルケニレン、2～6 個の炭素原子を有するアルキニレン、 $-(CH_2)_n-CO-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-O-CO-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CO-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-SO_2-NH-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_n-NH-SO_2-(CH_2)_n-$ （各式中、 n および n' は 0 から 6 の整数である。）；

X は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-(CH_2)_m-S-$ 、または $-(CH_2)_m-NR^2-$ （各式中、 m は 0 から 6 の整数、 R^2 は水素、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、またはアシルを示す。）；

D は $-NR^3-$ （式中、 R^3 は、水素、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、シクロアルキル部分が 3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキルカルボニル、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有するアリールカルボニル、またはアルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルを示す。）；および

E は式： $-NR^6R^7$ で表される置換されていてもよいアミノ（式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なってもよく、それぞれ水素、1～6 個の炭素原子を有するアルキル、アルキル部分が 1～6 個の炭素原子を有するアルキルカルボニル、シクロアルキル部分が 3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキルカルボニル、アリール部分が 6～10 個の炭素原子を有するアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール、アラルキル、3～6 個の炭素原子を有するシクロアルキル、スルフリル、スルフィニル、ホスホリルまたは炭素原子に加えて窒素、酸素および硫黄原子から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員の芳香族または非芳香族複素環を示す。）を示す。］で表される化合物、またはその医薬上許容され得る塩（ただし、2- (4- {2- [5- (4- アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジドおよびその塩を除く。）。

【請求項 2】

D が $-NR^3-$ （式中、 R^3 は、水素または 1～6 個の炭素原子を有するアルキルである。）であり、かつ E が $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なってもよく、それぞれ水素または 1～6 個の炭素原子を有するアルキルである。）である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

D が $-NR^3-$ （式中、 R^3 は、水素である。）であり、かつ E が $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 は、水素である。）である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B^2 が、水素、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、アセチルアミノ、モルホリノ、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリル、N-メチルピペラジニル、N-アセチルピペラジニル、N-アセチルピペリジニル、モルホリノメチル、ピペラジニルメチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルまたは 5-アセチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
N- {3- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、

N- {2- アセチルアミノ-5- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-3-イル} アセトアミド、
 N- {6- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、
 N- {4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -3-トリフルオロメチルフェニル} アセトアミド、
 2- {4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェノキシ} アセトアミド、
 N- {5- [2- (ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-イル} アセトアミド、
 N- {2- アセチルアミノ-5- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アセトアミド、
 {4- [2- (1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 {4- [2- (3H-イミダゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピリジン-2-イル} アセトアミド、
 {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチニル] フェノキシ} アセトアミド、
 {4- (1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル} アセトヒドラジド、
 {4- (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イルエチニル) フェニル} アセトヒドラジド、
 N- [5- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピラジン-2-イル] アセトアミド、
 N- [2- アセチルアミノ-4- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- アセチルアミノ-5- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 5- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] ピラジン-2-カルボン酸アミド、
 2- {4- [2- (2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- アセチルアミノ-4- [2- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニルアセテート、
 {4- [2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- [4- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 N- [3- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) フェニル] アセトアミド、
 {4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル) フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [(2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチニル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- [5- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 N- [6- (4- ヒドラジノカルボニルメチルフェニルエチニル) ピリジン-2-イル] アセトアミド、
 2- (4- {2- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ジエチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセト

ヒドラジド、
2- (4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒ
ドラジド、
2- {4- [2- (4-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
2- (4- {2- [3- (ジメチルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
2- {4- [2- (3-ピロリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
2- {4- [2- (4-ピペリジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
2- {4- [2- (3-ピペラジン-1-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
2- (4- {2- [3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセト
ヒドラジド、
2- {4- [2- (3-モルホリン-4-イルフェニル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
2- (4- {2- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラ
ジド、
2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル)
アセトヒドラジド、
2- (4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) ア
セトヒドラジド、
2- {4- [2- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペリジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル)
アセトヒドラジド、
2- {4- [2- (6-モルホリン-4-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジ
ド、
2- {4- [2- (2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
2- {4- [2- (2-ピペリジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル] エチル} フェニル)
アセトヒドラジド、
2- {4- [2- (2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラ
ジド、
2- (4- {2- [4-ピペラジン-1-イル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} フェニ
ル) アセトヒドラジド、
2- (4- {2- [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル]
エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
N- [4- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ
メチル) フェニル] アセトアミド、
N- [3- {2- [4- (ヒドラジノカルボニルメチル) フェニル] エチル} -2- (トリフルオロ

