

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6430398号  
(P6430398)

(45) 発行日 平成30年11月28日(2018.11.28)

(24) 登録日 平成30年11月9日 (2018.11.9)

(51) Int. Cl.

F |

**COTD 207/416 (2006.01)** COTD  
**COTD 231/14 (2006.01)** COTD  
**COTD 401/06 (2006.01)** COTD  
**COTD 401/10 (2006.01)** COTD  
**COTD 401/14 (2006.01)** COTD

C 07 D 207/416 C S P  
C 07 D 231/14  
C 07 D 401/06  
C 07 D 401/10  
C 07 D 401/14

請求項の数 28 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-551223 (P2015-551223)
(86) (22) 出願日	平成26年1月8日 (2014.1.8)
(65) 公表番号	特表2016-504378 (P2016-504378A)
(43) 公表日	平成28年2月12日 (2016.2.12)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2014/050043
(87) 國際公開番号	W02014/108679
(87) 國際公開日	平成26年7月17日 (2014.7.17)
審査請求日	平成28年12月21日 (2016.12.21)
(31) 優先権主張番号	1300304.1
(32) 優先日	平成25年1月8日 (2013.1.8)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	61/750,074
(32) 優先日	平成25年1月8日 (2013.1.8)
(33) 優先権主張国	米國 (US)

(73)特許権者 515004935  
カルピスタ・ファーマシューティカルズ・  
リミテッド  
イギリス国、ポートン・ダウン・エス・ピ  
ー・4・0・ジェイ・キュー、テトリクス  
・サイエンス・パーク、ビルディング・2  
27

(74)代理人 110001173  
特許業務法人川口國際特許事務所

(72)発明者 アラン、クリスティン・エリザベス  
イギリス国、ハンプシャー・エス・オー・  
50・4・エヌ・エックス、イーストリバー  
、ボヤットウッド、エインズリー・ガーデ  
ンズ、18

最終頁に続く

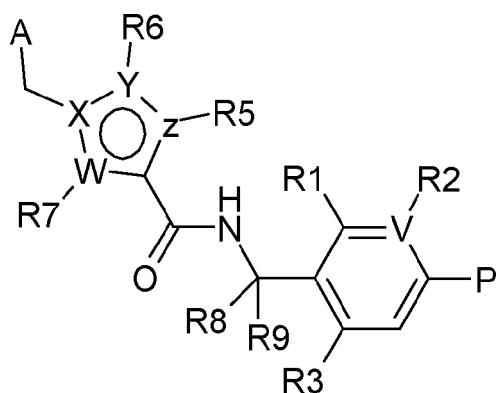
(54) 【発明の名称】ベンジルアミン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

式 (1)

【化 1 】



式 (1)

「式中、

▽は▽を含む芳香環がフェニル又はピリジンとなるようにC及びNから選択され:

R<sub>2</sub> は V が N であるときには不在であるか又は、R<sub>2</sub> は V が C であるときには H、アルキ

10

ル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択され；

R1及びR3は独立してH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択され；

W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環が5員芳香族複素環となるように独立してC、N、O及びSから選択され；

R5、R6及びR7は独立して不在であるか又は独立してH、アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択され；

Pは-C(R10)(R11)NH<sub>2</sub>であり；

R8及びR9は独立してH及びアルキルから選択され、あるいは一緒にシクロアルキル環を形成してもよく；

R10及びR11は独立してH及びアルキルから選択され、あるいは一緒にシクロアルキル環又は環状エーテルを形成してもよく；

AはN結合モルホリン、アリール、ヘテロアリールから選択され、

アルキルは炭素原子数10まで(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)の直鎖飽和炭化水素又は炭素原子数3~10(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)の分岐鎖飽和炭化水素であり、アルキルは独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、OH、CN、CF<sub>3</sub>、-COOR12、-CONR12R13、H(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>CON(R12)(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>、フルオロ及び-NR12R13から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく；

シクロアルキルは炭素原子数3~7の単環式飽和炭化水素であり、シクロアルキルはアルキル、アルコキシ及びNR12R13から選択される置換基で置換されてもよく；

環状エーテルは環員炭素の1個を酸素原子で置き換えた炭素原子数4~7の単環式飽和炭化水素であり；

アルコキシは炭素原子数1~6(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)の直鎖O結合炭化水素又は炭素原子数3~6(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)の分岐鎖O結合炭化水素であり、アルコキシは独立してアリール、OH、CN、CF<sub>3</sub>、-COOR12、-CONR12R13、フルオロ及びNR12R13から選択される1又は2個の置換基で置換されてもよく；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、-モルホリニル、-ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-ヘテロアリール、-COOR12、-CONR12R13、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-NR14R15、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されてもよく；

アリール<sup>b</sup>はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されてもよく；

ヘテロアリールは可能であれば独立してN、NR12、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されてもよく；

ヘテロアリール<sup>b</sup>は可能であれば独立してN、NR12、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-アリール、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されてもよく；

R12及びR13は独立してH及びアルキルから選択され、あるいはR12およびR13はそれらが結合している窒素と一緒にになり、飽和されてもよいし、1又は2個の二重

結合により不飽和でもよい4員、5員、6員又は7員複素環を形成し、R14とR15はそれらが結合している窒素と一緒にになり、飽和されていてもよいし、1又は2個の二重結合により不飽和でもよく、オキソ置換されていてもよい4員、5員、6員又は7員複素環を形成し；

但し、R5、R6及びR7が不在であるか又はHであるとき、

(i) R10とR11は一緒にになってシクロアルキル環又は環状エーテルを形成する；あるいは

(ii) Aはアリールであり、アリールは独立してOH、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-ヘテロアリール、-COOR12、-CONR12R13及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR14R15から選択される1、2又は3個の置換基で置換されたフェニル、ビフェニル又はナフチルであり；

アリール<sup>b</sup>はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリール<sup>b</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

ヘテロアリールは可能であれば独立してN、NR12、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、CN、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及び-NR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている；

あるいは

(iii) Aはヘテロアリールであり、ヘテロアリールは可能であれば独立してN、NR12、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COOR12及び-CONR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-ヘテロアリール、-COOR12、-CONR12R13、-COR12R13、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR14R15、CF<sub>3</sub>及び-NR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

ヘテロアリール<sup>b</sup>は可能であれば独立してN、NR12、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール、-COOR12、-CONR12R13、CF<sub>3</sub>及びNR12R13から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。】の化合物又はその互変異性体、立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む）、医薬的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

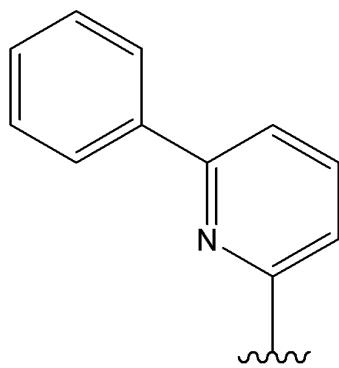
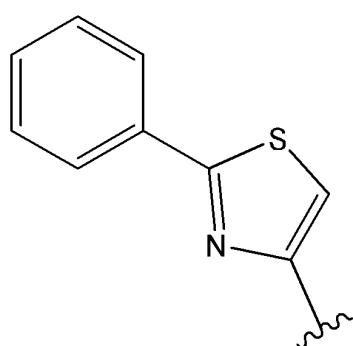
### 【請求項2】

R5、R6及びR7の少なくとも1つがアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択される請求項1に記載の化合物。

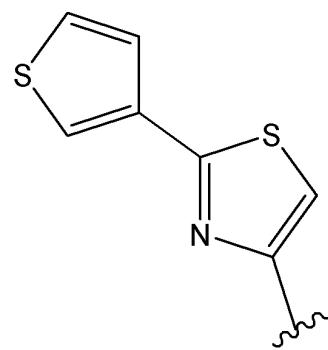
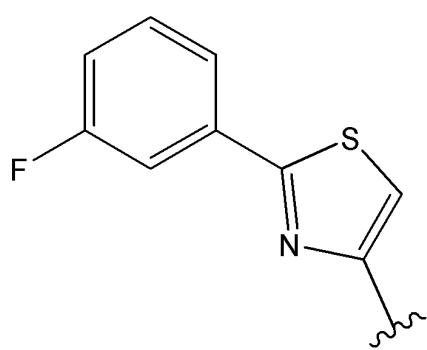
### 【請求項3】

Aが

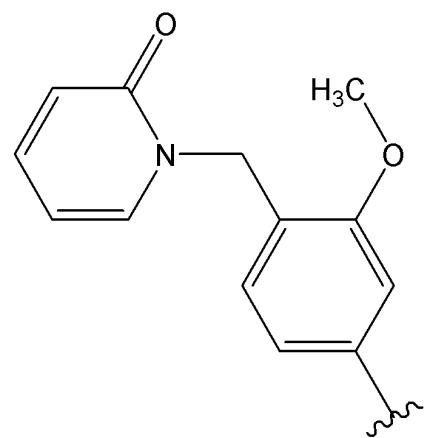
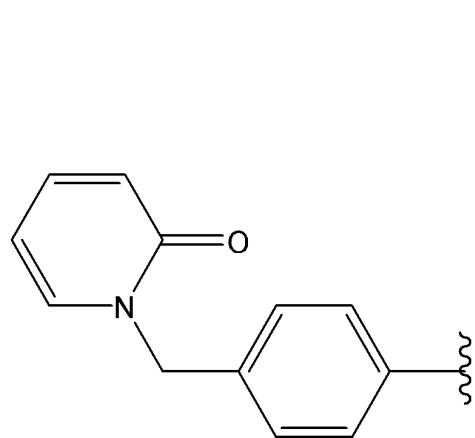
【化 2】



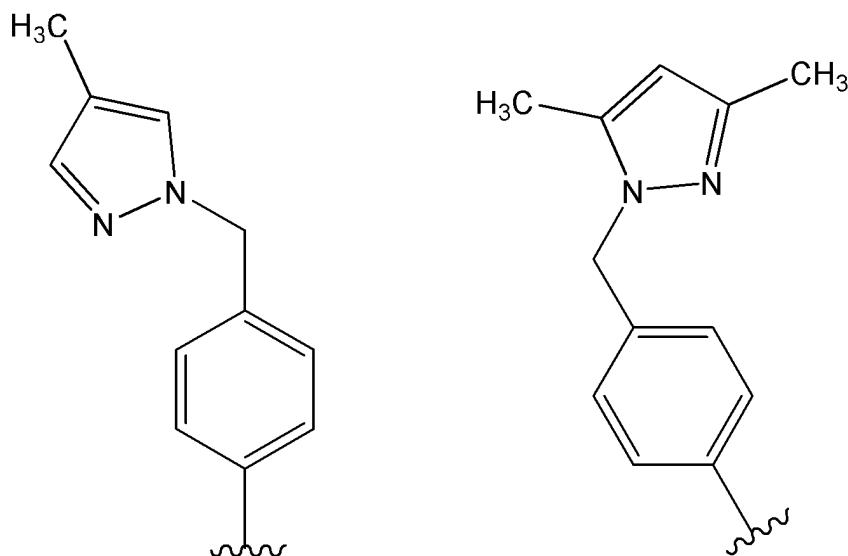
10



20

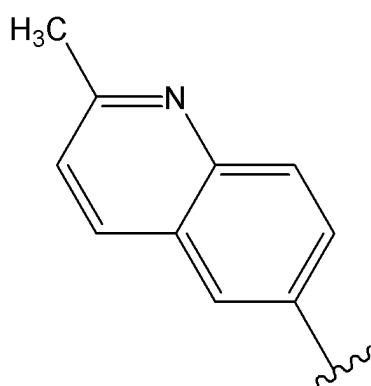


30



10

及び



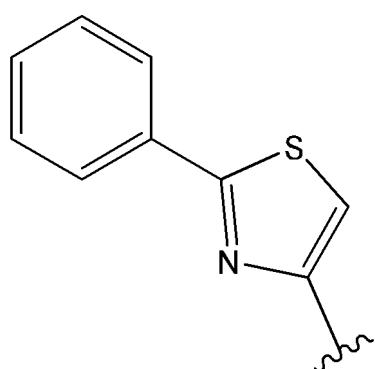
20

から選択される請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が

【化 3】



30

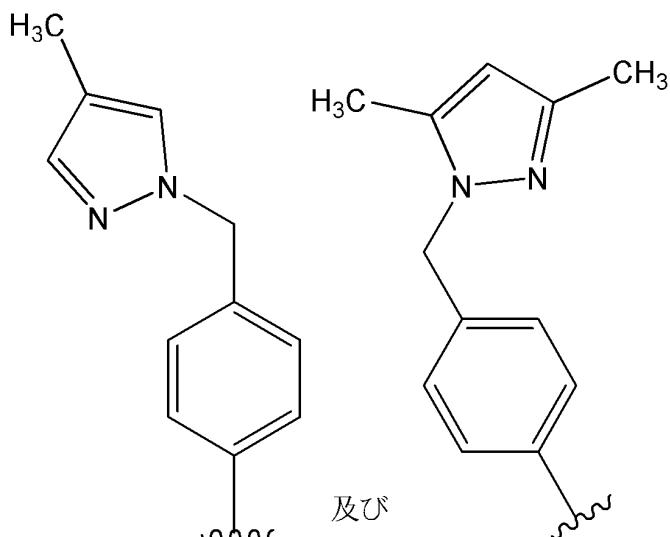
40

である請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R 5、R 6 及び R 7 が不在であるか又は H であり、A が