メチル) フェニル] アセトアミド、
 2- {4- [2- (3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [3- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [2- (1-アセチルピペリジン-4-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 N- {5- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -2-チエニル} アセトアミド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) チオフェン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} エタンスルホニルアミド、
 N- {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] -1,3-チアゾール-2-イル} メタンスルホニルアミド、
 2- [4- (2- {4- [エチル (メチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [メチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [エチル (プロピル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [4- (ジプロピルアミノ) フェニル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- [4- (2- {4- [(2-アミノエチル) (エチル) アミノ] フェニル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
 N- [2- (エチル {4- [2- (4-ヒドラジノカルボニルメチルフェニル) エチル] フェニル} アミノ) エチル] アセトアミド、
 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
 2- (4- {2- [5- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、

- 2- [4- (2- {6- [エチル (メチル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {6- [メチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- [4- (2- {6- [エチル (プロピル) アミノ] ピリジン-3-イル} エチル) フェニル] アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (ジプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (ジエチルアミノ) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -1,3-チアゾール-4-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6-ピペラジン-1-イル-3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリダジン-3-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピラジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (5-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピラジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (2-ピペラジン-1-イルピリジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (6-ピペラジン-1-イルピリミジン-4-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 2- {4- [2- (4-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-イル) エチル] フェニル} アセトヒドラジド、
- 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒドラジンカルボキシレート、
- N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、
- 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル ヒドラジンカルボキシレート、
- 3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル ヒドラジンカルボキシレート、
- N- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} ベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、
- 4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル ヒドラジンカルボキシレート、

N- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} -3-フルオロベンジル) ヒドラジンカルボキサミド、
2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、
5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-カルボヒドラジド、
N- [2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
2- (3- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) アセトヒドラジド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) プロパンヒドラジド、
2- (5- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) アセトヒドラジド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロパンヒドラジド、
2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル ヒドラジンカルボキシレート、
N- [2- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} フェニル) エチル] ヒドラジンカルボキサミド、
3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピルヒドラジンカルボキシレート、および
N- [3- (4- {2- [5- (4-アセチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル] エチル} チオフェン-2-イル) プロピル] ヒドラジンカルボキサミドから選択される、請求項1記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項6】

医薬として用いるための請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬上許容され得る塩。

【請求項7】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、医薬組成物。

【請求項8】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1阻害剤。

【請求項9】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩を活性成分として含む、VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬。

【請求項10】

前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色糠疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動

脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎および再発性アフタ口内炎）〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリプ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病（高安病）、イー ルズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、請求項9記載のVAP-1関連疾患の予防または治療用医薬。

【請求項11】

VAP-1阻害剤としての医薬を製造するための、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【請求項12】

VAP-1関連疾患の予防または治療用医薬を製造するための、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容され得る塩の使用。

【請求項13】

前記VAP-1関連疾患が、黄斑浮腫（糖尿病性および非糖尿病黄斑浮腫）、加齢黄斑変性、加齢円板状黄斑変性症、類嚢胞黄斑浮腫、眼瞼浮腫、網膜浮腫、糖尿病性網膜症、脈絡網膜症、血管新生黄斑症、血管新生緑内障、ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜血管炎、眼内炎、全眼球炎、転移性眼炎、脈絡膜炎、網膜色素上皮炎、結膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎、球後神経炎、角膜炎、眼瞼炎、滲出性網膜剥離、角膜潰瘍、結膜潰瘍、慢性貨幣状角膜炎、タイゲソン角膜炎、進行性モーレン潰瘍、細菌感染またはウイルス感染によって、および眼科手術によって起こる眼炎症性疾患、眼の物理的な損傷によって起こる眼炎症性疾患、痒み、発赤、浮腫および潰瘍を含む眼炎症性疾患によって起こる症状、紅斑、多形性滲出性紅斑、結節性紅斑、環状紅斑、浮腫性硬化症、皮膚炎（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色皰糖湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色皰糠疹）、脈管神経症性浮腫、咽頭浮腫、声門浮腫、声門下咽頭炎、気管支炎、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎及び咽頭炎または中耳炎、肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、動脈硬化、（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、結合組織の炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、

皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ)、消化管の炎症性疾患または症状〔クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症(口内炎および再発性アフタ口内炎)〕、中枢神経系の炎症性疾患または症状(多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害)、肺炎症性疾患または症状(喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患)、微小血管および大血管の疾患(動脈硬化、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害(多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害)、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加)を含む、炭水化物代謝に関連する疾患(糖尿病および糖尿病由来の合併症)、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患(動脈硬化および肥満)、血管疾患〔アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および周辺動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎(バージャー病)〕、慢性関節炎、炎症性腸疾患、SSAO媒介合併症〔糖尿病(インスリン依存性糖尿病(IDDM))および非インスリン依存性糖尿病(NIDDM))および血管合併症(心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全)〕、低酸素あるいは虚血に伴う眼疾患〔未熟児網膜症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、コーツ病、家族性滲出性硝子体網膜症、脈なし病(高安病)、イールズ病、抗リン脂質抗体症候群、白血病網膜症、血液粘稠亢進症候群、マクログロブリン血症、インターフェロン網膜症、高血圧性網膜症、放射線網膜症、角膜上皮幹細胞欠乏症〕、血管新生または白内障である、請求項12記載の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 213/74 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 295/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 295/18 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 265/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 333/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 277/20 (2006.01)
 C 0 7 D 277/52 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 237/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/10 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4965
 C 0 7 D 233/64 1 0 6
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 213/74
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 295/14 Z
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4453
 C 0 7 D 295/14 A
 A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 295/18 A
 C 0 7 D 239/42 Z
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 265/36
 A 6 1 K 31/538
 C 0 7 D 487/08
 A 6 1 K 31/407
 C 0 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 333/36
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 277/52
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 237/20
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 409/06
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 7/10
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 27/14
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 9/12

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 3
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	5/50	
C 0 7 C	243/32	(2006.01)	A 6 1 P	27/12	
			C 0 7 C	243/32	

(72)発明者 松川 達也

東京都千代田区内幸町一丁目1番7号 株式会社アールテック・ウエノ内

(72)発明者 増崎 和浩

東京都千代田区内幸町一丁目1番7号 株式会社アールテック・ウエノ内

(72)発明者 川▲崎▼ 晶子

東京都千代田区内幸町一丁目1番7号 株式会社アールテック・ウエノ内

(72)発明者 赤坂 阿希子

東京都千代田区内幸町一丁目1番7号 株式会社アールテック・ウエノ内

(72)発明者 河合 陽介

東京都千代田区内幸町一丁目1番7号 株式会社アールテック・ウエノ内

Fターム(参考) 4C023 GA07

4C050 AA03 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH01

4C055 AA01 BA02 BA50 BA53 BB02 BB08 CA02 CA03 CA34 CA53
CB02 CB17 DA01

4C056 AA02 AB01 AC03 AD03 AE02 AE03 EA01 EB01 EB03 EC01
EC02 ED03

4C063 AA01 BB01 BB02 BB03 CC22 CC62 CC92 DD10 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 BC38 BC41 BC42 BC48
BC50 BC73 BC74 CB03 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36
ZA39 ZA42 ZA44 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA60 ZA62 ZA68
ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26
ZB33 ZB35 ZC02 ZC20 ZC31 ZC33 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 HA03 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15
ZA16 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA42 ZA44 ZA45 ZA51

ZA54	ZA59	ZA60	ZA62	ZA68	ZA70	ZA75	ZA81	ZA89	ZA94
ZA96	ZB07	ZB13	ZB15	ZB26	ZB33	ZB35	ZC02	ZC20	ZC31
ZC33	ZC35								
4H006	AA01	AA03	AB20						