## 【化4】



10

から選択される請求項1に記載の化合物。

## 【請求項6】

XがNであり、W、Y及びZがCである請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項7】

R5がHであり、R6及びR7がメチルである請求項6に記載の化合物。

## 【請求項8】

X及びYがNであり、W及びZがCである請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項9】

X、Y及びZがNであり、WがCである請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項10】

R8及びR9がHである請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項11】

WがCであり；

XがNであり；

YがCであり；

ZがCであり；

R5がHであり；

R6及びR7がCH<sub>3</sub>であり；

R8及びR9がHであり；

R10及びR11が同時にHであるか又は一緒になってシクロプロパン環を形成する請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項12】

VがCである請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項13】

R1がアルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択される請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項14】

R1がアルキルである請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項15】

R3がアルキルである請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項16】

50

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(6-フェニルピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 1-[2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-チオフェン-3-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(6-アミノメチルピリジン-3-イルメチル)アミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-3-フルオロベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-フルオロベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-クロロベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-トリフルオロメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-メトキシベンジルアミド；  
 1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 1-[4-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；  
 1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド；  
 1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；  
 1-エチル-4-メチル-5-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；  
 2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - エチル - 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] 10 トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] 20 トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - エチル - 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド ;  
 1 - エチル - 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド ;  
 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 3 - フルオロベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 3 - フルオロ - 2 - メチルベンジルアミド ;  
 3 - メチル - 1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 5 - メチル - 1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;  
 1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 4 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含有する医薬組成物。

#### 【請求項 18】

10

20

30

40

50

医薬用としての請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態の治療又は予防用医薬の製造における請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、視力低下、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、糖尿病、膵炎、脳出血、腎症、心筋症、ニューロパチー、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、心肺バイパス手術中の血液凝固及び術後出血から選択される、請求項 19 に記載の使用。

10

【請求項 21】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性である請求項 19 に記載の使用。

【請求項 22】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、糖尿病黄斑浮腫である、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 23】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、遺伝性血管性浮腫である、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 24】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態の治療のための、請求項 17 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 25】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、視力低下、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、糖尿病、膵炎、脳出血、腎症、心筋症、ニューロパチー、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、心肺バイパス手術中の血液凝固及び術後出血から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性である請求項 24 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 27】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、糖尿病黄斑浮腫である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態が、遺伝性血管性浮腫である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明はベンジルアミン誘導体、前記誘導体を含有する医薬組成物、及び前記誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明のベンジルアミン誘導体は血漿カリクレインの阻害剤であり、多数の治療用途があり、特に糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性の治療に有用である。

【0003】

血漿カリクレインはキニノーゲンからキニンを生成することができるトリプシン様セリンプロテアーゼである (K. D. B h o o l a et al. , "Kallikrein - Kinin Cascade", Encyclopedia of Respirat

50

ory Medicine, p 483 - 493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p 234 - 250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; 及び D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665 - 677 参照)。これは内因系血液凝固カスケードの必須構成因子であるが、このカスケードにおけるその役割はプラジキニンの放出又は酵素分解を含まない。血漿プレカリクレインは単一の遺伝子によりコードされ、肝臓で合成される。これは不活性な血漿プレカリクレインとして肝細胞により分泌され、高分子量キニノーゲンと結合したヘテロダイマー複合体として血漿中を循環し、活性化されて活性な血漿カリクレインとなる。キニンはGタンパク質共役受容体を介して作用する炎症の強力なメディエーターであり、キニンのアンタゴニスト(例えばプラジキニンアンタゴニスト)は多数の障害の治療に利用し得る治療剤として従来から研究されている(F. Marceau and D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845 - 852)。

#### 【0004】

血漿カリクレインは多数の炎症性障害において役割を果たすと考えられている。血漿カリクレインの主要な阻害剤はセルピンC1エステラーゼ阻害剤である。C1エステラーゼ阻害剤に遺伝子欠損を示す患者は遺伝性血管性浮腫(HAE)を発症し、顔面、手、咽喉頭、胃腸管及び生殖器に断続的な腫脹を生じる。急性エピソード中に形成される水疱は高濃度の血漿カリクレインを含んでおり、高分子量キニノーゲンを分解してプラジキニンを放出させ、血管透過性を亢進させる。高分子タンパク質血漿カリクレイン阻害剤を投与すると、血管透過性の亢進の原因となるプラジキニンの放出を防ぐことによりHAEを有効に治療できることが分かっている(A. Lehmann "Ecallantide(DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p 1187 - 99)。

#### 【0005】

進行した糖尿病黄斑浮腫患者では血漿カリクレイン-キニン系が異常に上昇している。血漿カリクレインは糖尿病ラットにおいて網膜血管機能障害の一因であることが最近発表されている(A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p 1590 - 98)。更に、血漿カリクレイン阻害剤ASP-440を糖尿病ラットに投与すると、網膜血管透過性と網膜血流異常のいずれも改善された。従って、血漿カリクレイン阻害剤は糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を抑制するための治療薬として有用であると考えられる。

#### 【0006】

いずれも血漿カリクレインと関係があるとされている脳出血、腎症、心筋症及びニューロパシー等の糖尿病の他の合併症も同様に血漿カリクレイン阻害剤のターゲットであると考えられる。

#### 【0007】

10

20

30

40

50

合成低分子血漿カリクレイン阻害剤は例えばGarrettら(“Peptide and dehyde....” J. Peptide Res. 52, p62-71(1998))、T. Griesbacherら(“Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats” British Journal of Pharmacology 137, p692-700(2002))、Evans(“Selective dipeptide inhibitors of kallikrein” WO03/076458)、Szelkeら(“Kininogenase inhibitor” WO92/04371)、D. M. Evansら(Immunopharmacology, 32, p115-116(1996))、Szelkeら(“Kininogen inhibitors” WO95/07921)、Antonssonら(“New peptides derivatives” WO94/29335)、J. Cortesら(“Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors” WO2005/123680)、J. Sturzbecherら(Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34(1994))、Kettnerら(USS, 187, 157)、N. Tenoら(Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090(1993))、W. B. Youngら(“Small molecule inhibitors of plasma kallikrein” Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036(2006))、Okadaら(“Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship” Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72(2000))、Steinmetzerら(“Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use” WO08/049595)、Zhangら(“Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors” Medicinal Chemistry 2, p545-553(2006))、Sinhaら(“Inhibitors of plasma kallikrein” WO08/016883)、Shigenagaら(“Plasma Kallikrein Inhibitors” WO2011/118672)、及びKolteら(“Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor”, British Journal of Pharmacology(2011), 162(7), 1639-1649)により従来記載されている。また、Steinmetzerら(“Serine protease inhibitors” WO2012/004678)はヒトプラスミン及び血漿カリクレインの阻害剤である環化ペプチドアナログについて記載している。

#### 【0008】

現在までのところ、低分子合成血漿カリクレイン阻害剤は医療用として承認されている。公知文献に記載されている分子はKLK1、トロンビン及び他のセリンプロテアーゼ等の類縁酵素に対する選択性の不良や経口利用性の不良等の欠点がある。エカルンチドについて報告されているように、高分子タンパク質血漿カリクレイン阻害剤にはアナフィラキシー反応の危険がある。従って、血漿カリクレインを選択的に阻害し、アナフィラキシーを誘発せず、経口利用可能な化合物が依然として必要とされている。更に、公知文献における大多数の分子は高極性でイオン性のグアニジン又はアミジン官能基をもつ。このような官能基は消化管透過性に限界があり、従って、経口利用性に限界があることがよく知ら

れている。例えば、Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)によると、ベンズアミジンであるASP-440は経口利用性に劣ることが報告されている。更に、ASP-634等のプロドラッグを創薬することにより吸収を改善できることも報告されている。一方、プロドラッグには、例えば化学的安定性の不良や、不活性担体又は予想外の代謝産物による潜在的毒性等のいくつかの欠点があることもよく知られている。

#### 【0009】

グアニジン又はアミジン官能基をもたない血漿カリクレイン阻害剤についてはごく少数の報告しかない。例えば、BioCryst Pharmaceuticals Inc. はベンジルアミン誘導体であるBCX4161の発見を報告している([http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr.\\_Yarlagadda\\_S.\\_Babu\\_Ph.D.\\_Drug\\_Discovery.pdf](http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf))。その2012年第2四半期Financial Results & Corporate Updateには、ラットにおけるその経口暴露に関するデータが報告されている。ラットモデルにおける経口効力が報告されているが、100mg/kgという比較的高用量である。別の例としては、Brandlら("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020)がアミノピリジン官能基をもつ化合物について記載している。30mg/kgと100mg/kgという比較的高用量でラットモデルにおける経口効力が立証されているが、薬物動態プロファイルについては報告されていない。従って、このような化合物に十分な経口利用性又は臨床応用効果があるか否かはまだ分かっていない。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0010】

【特許文献1】国際公開第03/076458号

【特許文献2】国際公開第92/04371号

【特許文献3】国際公開第95/07921号

【特許文献4】国際公開第94/29335号

【特許文献5】国際公開第2005/123680号

【特許文献6】米国特許第5,187,157号明細書

【特許文献7】国際公開第2008/049595号

【特許文献8】国際公開第2008/016883号

【特許文献9】国際公開第2011/118672号

【特許文献10】国際公開第2012/004678号

【特許文献11】国際公開第2012/017020号

#### 【非特許文献】

#### 【0011】

【非特許文献1】K.D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493

【非特許文献2】J.W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal

10

20

30

40

50

chemistry, 7, p 234 - 250, 2009

【非特許文献3】K. D. Bholla et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1

【非特許文献4】D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665 - 677

【非特許文献5】F. Marceau and D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845 - 852 10

【非特許文献6】A. Lehmann "Ecallantide(DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiotoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187 - 99

【非特許文献7】A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p1590 - 98 20

【非特許文献8】Garrett et al. "Peptide aldehyde. . ." J. Peptide Res. 52, p62 - 71 (1998)

【非特許文献9】T. Griesbacher et al. "Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, p692 - 700 (2002)

【非特許文献10】D. M. Evans et al. Immunopharmacology, 32, p115 - 116 (1996) 30

【非特許文献11】J. Sturzbecher et al. Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929 - 34 (1994)

【非特許文献12】N. Teno et al. Chem. Pharm. Bull. 41, p1079 - 1090 (1993)

【非特許文献13】W. B. Young et al. "Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034 - 2036 (2006)

【非特許文献14】Okada et al. "Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964 - 72 (2000) 40

【非特許文献15】Zhang et al. "Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545 - 553 (2006)

【非特許文献16】Kolte et al. "Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162 (7), 1639 50

- 1 6 4 9

【非特許文献17】 Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha, "ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012 May 6th - May 9th, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240

【非特許文献18】 [http://files.shareholder.com/download/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr.\\_Yarlagadda\\_S.\\_Babu\\_Ph.D.\\_Drug\\_Discovery.pdf](http://files.shareholder.com/download/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf)

10

【非特許文献19】 BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2012年第2四半期 Financial Results & Corporate Update

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

従って、広範な障害を治療するため、特に糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を抑制するために有用な新規血漿カリクレイン阻害剤を開発することが依然として必要とされている。薬物動態プロファイルが良好であり、特に経口送達用薬剤として適切なものが好ましい化合物となろう。

20

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は血漿カリクレインの阻害剤である一連のベンジルアミン誘導体に関する。これらの化合物は血漿カリクレインに対して良好な選択性を示し、視力低下、糖尿病網膜症、黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、糖尿病、膵炎、脳出血、腎症、心筋症、ニューロパチー、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、心肺バイパス手術及び術後出血の治療に潜在的に有用である。本発明は更に前記阻害剤の医薬組成物、治療剤としての前記組成物の使用、及びこれらの組成物を用いた治療方法に関する。

30

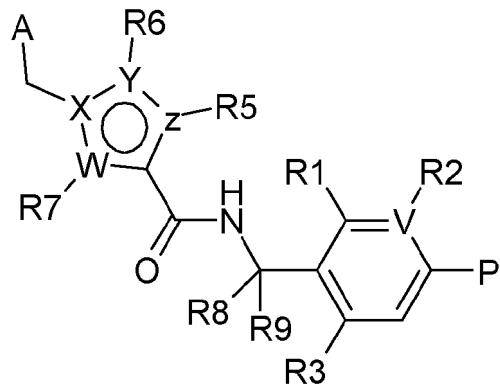
【発明を実施するための形態】

【0014】

1 態様において、本発明は式 I

【0015】

【化1】



40

式 (I)

の化合物と、その互変異性体、異性体、立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む）、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を提供し、

上記式中、

50

V は V を含む芳香環がフェニル又はピリジンとなるように C 及び N から選択され；  
R 2 は V が N であるときには不在であるか又は、存在する場合には、R 2 は H、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及び CF<sub>3</sub> から選択され；

R 1 及び R 3 は独立して H、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及び CF<sub>3</sub> から選択され；

W、X、Y 及び Z は W、X、Y 及び Z を含む環が 5 員芳香族複素環となるように独立して C、N、O 及び S から選択され；

R 5、R 6 及び R 7 は独立して不在であるか又は独立して H、アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及び CF<sub>3</sub> から選択され；

P は -C(R 10)(R 11)NH<sub>2</sub> であり；

10

R 8 及び R 9 は独立して H 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にシクロアルキル環を形成してもよく；

R 10 及び R 11 は独立して H 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にシクロアルキル環又は環状エーテルを形成してもよく；

A は N 結合モルホリン、アリール、ヘテロアリールから選択され、

アルキルは炭素原子数 10 まで (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) の直鎖飽和炭化水素又は炭素原子数 3 ~ 10 (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) の分岐鎖飽和炭化水素であり、アルキルは場合により独立して (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、OH、CN、CF<sub>3</sub>、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、H(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>CON(R<sub>12</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-、フルオロ及び -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよく；

20

シクロアルキルは炭素原子数 3 ~ 7 の単環式飽和炭化水素であり、シクロアルキルは場合によりアルキル、アルコキシ及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される置換基で置換されていてもよく；

環状エーテルは環員炭素の 1 個を酸素原子で置き換えた炭素原子数 4 ~ 7 の単環式飽和炭化水素であり；

アルコキシは炭素原子数 1 ~ 6 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) の直鎖 O 結合炭化水素又は炭素原子数 3 ~ 6 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) の分岐鎖 O 結合炭化水素であり、アルコキシは場合により独立してアリール、OH、CN、CF<sub>3</sub>、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、フルオロ及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよく；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、-モルホリニル、-ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-ヘテロアリール、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CF<sub>3</sub> 及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていてもよく；

30

アリール<sup>b</sup>はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub> 及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていてもよく；

ヘテロアリールは可能であれば独立して N、NR<sub>12</sub>、S 及び O から選択される 1、2 又は 3 個の環員を含む 5 員、6 員、9 員又は 10 員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub> 及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていてもよく；

40

ヘテロアリール<sup>b</sup>は可能であれば独立して N、NR<sub>12</sub>、S 及び O から選択される 1、2 又は 3 個の環員を含む 5 員、6 員、9 員又は 10 員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup>は場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub>-アリール、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub> 及び NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていてもよく；

50

置換されていてもよく；

R 1 2 及び R 1 3 は独立して H 及びアルキルから選択され、あるいは R 1 2 および R 1 3 はそれらが結合している窒素と一緒にになり、1 又は 2 個の二重結合で飽和されていてもよいし、不飽和でもよい 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環を形成し；

R 1 4 と R 1 5 はそれらが結合している窒素と一緒にになり、1 又は 2 個の二重結合で飽和されていてもよいし、不飽和でもよく、場合によりオキソ置換されていてもよい 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環を形成し；

但し、R 5、R 6 及び R 7 が不在であるか又は H であるとき、

R 1 0 と R 1 1 は一緒にになってシクロアルキル環又は環状エーテルを形成する；

あるいは

A はアリールであり、アリールは独立して O H、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、- O - アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - ヘテロアリール、- COOR<sub>1 2</sub>、- CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> 及び - (C H<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - NR<sub>1 4</sub>R<sub>1 5</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されたフェニル、ビフェニル又はナフチルであり；アリール<sup>b</sup> はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリール<sup>b</sup> は独立してアルキル、アルコキシ、O H、ハロ、C N、モルホリニル、ピペリジニル、- COOR<sub>1 2</sub>、- CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub>、C F<sub>3</sub> 及び NR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

ヘテロアリールは可能であれば独立して N、NR<sub>1 2</sub>、S 及び O から選択される 1、2 又は 3 個の環員を含む 5 員、6 員、9 員又は 10 員单環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、C N、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、- COOR<sub>1 2</sub>、- CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub>、C F<sub>3</sub> 及び - NR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている；

A はヘテロアリールであり、ヘテロアリールは可能であれば独立して N、NR<sub>1 2</sub>、S 及び O から選択される 1、2 又は 3 個の環員を含む 5 員、6 員、9 員又は 10 員单環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアリール、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、- COOR<sub>1 2</sub> 及び - CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは独立してアルキル、アルコキシ、O H、ハロ、C N、モルホリニル、ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、- O - アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - ヘテロアリール、- COOR<sub>1 2</sub>、- CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub>、- COR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - NR<sub>1 4</sub>R<sub>1 5</sub>、C F<sub>3</sub> 及び - NR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

ヘテロアリール<sup>b</sup> は可能であれば独立して N、NR<sub>1 2</sub>、S 及び O から選択される 1、2 又は 3 個の環員を含む 5 員、6 員、9 員又は 10 員单環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup> は独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、C N、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - アリール、- COOR<sub>1 2</sub>、- CONR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub>、C F<sub>3</sub> 及び NR<sub>1 2</sub>R<sub>1 3</sub> から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

#### 【0016】

別の態様において、本発明は本願に記載する式(I)の化合物のプロドラッグ又はその医薬的に許容可能な塩を提供する。

#### 【0017】

更に別の態様において、本発明は本願に記載する式(I)の化合物の N - オキシド、又はそのプロドラッグもしくは医薬的に許容可能な塩を提供する。

#### 【0018】

当然のことながら、本発明の所定の化合物は溶媒和物(例えば水和物)及び非溶媒和物として存在し得る。当然のことながら、本発明はこのような全ての溶媒和物を包含する。

#### 【0019】

10

20

30

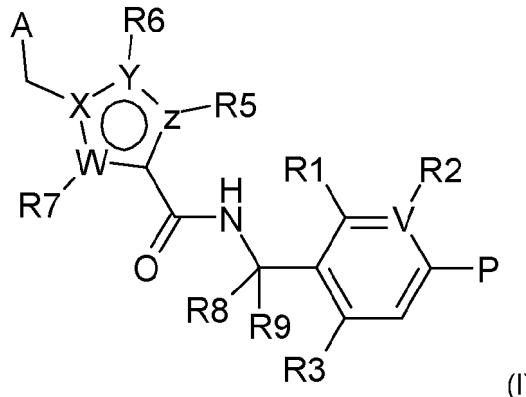
40

50

1 態様において、本発明は式 (I) :

【0020】

【化2】



(式中、A、W、X、Y、Z、V、P、R1、R2、R3、R5、R6、R7、R8及びR9は上記と同義であり、

但し、R5、R6及びR7の少なくとも1つは存在していなければならず、独立してアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択される。)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0021】

1 態様において、本発明は、

R1がH、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>又はCH<sub>3</sub>であり；

VがCであるならばR2はH又はFであり、あるいはVがNであるならばR2は不在であり；

R3がH又はCH<sub>3</sub>である

式(I)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0022】

別の態様において、本発明は、

WがCであり；

XがNであり；

YがCであり；

ZがCであり；

R5がHであり；

R6及びR7がCH<sub>3</sub>であり；

R8及びR9がHであり；

R10及びR11が同時にHであるか又は一緒になってシクロプロパン環を形成する

式(I)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0023】

別の態様において、本発明は、

WがCであり；

XがNであり；

YがCであり；

ZがCであり；

R5がHであり；

10

20

30

40

50

R 6 及び R 7 が  $\text{CH}_3$  であり；

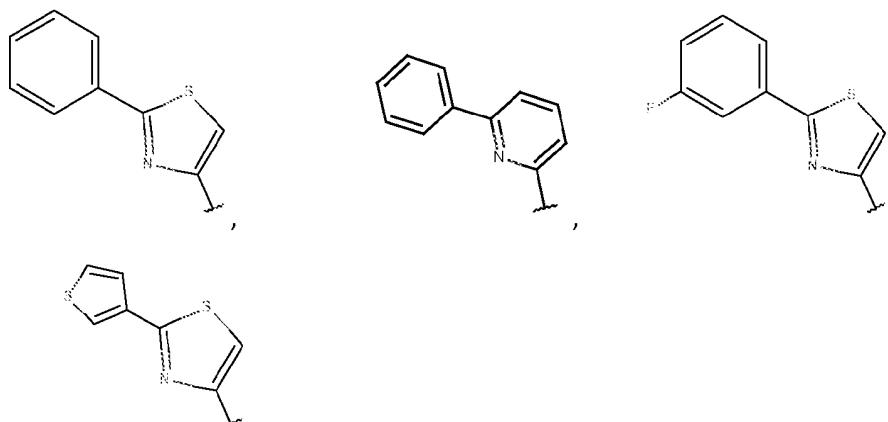
R 8 及び R 9 が同時に H であり；

R 10 及び R 11 が同時に H であるか又は一緒にシクロプロパン環を形成し；

A が

【0024】

【化3】



および

から選択される

式(I)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0025】

別の態様において、本発明は、

R 1 が H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 又は CH<sub>3</sub> であり；

V が C であるならば R 2 は H 又は F であり、あるいは V が N であるならば R 2 は不在であり；

R 3 が H 又は CH<sub>3</sub> であり；

W が C であり；

X が N であり；

Y が C であり；

Z が C であり；

R 5 が H であり；

R 6 及び R 7 が CH<sub>3</sub> であり；

R 8 及び R 9 が同時に H であり；

R 10 及び R 11 が同時に H であるか又は一緒にシクロプロパン環を形成し；

A が

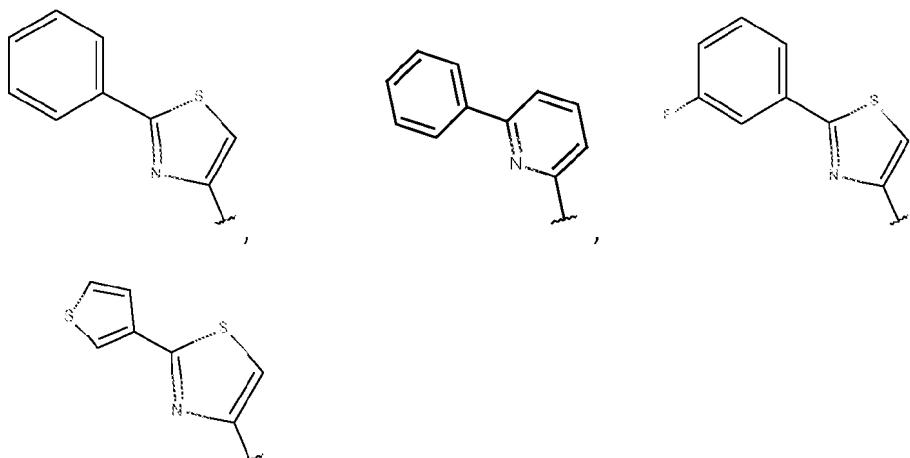
【0026】

10

20

30

## 【化4】



および

から選択される

式(I)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

## 【0027】

別の態様において、本発明は、

VがCであり；

R1がH又はCH<sub>3</sub>であり；

R2がH又はFであり；

R3がH又はCH<sub>3</sub>であり；

W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環が5員芳香族複素環となるように独立してC及びNから選択され；

R5、R6及びR7が独立して不在であるか又は独立してH及びアルキルから選択され；

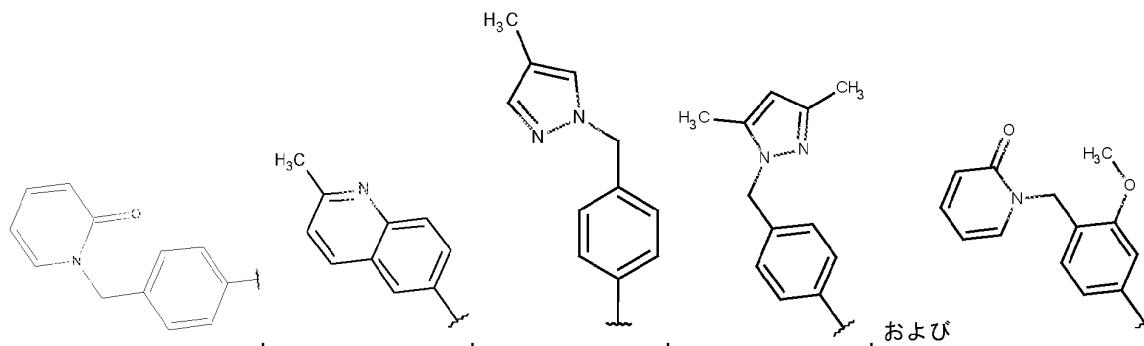
R8及びR9が同時にHであり；

R10とR11が一緒になってシクロプロパン環を形成し；

Aが

## 【0028】

## 【化5】



から選択される

式(I)の化合物のサブセットを含む。

## 【0029】

別の態様において、本発明は、

VがCであり；

R1がH又はCH<sub>3</sub>であり；

R2がHであり；

R3がH又はCH<sub>3</sub>であり；

10

20

30

40

50

W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環が5員芳香族複素環となるように独立してC及びNから選択され；

R5、R6及びR7が独立して不在であるか又は独立してH、アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択され；

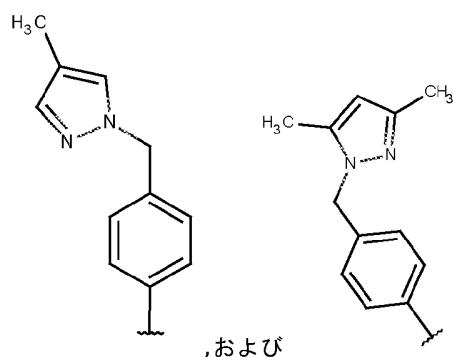
R8及びR9が同時にHであり；

R10及びR11が同時にHであるか又は一緒になってシクロプロパン環を形成し；

Aが

【0030】

【化6】



10

から選択される

20

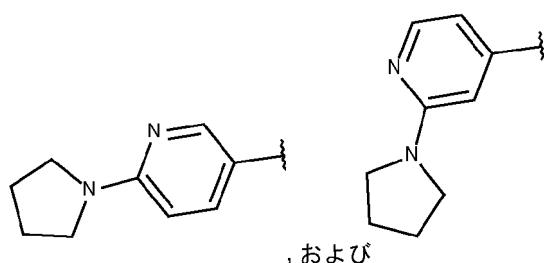
式(I)の化合物のサブセットと、その互変異性体、異性体、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む)、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

【0031】

別の態様において、本発明は、Aが

【0032】

【化7】



30

から選択される式(I)の化合物のサブセットを含む。

【0033】

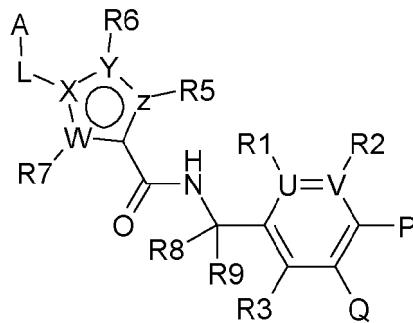
1態様において、本発明は、

式(II)：

【0034】

40

## 【化8】



10

式 (II)

の化合物と、その互変異性体、異性体、立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー並びにそのラセミ及び非ラセミ混合物を含む）、医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含み、

上記式中、

U及びVはU及びVを含む芳香環がフェニル、ピリジン又はピラジンとなるように独立してC及びNから選択され；

UがNであるとき、R1は不在であり；

VがNであるとき、R2は不在であり；

20

あるいは、存在する場合には、R1及びR2は独立してH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択され；

R3はH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択され；

W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む5員環が芳香族複素環となるように独立してC、N、O及びSから選択され；

R5、R6及びR7は独立して不在であるか又は独立してH、アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択され；

あるいは、場合により、Y及び/又はZがCであるとき、R5とR6は一緒になり、場合によりN、O又はSから選択される1又は2個の原子を含み、W、X、Y及びZを含む5員複素芳香環と縮合した芳香環を形成してもよく、得られる芳香族縮合二環系は場合によりアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、-COOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、CF<sub>3</sub>及びNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>から選択される置換基でモノ、ジ又はトリ置換されていてもよく；

30

P及びQは独立してH又は-C(R<sub>1</sub>0)(R<sub>1</sub>1)NH<sub>2</sub>であり；

R8及びR9は独立してH及びアルキルから選択され、あるいは一緒になってシクロアルキル環を形成してもよく；

R10及びR11は独立してH及びアルキルから選択され、あるいは一緒になってシクロアルキル環又は環状エーテルを形成してもよく；

Lは共有結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CONH-、-CO-及び-SO<sub>2</sub>-から選択されるリンカ一であり；

40

AはN結合モルホリン、アリール及びヘテロアリールから選択され；

アルキルは炭素原子数10まで(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)の直鎖飽和炭化水素又は炭素原子数3~10(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)の分岐鎖飽和炭化水素であり、アルキルは場合により独立して(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、OH、CN、CF<sub>3</sub>、-COOR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、H(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-<sub>3</sub>CON(R<sub>1</sub>2)(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-、フルオロ及び-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>3から選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

シクロアルキルは炭素原子数3~7の単環式飽和炭化水素であり、シクロアルキルは場合によりアルキル、アルコキシ及びNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>1</sub>3から選択される置換基で置換されていて

50

もよく；

環状エーテルは環員炭素の1個を酸素原子で置き換えた炭素原子数4～7の単環式飽和炭化水素であり；

アルコキシは炭素原子数1～6( $C_1$ ～ $C_6$ )の直鎖O結合炭化水素又は炭素原子数3～6( $C_3$ ～ $C_6$ )の分岐鎖O結合炭化水素であり、アルコキシは場合により独立してアリール、OH、CN、 $CF_3$ 、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、フルオロ及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、-モルホリニル、-ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-ヘテロアリール、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、-COR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、 $CF_3$ 及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；

アリール<sup>b</sup>はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、 $CF_3$ 及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；

ヘテロアリールは可能であれば独立してN、NR<sub>12</sub>、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、 $CF_3$ 及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；

ヘテロアリール<sup>b</sup>は可能であれば独立してN、NR<sub>12</sub>、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup>は場合により独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-アリール、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、 $CF_3$ 及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；

R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は独立してH及びアルキルから選択され；

R<sub>14</sub>とR<sub>15</sub>はそれらが結合している窒素と一緒にになり、1又は2個の二重結合で飽和されていてもよいし、不飽和でもよく、場合によりオキソ置換されていてもよい4員、5員、6員又は7員複素環を形成し；

但し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>が不在であるか又はHであるとき、

R<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>は一緒にになってシクロアルキル環又は環状エーテルを形成する；

あるいは

Aはアリールであり、アリールは独立してOH、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、-O-アリール<sup>b</sup>、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-アリール<sup>b</sup>、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-ヘテロアリール、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>及び-( $CH_2$ )<sub>3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されたフェニル、ビフェニル又はナフチルであり；

アリール<sup>b</sup>はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリール<sup>b</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、 $CF_3$ 及びNR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

ヘテロアリールは可能であれば独立してN、NR<sub>12</sub>、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、CN、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、-( $CH_2$ )<sub>1～3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、-COOR<sub>12</sub>、-CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、 $CF_3$ 及び-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている；

10

20

30

40

50

あるいは

Aはヘテロアリールであり、ヘテロアリールは可能であれば独立してN、N R 1 2、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリールは独立してアリール、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール、ヘテロアリール<sup>b</sup>、- COOR 1 2及び- CONR 1 2 R 1 3から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

アリールはフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、アリールは独立してアルキル、アルコキシ、O H、ハロ、C N、モルホリニル、ピペリジニル、ヘテロアリール、アリール<sup>b</sup>、- O -アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール<sup>b</sup>、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-ヘテロアリール、- COOR 1 2、- CONR 1 2 R 1 3、- COR 1 2 R 1 3、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR 1 4 R 1 5、C F<sub>3</sub>及び- NR 1 2 R 1 3から選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

ヘテロアリール<sup>b</sup>は可能であれば独立してN、N R 1 2、S及びOから選択される1、2又は3個の環員を含む5員、6員、9員又は10員単環式又は二環式芳香環であり、ヘテロアリール<sup>b</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、ハロ、C N、モルホリニル、ピペリジニル、アリール、- (C H<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-アリール、- COOR 1 2、- CONR 1 2 R 1 3、C F<sub>3</sub>及びNR 1 2 R 1 3から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

【0035】

本発明は更に以下の態様とその組合せも含む。

【0036】

VはVを含む芳香環がフェニル又はピリジンとなるようにC及びNから選択される。

【0037】

1実施形態において、VはVを含む芳香環がピリジンとなるようにNである。

【0038】

1実施形態において、VはVを含む芳香環がフェニルとなるようにCである。

【0039】

好みしい1実施形態において、UはCである。

【0040】

VがNであるとき、R 2は不在である。

【0041】

R 1及び存在する場合のR 2は独立してH、アルキル、アルコキシ、C N、ハロ及びC F<sub>3</sub>から選択される。

【0042】

1実施形態において、R 1及び存在する場合のR 2は独立してH、アルキル、アルコキシ、ハロ及びC F<sub>3</sub>から選択される。

【0043】

1実施形態において、R 1及び存在する場合のR 2は独立してH、メチル、メトキシ、C 1、F及びC F<sub>3</sub>から選択される。

【0044】

1実施形態において、R 1はH、メチル、メトキシ、C 1、F及びC F<sub>3</sub>から選択される。

【0045】

1実施形態において、R 1はアルキル、アルコキシ、C N、ハロ及びC F<sub>3</sub>から選択される。

【0046】

好みしい1実施形態において、R 1はH及びメチルから選択される。

【0047】

より好みしい1実施形態において、R 1はHである。

【0048】

1実施形態において、存在する場合のR 2はH、メチル、メトキシ及びFから選択され

10

20

30

40

50

る。

【0049】

好ましい1実施形態において、存在する場合のR2はHである。

【0050】

R3はH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF<sub>3</sub>から選択される。

【0051】

1実施形態において、R3はH及びアルキルから選択される。

【0052】

好ましい1実施形態において、R3はH及びメチルから選択される。

【0053】

より好ましい1実施形態において、R3はHである。

【0054】

1実施形態において、R2が存在するとき、R1はH、メチル、メトキシ、Cl、F及びCF<sub>3</sub>から選択され、R2はHであり、R3はH及びメチルから選択される。

【0055】

1実施形態において、R2は存在し、R1、R2及びR3はHである。

【0056】

1実施形態において、R1及びR3はメチルである。

【0057】

1実施形態において、R2が存在するとき、R1及びR3はメチルであり、R2はHである。

【0058】

好ましい1実施形態において、R1はメチルである。

【0059】

W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環が5員芳香族複素環となるように独立してC、N、O及びSから選択される。

【0060】

1実施形態において、W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環が5員芳香族複素環となるように独立してC及びNから選択される。

【0061】

1実施形態において、W、X、Y及びZはW、X、Y及びZを含む環がピロール、ピラゾール、イミダゾール、1、2、3-トリアゾール及び1、2、4-トリアゾールから選択されるように独立してC及びNから選択される。

【0062】

好ましい1実施形態において、XはNである。

【0063】

1実施形態において、WはCであり、X及びYはNであり、ZはC又はNである。

【0064】

1実施形態において、X及びYはNであり、W及びZはCである。

【0065】

1実施形態において、X、Y及びZはNであり、WはCである。

【0066】

より好ましい1実施形態において、XはNであり、W、Y及びZはCである。

【0067】

R5、R6及びR7は独立して不在であるか又は独立してH、アルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール及びCF<sub>3</sub>から選択される。

【0068】

1実施形態において、R5は不在であるか又はH、アルキル、CF<sub>3</sub>及びアリールから選択される。

【0069】

10

20

30

40

50

1 実施形態において、R 5 は不在であるか又はH、メチル、C F<sub>3</sub> 及びフェニルから選択される。

## 【0070】

好ましい1 実施形態において、R 5 はHである。

## 【0071】

1 実施形態において、R 6 及びR 7 は独立して不在であるか又は独立してH、アルキル、アリール及びC F<sub>3</sub> から選択される。

## 【0072】

1 実施形態において、R 6 及びR 7 は独立して不在であるか又は独立してH、メチル、エチル、n - プロピル、フェニル及びC F<sub>3</sub> から選択される。

10

## 【0073】

好ましい1 実施形態において、R 6 及びR 7 はメチルである。

## 【0074】

1 実施形態において、X 及びY はN であり、W 及びZ はC であり、R 5 及びR 7 はH である。

## 【0075】

1 実施形態において、X、Y 及びZ はN であり、W はC であり、R 7 はH である。

## 【0076】

好ましい1 実施形態において、X はN であり、W、Y 及びZ はC であり、R 5 はH であり、R 6 及びR 7 はメチルである。

20

## 【0077】

R 14 とR 15 はそれらが結合している窒素と一緒にになり、1 又は2 個の二重結合で飽和されていてもよいし、不飽和でもよく、場合によりオキソ置換されていてもよい4 員、5 員、6 員又は7 員複素環を形成する。

## 【0078】

好ましい1 実施形態において、P は - C (R 10) (R 11) NH<sub>2</sub> であり、Q はH である。

## 【0079】

R 8 及びR 9 は独立してH 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にになってシクロアルキル環を形成してもよい。

30

## 【0080】

1 実施形態において、R 8 及びR 9 はH 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にになってシクロプロピル環を形成してもよい。

## 【0081】

1 実施形態において、R 8 及びR 9 は独立してH 及びメチルから選択され、あるいは一緒にになってシクロプロピル環を形成してもよい。

## 【0082】

好ましい1 実施形態において、R 8 及びR 9 はH である。

## 【0083】

R 10 及びR 11 は独立してH 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にになってシクロアルキル環又は環状エーテルを形成してもよい。

40

## 【0084】

1 実施形態において、R 10 及びR 11 は独立してH 及びアルキルから選択され、あるいは一緒にになってシクロプロピル環を形成してもよい。

## 【0085】

1 実施形態において、R 10 及びR 11 は独立してH 及びメチルから選択され、あるいは一緒にになってシクロプロピル環を形成してもよい。

## 【0086】

好ましい1 実施形態において、R 10 及びR 11 はH である。

## 【0087】

50

好みい1 実施形態において、Lはメチレンである。

【0088】

AはN結合モルホリン、アリール及びヘテロアリールから選択される。

【0089】

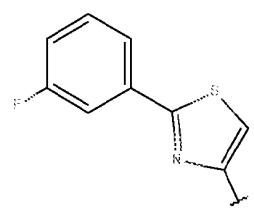
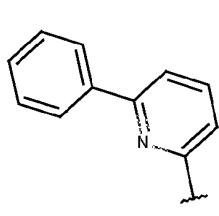
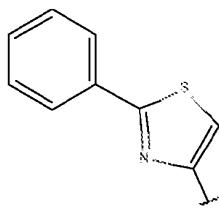
1 実施形態において、Aはアリール及びヘテロアリールから選択される。

【0090】

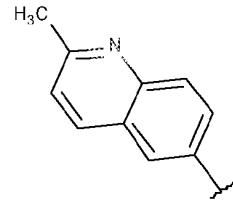
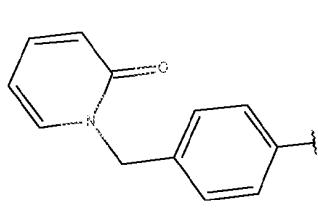
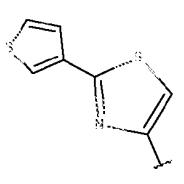
1 実施形態において、Aは

【0091】

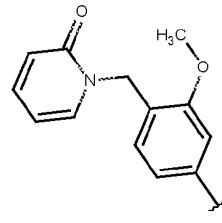
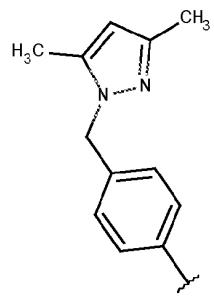
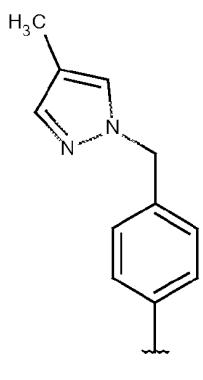
【化9】



10



20



30

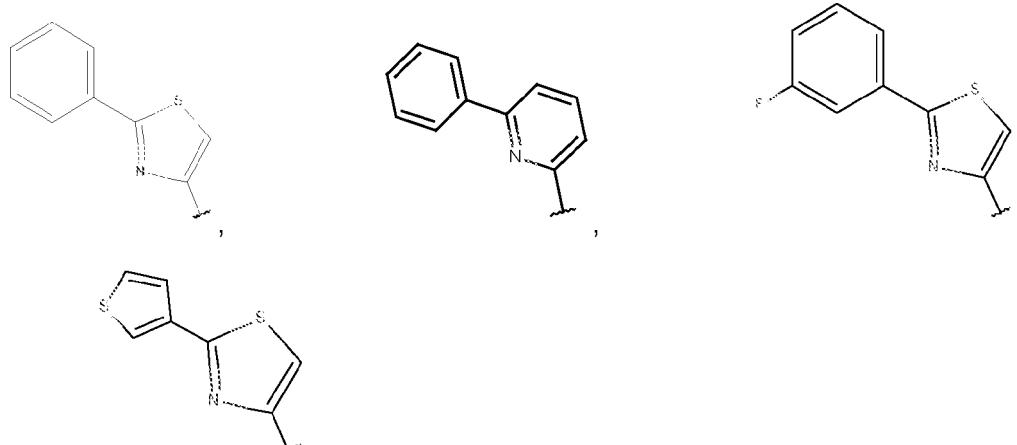
から選択される。

【0092】

1 実施形態において、Aは

【0093】

## 【化 1 0】



10

および

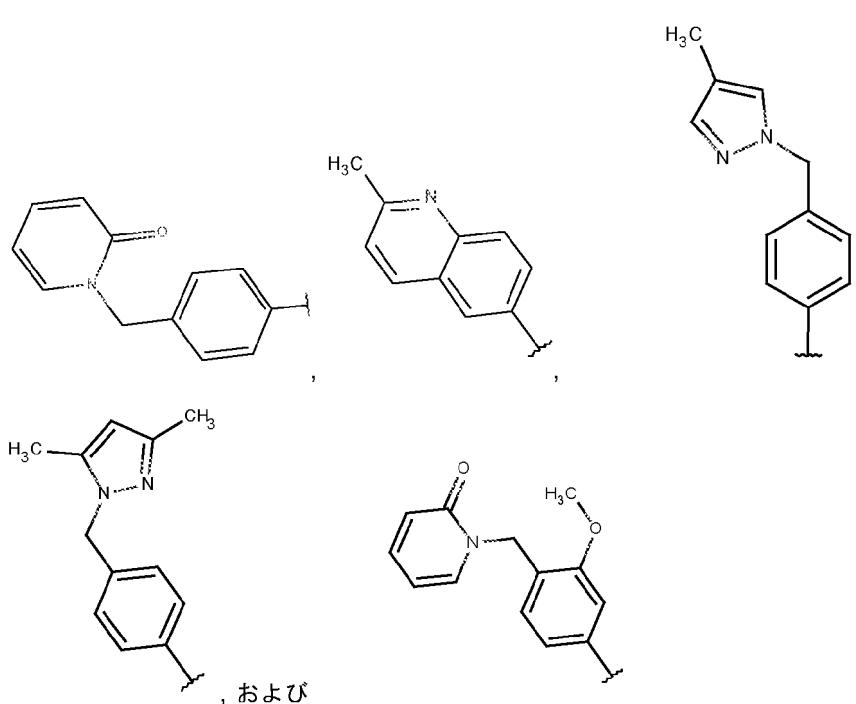
から選択される。

## 【0 0 9 4】

1 実施形態において、A は

## 【0 0 9 5】

## 【化 1 1】



20

30

から選択される。

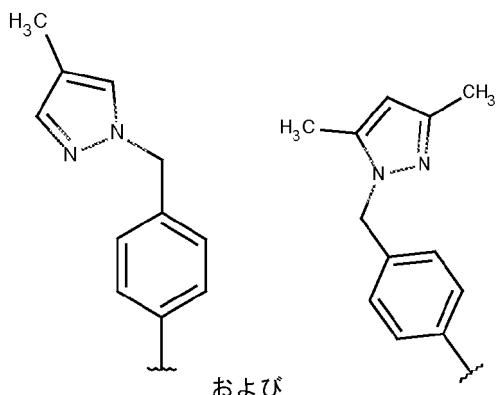
## 【0 0 9 6】

1 態様において、R 5、R 6 及び R 7 は不在であるか又は H であり、A は

## 【0 0 9 7】

40

## 【化12】



10

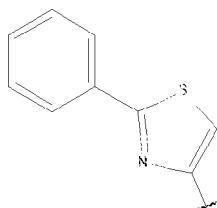
から選択される。

## 【0098】

好みしい1態様において、Aは

## 【0099】

## 【化13】



20

である。

## 【0100】

1態様において、本発明は、

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；

30

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(6-フェニルピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；

1-[2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；

40

2,5-ジメチル-1-(2-チオフェン-3-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(6-アミノメチルピリジン-3-イルメチル)アミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-3-フルオロベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-フルオロベンジルアミド；

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2-クロロベンジルアミド；

50



1 - エチル - 4 - メチル - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド ;

5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 3 - フルオロベンジルアミド ;

1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

1 - [ 4 - ( 4 - メチルピラゾール - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 3 - フルオロ - 2 - メチルベンジルアミド ;

3 - メチル - 1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

5 - メチル - 1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド ;

1 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 4 - イルメチル ) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド

から選択される化合物並びにその医薬的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む。

### 【0101】

#### 治療用途

上記のように、本発明の化合物は強力且つ選択的な血漿カリクレイン阻害剤である。このため、これらの化合物は血漿カリクレインの過活性を原因因子とする病態の治療に有用である。

### 【0102】

従って、本発明は医薬用としての式(I)の化合物を提供する。

### 【0103】

本発明は更に血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態の治療又は予防用医薬の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。

### 【0104】

本発明は更に血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態の治療又は予防用としての式(I)の化合物を提供する。

### 【0105】

本発明は更に血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態の治療方法として、前記治療を必要とする対象に治療有効量の式(I)の化合物を投与する段階を含む方法を提供する。

### 【0106】

1態様において、血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態は、視力低下、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、遺伝性血管性浮腫、糖尿病、脾炎、脳出血、腎症、心筋症、ニューロパチー、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、心肺バイパス手術及び術後出血を含めた血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は病態から選択される。

### 【0107】

好みしい1態様において、血漿カリクレイン活性が関与する前記疾患又は病態は糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性である。

### 【0108】

10

20

30

40

50

### 併用療法

本発明の化合物は他の治療剤と併用投与してもよい。適切な併用療法としては、血小板由来増殖因子 (PDGF)、内皮増殖因子 (VEGF)、インテグリン 5-1を阻害する薬剤、ステロイド類、血漿カリクレインを阻害する他の薬剤及び他の炎症阻害剤から選択される1種以上の薬剤と式(I)の化合物の併用が挙げられる。本発明の化合物と併用することができる治療剤の具体例としては、EP 2281885 A及びS. Patel著 Retina, 2009 Jun; 29 (6 Suppl) : S45-8に開示されているものが挙げられる。

#### 【0109】

併用療法を採用する場合には、本発明の化合物と前記併用剤を同一又は別々の医薬組成物に配合することができ、別々、逐次又は同時に投与することができる。

#### 【0110】

別の態様では、本発明の化合物を網膜のレーザー治療と併用して投与してもよい。糖尿病黄斑浮腫の治療には、レーザー治療と VEGF 阻害剤の硝子体内注射の併用が知られている (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". Ophthalmology. 27 April 2010)。

#### 【0111】

##### 定義

「アルキル」なる用語は飽和炭化水素残基を意味し、各々場合により上記のように置換された以下の基を含む。

- 炭素原子数 10まで (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)、又は炭素原子数 6まで (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)、又は炭素原子数 4まで (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) の直鎖基。このようなアルキル基の例としては、限定されないが、C<sub>1</sub> - メチル、C<sub>2</sub> - エチル、C<sub>3</sub> - プロピル及びC<sub>4</sub> - n - プチルが挙げられる。

- 炭素原子数 3 ~ 10 (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>)、又は炭素原子数 7まで (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)、又は炭素原子数 4まで (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) の分岐鎖基。このようなアルキル基の例としては、限定されないが、C<sub>3</sub> - イソプロピル、C<sub>4</sub> - sec - プチル、C<sub>4</sub> - イソブチル、C<sub>4</sub> - tert - プチル及びC<sub>5</sub> - ネオペンチルが挙げられる。

#### 【0112】

「アルコキシ」なる用語はO結合炭化水素残基を意味し、各々場合により上記のように置換された以下の基を含む。

- 炭素原子数 1 ~ 6 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 又は炭素原子数 1 ~ 4 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) の直鎖基。このようなアルコキシ基の例としては、限定されないが、C<sub>1</sub> - メトキシ、C<sub>2</sub> - エトキシ、C<sub>3</sub> - n - プロポキシ及びC<sub>4</sub> - n - プトキシが挙げられる。

- 炭素原子数 3 ~ 6 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) 又は炭素原子数 3 ~ 4 (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) の分岐鎖基。このようなアルコキシ基の例としては、限定されないが、C<sub>3</sub> - イソプロポキシと、C<sub>4</sub> - sec - プトキシ及びtert - プトキシが挙げられる。

#### 【0113】

特に指定しない限り、ハロは C<sub>1</sub>、F、Br 及び I から選択される。

#### 【0114】

シクロアルキルは上記の通りである。シクロアルキルは上記置換基から選択される置換基で置換されていてもよい。シクロアルキル基は炭素原子数 3 ~ 7、又は炭素原子数 3 ~ 6、又は炭素原子数 3 ~ 5、又は炭素原子数 3 ~ 4 とすることができます。適切な単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられる。

#### 【0115】

アリールは上記の通りである。通常では、アリールは場合により 1、2 又は 3 個の置換

10

20

30

40

50

基で置換されている。場合により存在する置換基は上記置換基から選択される。適切なアリール基の例としては、(各々場合により上記のように置換された)フェニルとナフチルが挙げられる。アリールはフェニル、(上記のように置換された)置換フェニル及びナフチルから選択されることが好ましい。

【0116】

ヘテロアリールは上記の通りである。適切なヘテロアリール基の例としては、(場合により上記のように置換された)チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、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、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル及びイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリールはピリジル、ベンゾチアゾール、インドール、N-メチルインドール、チアゾール、置換チアゾール、チオフェニル、フリル、ピラジン、ピラゾール、置換ピラゾール、キノロン及び置換キノロンから選択されることが好ましく、置換基は上記の通りである。

【0117】

例えば「N結合モルホリン」における「N結合」なる用語はモルホリニル基が環員窒素原子を介して分子の残余と結合していることを意味する。

【0118】

例えば「O結合炭化水素残基」における「O結合」なる用語は炭化水素残基が酸素原子を介して分子の残余と結合していることを意味する。

【0119】

-COOR12等の基において、「-」は置換基と分子の残余との結合点を示す。

【0120】

「医薬的に許容可能な塩」とは生理学的又は毒物学的に許容できる塩を意味し、適宜、医薬的に許容可能な塩基付加塩と医薬的に許容可能な酸付加塩を含む。例えば、(i)本発明の化合物が1以上の酸性基(例えばカルボキシ基)を含む場合には、形成することができる医薬的に許容可能な塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及びアンモニウム塩、又はジエチルアミン、N-メチルグルカミン、ジエタノールアミンもしくはアミノ酸(例えばリジン)等の有機アミンとの塩等が挙げられ、(ii)本発明の化合物がアミノ基等の塩基性基を含む場合には、形成することができる医薬的に許容可能な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、蔴酸塩、リン酸塩、エシル酸塩、トシリル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、フマル酸塩、馬尿酸塩、樟脑酸塩、キシナホ酸塩、p-アセトアミド安息香酸塩、ジヒドロキシ安息香酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、重硫酸塩等が挙げられる。

【0121】

例えばヘミ硫酸塩やヘミカルシウム塩等の酸及び塩基のヘミ塩を形成することもできる。

【0122】

適切な塩の詳細については、Stahl及びWermuth著“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0123】

「プロドラッグ」とは、代謝反応(例えば加水分解、還元又は酸化)により生体内で本発明の化合物に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグを形成するのに適した基はThe Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp 561-585(2003)及びF.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379に記載されている。

10

20

30

40

50

## 【0124】

本発明の化合物は非溶媒和物と溶媒和物のいずれでも存在することができる。「溶媒和物」なる用語は本願では本発明の化合物と化学量論的量の1種以上の医薬的に許容可能な溶媒分子(例えばエタノール)を含む分子複合体の意味で使用する。溶媒が水の場合には、「水和物」なる用語を採用する。

## 【0125】

限定されないが、シス体とトランス体、E体とZ体、R体、S体及びメソ体、ケト体とエノール体を含めて1種以上の幾何異性体、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び互変異性体として本発明の化合物が存在する場合には、特に指定しない限り、特定の化合物に関する記載はそのラセミ混合物及び他の混合物を含めたこのような全異性体を含む。必要に応じて、このような異性体は公知方法(例えばクロマトグラフィー技術や再結晶技術)の適用又は応用によりその混合物から分離することができる。必要に応じて、このような異性体は公知方法(例えば不斉合成)の適用又は応用により製造することができる。

10

## 【0126】

本発明の関連で本願において「治療」に関する言及は治癒処置、緩和処置及び予防処置に関する言及を含む。

## 【0127】

## 一般方法

提案される適応症の治療に最適な剤形と投与経路を選択するためには、式(I)の化合物を(pHに対する)溶解度及び溶液安定性、透過性等のそのバイオ医薬品特性について評価する必要がある。前記化合物は単独で投与してもよいし、本発明の1種以上の他の化合物と併用投与してもよいし、1種以上の他の薬剤と併用投与してもよい(又はその任意組合せとして投与してもよい)。一般に、前記化合物は1種以上の医薬的に許容可能な賦形剤と共に製剤として投与される。「賦形剤」なる用語は本願では、製剤に機能的(即ち薬剤放出速度制御)及び/又は非機能的(即ち加工助剤又は希釈剤)特性を付与し得る本発明の化合物以外の任意の成分の意味で使用する。賦形剤の選択は特定の投与方法、溶解度と安定性に及ぼす賦形剤の影響、及び剤形の種類等の因子により大きく異なる。

20

## 【0128】

医薬用の本発明の化合物は錠剤、カプセル剤又は溶液剤等の固形又は液状で投与することができる。本発明の化合物の送達に適した医薬組成物とその製造方法は当業者に容易に理解されよう。このような組成物とその製造方法は例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition(Mack Publishing Company, 1995)を参照できる。

30

## 【0129】

従って、本発明は式(I)の化合物と、医薬的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。

## 【0130】

糖尿病網膜症及び糖尿病黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性等の病態の治療用として、本発明の化合物は患者の眼球領域に注射するのに適した形態、特に硝子体内注射に適した形態で投与することができる。このような用途に適した製剤は本発明の化合物を適切な水性溶媒に溶解した滅菌溶液の形態をとると考えられる。前記組成物を主治医の監督下に患者に投与すればよい。

40

## 【0131】

本発明の化合物は血流中、皮下組織内、筋肉内、又は内臓内に直接投与してもよい。適切な非経口投与手段としては、静脈内、関節内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内及び皮下が挙げられる。適切な非経口投与器具としては、有針(マイクロニードルを含む)注射器、無針注射器及び輸液技術が挙げられる。

## 【0132】

非経口製剤は通常では水性又は油性溶液である。溶液が水性の場合には、糖類(限定さ

50

れないが、例えばブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等)、塩類、糖質類等の賦形剤と緩衝剤(好ましくはpH3~9)を使用するが、用途によっては、滅菌非水性溶液として製剤化したり、滅菌パイロジエンフリー水等の適切な溶媒と共に使用する乾燥形態として製剤化したりしたほうが適切な場合もある。

【0133】

非経口製剤はポリエステル(即ちポリ乳酸、ポリラクチド-グリコリド共重合体、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸)、ポリオルトエステル及びポリ酸無水物等の分解性ポリマーから形成されるインプラントでもよい。これらの製剤は外科的切開により皮下組織内、筋肉組織内に投与してもよいし、特定臓器内に直接投与してもよい。

【0134】

例えば凍結乾燥により無菌条件下で非経口製剤を製造するには、当業者に周知の標準製薬技術を使用して容易に実施することができる。

【0135】

非経口溶液の製造に使用される式(I)の化合物の溶解度は補助溶媒及び/又は溶解度増加剤(例えば界面活性剤、ミセル構造及びシクロデキストリン)の配合等の適切な製剤化技術の使用により増加させることができる。

【0136】

1実施形態では、本発明の化合物を経口投与することができる。経口投与は飲み込みにより化合物を胃腸管に流入させてもよいし、及び/又は口腔、経舌もしくは舌下投与により化合物を口から血流中に直接流入させてもよい。

【0137】

経口投与に適した製剤としては、固体プラグ剤、固体微粒剤、半固体及び液状製剤(多相又は分散系を含む)(例えば錠剤)；マルチ粒子、ナノ粒子、液剤、乳剤又は散剤を収容したソフト又はハードカプセル剤；ロゼンジ剤(液充填型を含む)；チュアブル剤；ゲル剤；急速分散剤形；フィルム剤；オブュール剤；スプレー剤；並びに口腔/粘膜付着性パッチ剤が挙げられる。

【0138】

経口投与に適した製剤は本発明の化合物を即放性又は徐放性送達するようにデザインしてもよく、前記化合物の治療効力を最適化するように放出プロファイルを遅延、パルス化、制御、持続、遅延と持続又は変更することができる。化合物を持続速度で送達するための手段は当分野で公知であり、その放出を制御するために前記化合物と製剤化することが可能な徐放性ポリマーが挙げられる。

【0139】

速度持続性ポリマーの例としては、拡散又は拡散とポリマークロージョンの組合せにより前記化合物を放出させるために使用することができる分解性及び非分解性ポリマーが挙げられる。速度持続性ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、ポリメタクリレート、ポリエチレンオキシド及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0140】

液状(多相及び分散系を含む)製剤としては、乳剤、溶液剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。このような製剤は(例えばゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから製造される)ソフト又はハードカプセル剤の充填剤の形態をとることができ、通常では担体(例えば水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース又は適切な油類)と、1種以上の乳化剤及び/又は懸濁剤を含む。液状製剤は例えばサシェ剤から固体製剤の再構成により調製してもよい。

【0141】

本発明の化合物はLiang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11(6), 981-986

10

20

30

40

50

に記載されているもの等の急速溶解急速崩壊性剤形で使用してもよい。

【0142】

錠剤の製剤化は H. Lieberman and L. Lachman 著 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 (Marc Dekker, New York, 1980) に記載されている。

【0143】

ヒト患者に投与する場合、本発明の化合物の1日総投与量は当然のことながら投与方法によって異なるが、通常では 0.01 mg ~ 1000 mg、又は 0.1 mg ~ 250 mg、又は 1 mg ~ 50 mg の範囲である。

【0144】

前記総投与量を一度に投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよく、医師の裁量で本願に記載する通常の範囲外でもよい。これらの投与量は体重約 60 kg ~ 70 kg の平均的なヒト対象を基準とする。体重がこの範囲外の対象（例えば小児や高齢者）の投与量は医師が容易に決定することができよう。

10

【0145】

合成方法

本発明の化合物は適切な材料を使用して以下のスキーム及び実施例の手順に従って製造することができ、後述する特定の実施例により更に具体的に説明する。更に、本願に記載する手順を利用するにより、当業者は特許請求の範囲に記載する本発明の範囲に該当する他の化合物も容易に製造することができる。なお、実施例で具体的に説明する化合物が本発明とみなされる唯一の属を構成すると解釈すべきではない。実施例は更に本発明の化合物の製造の詳細についても具体的に説明する。これらの化合物を製造するために以下の製造手順の条件及び方法の公知変形も使用できることは当業者に容易に理解されよう。

20

【0146】

本発明の化合物は上記塩等のその医薬的に許容可能な塩として単離してもよい。

【0147】

本発明の化合物の形成に至る反応に反応性官能基（例えばヒドロキシ、アミノ、チオ又はカルボキシ）が不必要に関与しないようにするために、前記化合物の製造で使用される中間体においてこのような官能基を保護することが必要な場合がある。例えば T. W. Greene and P. G. M. Wuts 著 “Protective groups in organic chemistry” John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006 に記載されているもの等の通常の保護基を使用すればよい。例えば、本願で使用するのに適した一般的なアミノ保護基は *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 基であり、ジクロロメタン等の有機溶媒中でトリフルオロ酢酸や塩化水素等の酸で処理することにより容易に除去される。あるいは、アミノ保護基は水素雰囲気下でパラジウム触媒を用いた水素化により除去可能なベンジルオキシカルボニル (Z) 基でもよいし、ジエチルアミンやビペリジン等の第2級有機アミンの有機溶媒溶液により除去可能な 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基でもよい。カルボキシル基は通常ではメチル、エチル、ベンジル又は *tert*-ブチル等のエステルとして保護され、いずれも水酸化リチウムや水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で加水分解により除去することができる。ベンジル保護基は水素雰囲気下でパラジウム触媒を用いた水素化により除去することもでき、*tert*-ブチル基はトリフルオロ酢酸により除去することもできる。あるいは、トリクロロエチルエステル保護基は酢酸中で亜鉛により除去される。本願で使用するのに適した一般的なヒドロキシ保護基はメチルエーテルであり、脱保護条件は 48% HBr 水溶液中で 1 ~ 24 時間還流するか又はジクロロメタン中でボラントリプロミドの存在下に 1 ~ 24 時間攪拌する。あるいは、ヒドロキシ基をベンジルエーテルとして保護する場合には、脱保護条件は水素雰囲気下でパラジウム触媒を用いた水素化を含む。

30

【0148】

一般式 I の化合物は従来の合成法を使用して製造することができ、限定されないが、例

40

50

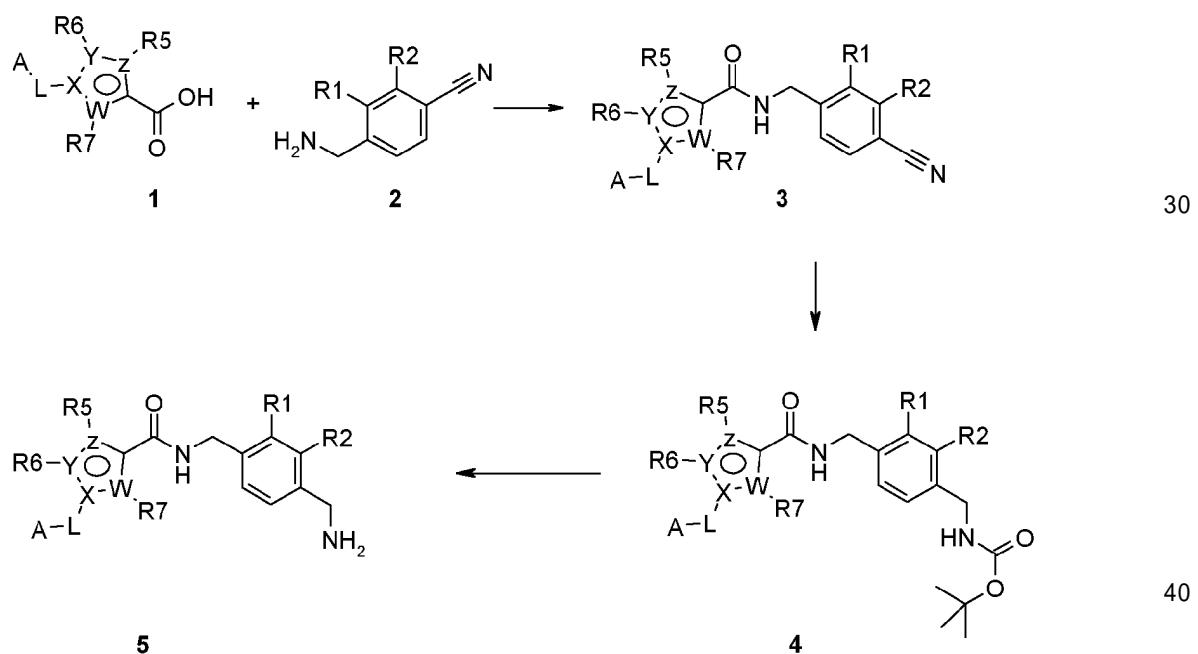
えばスキーム 1 に概要を示す経路を使用して製造することができる。典型的な第 1 工程では、有機塩基の存在下でヒドロキシベンゾトリアゾールとカルボジイミド（例えば水溶性カルボジイミド）を用いる等の標準カップリング条件を使用してアミン 2 を酸 1 とカップリングする。他の標準カップリング法としては、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート又はプロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートと、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリン等の有機塩基の共存下で酸をアミンと反応させる。あるいは、有機塩基の存在下で酸塩化物を介してアミド形成を行うことができる。このような酸塩化物は文献から周知の方法、例えば酸と塩化オキサリル又は塩化チオニルの反応により形成することができる。

## 【0149】

次にスキーム 1 に例示する経路は第 3 工程に進み、ニトリルの還元を行う。化合物 3 から化合物 5 への還元はメタノール等の適切な溶媒中で室温にて塩化コバルト又は塩化ニッケル等の適切な遷移金属の存在下に適切な水素化ホウ素塩で還元することにより 1 段階で実施し、あるいはメタノール等の適切な溶媒中で炭素担持パラジウム等の適切な触媒と塩酸等の酸の共存下に水素化によりニトリルを直接還元することにより 1 段階で実施し、アミン 5 を得ることができる。例示するスキームでは、（例えば S. Caddick et al., Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3513 に記載されているような方法を使用して）tert-ブトキシカルボニル（Boc）基で保護されたアミン 4 を単離後、従来記載されている標準手段により脱保護し、アミン 5 を得ることができる。

## 【0150】

## 【化14】



スキーム 1

## 【0151】

あるいは、一般式 I の化合物はスキーム 2 に例示する経路を使用して製造することもできる。上記のような適切なカップリング法を使用して酸 1 をアミン 6 とカップリングし、第 2 のアミノ基が tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Z）基又は 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基等の標準保護基でアミノ保護された化合物 7 を得ることができる。典型的な第 2 工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物 5 を得る。

10

20

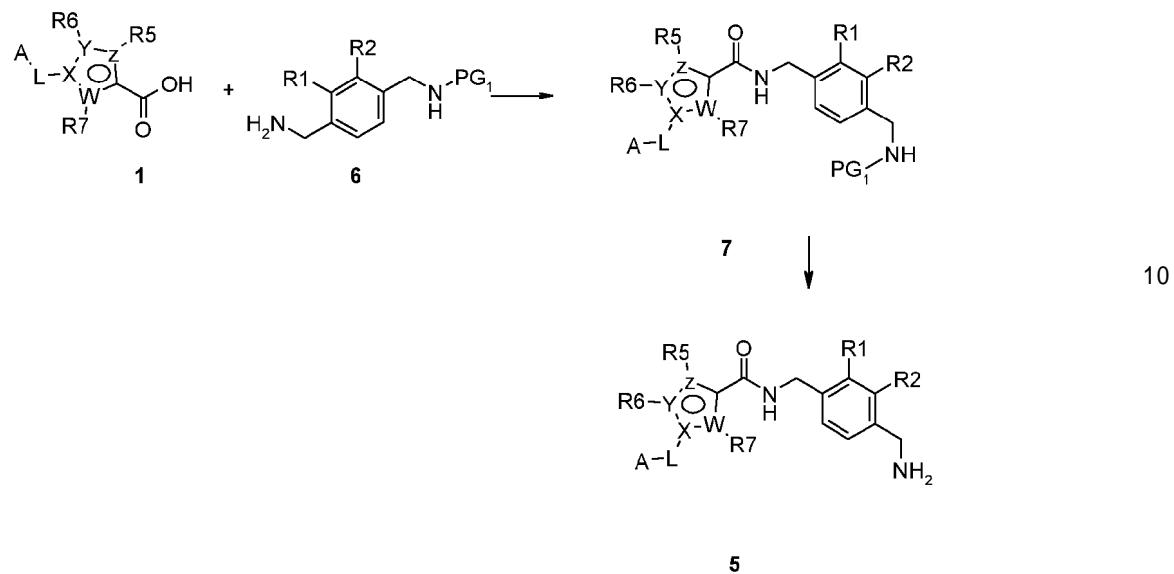
30

40

50

【 0 1 5 2 】

【化 1 5 】



## スキーム 2

【 0 1 5 3 】

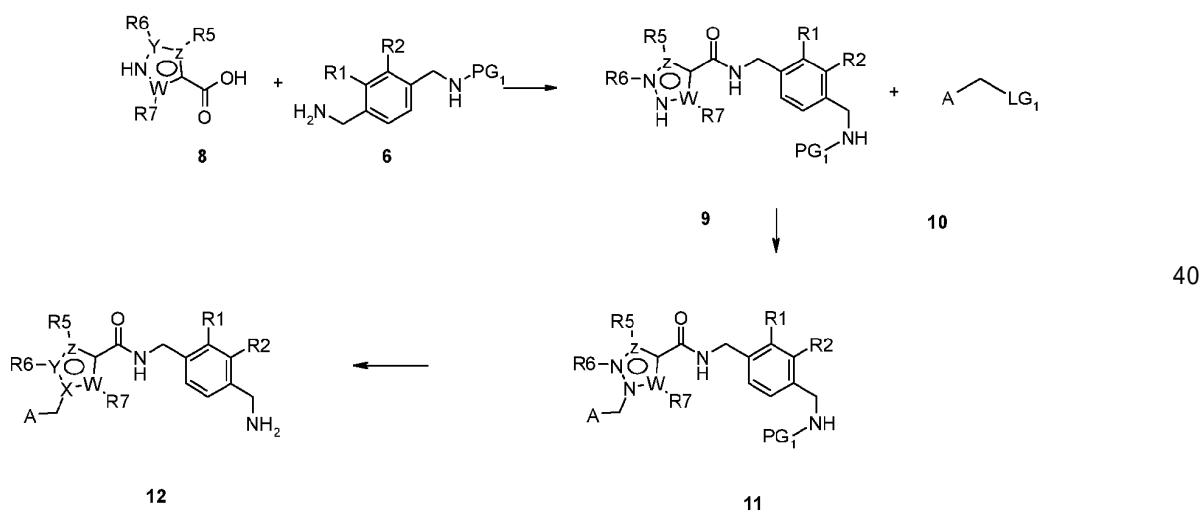
20

あるいは、一般式 I の化合物はスキーム 3 に概要を示す経路を使用して製造することができる。上記のような適切なカップリング法を使用して酸 8 をアミン 6 とカップリングし、第 2 のアミノ基が t e r t - ブチルオキシカルボニル ( B o c ) 基、ベンジルオキシカルボニル ( Z ) 基又は 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル ( F m o c ) 基等の標準保護基でアミノ保護された化合物 9 を得ることができる。典型的な第 2 工程では、複素環の窒素を化合物 10 でアルキル化し、化合物 11 を得る。アルキル化は炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム又は水素化ナトリウム等の塩基の存在下で実施することができ、その場合には脱離基はハロゲン化物又はスルホナートである。あるいは、トリフェニルホスフィンの存在下に光延条件下でアルコールを使用してアルキル化を実施してもよい。第 3 工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物 12 を得る。

30

[ 0 1 5 4 ]

### 【化 1 6】



### スキーム 3

【 0 1 5 5 】

あるいは、一般式 I の化合物はスキーム 4 に概要を示す経路を使用して製造することも

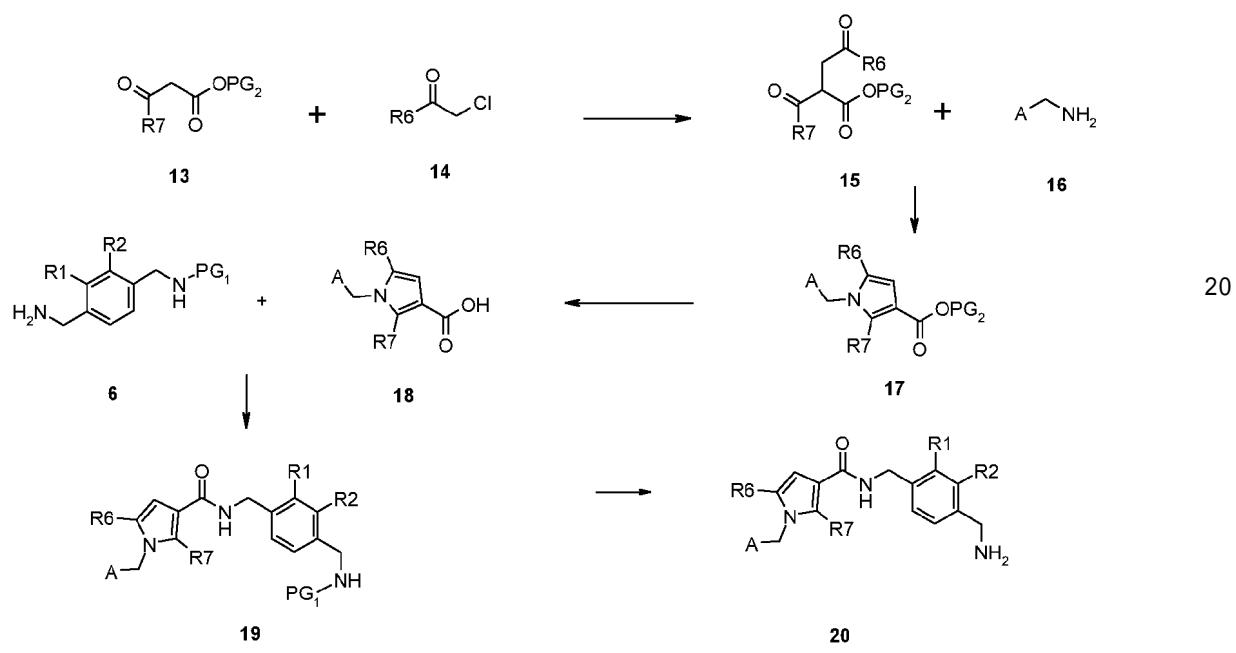
50

できる。ピロール 17 は 2 段階で形成することができ、先ず炭酸カリウム等の塩基の存在下にケト酢酸アルキル 13 のナトリウム塩をクロロケトン 14 と反応させて化合物 15 を得、典型的な第 2 工程では、限定されないが、スルホン酸誘導体（例えば *p* - トルエンスルホン酸）等の酸の存在下にアミン 16 と反応させて化合物 17 を得、続いて典型的な第 3 工程では、上記のような標準方法を使用して対応する酸 18 に加水分解する。典型的な第 4 工程では、上記のような適切なカップリング法を使用して酸 18 をアミン 6 とカップリングし、第 2 のアミノ基が *tert* - プチルオキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Z）基又は 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基等の標準保護基でアミノ保護された化合物 19 を得ることができる。典型的な最終工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物 20 を得る。

10

【 0156 】

【 化 17 】



20

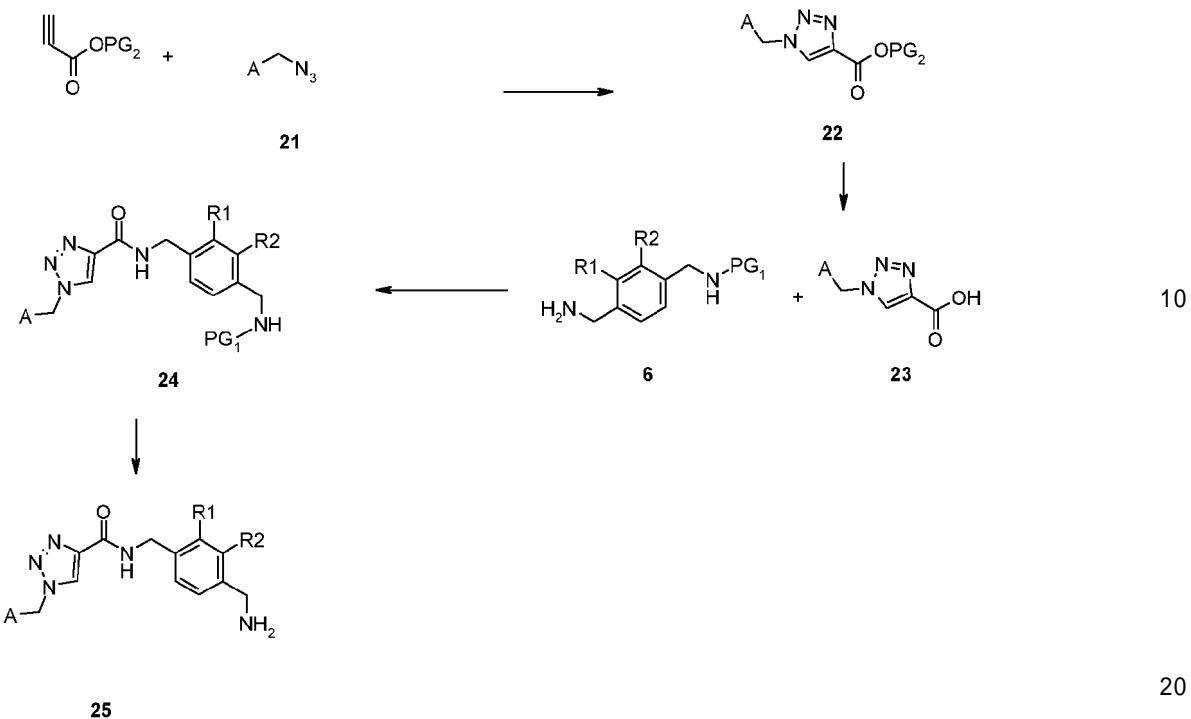
【 0157 】

あるいは、一般式 I の化合物はスキーム 5 に概要を示す経路を使用して製造することができる。トリアゾール 22 は銅塩等の触媒とアスコルビン酸誘導体を利用してアジドアルキンヒュスゲン環化付加条件下でプロピオール酸アルキルをアジド 21 と反応させることにより形成することができる。典型的な第 2 工程では、上記のような標準方法を使用してエステルを対応する酸 23 に加水分解する。典型的な第 3 工程では、上記のような適切なカップリング法を使用して酸 23 をアミン 6 とカップリングし、第 2 のアミノ基が *tert* - プチルオキシカルボニル（Boc）基、ベンジルオキシカルボニル（Z）基又は 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基等の標準保護基でアミノ保護された化合物 24 を得ることができる。典型的な最終工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物 25 を得る。

40

【 0158 】

## 【化18】



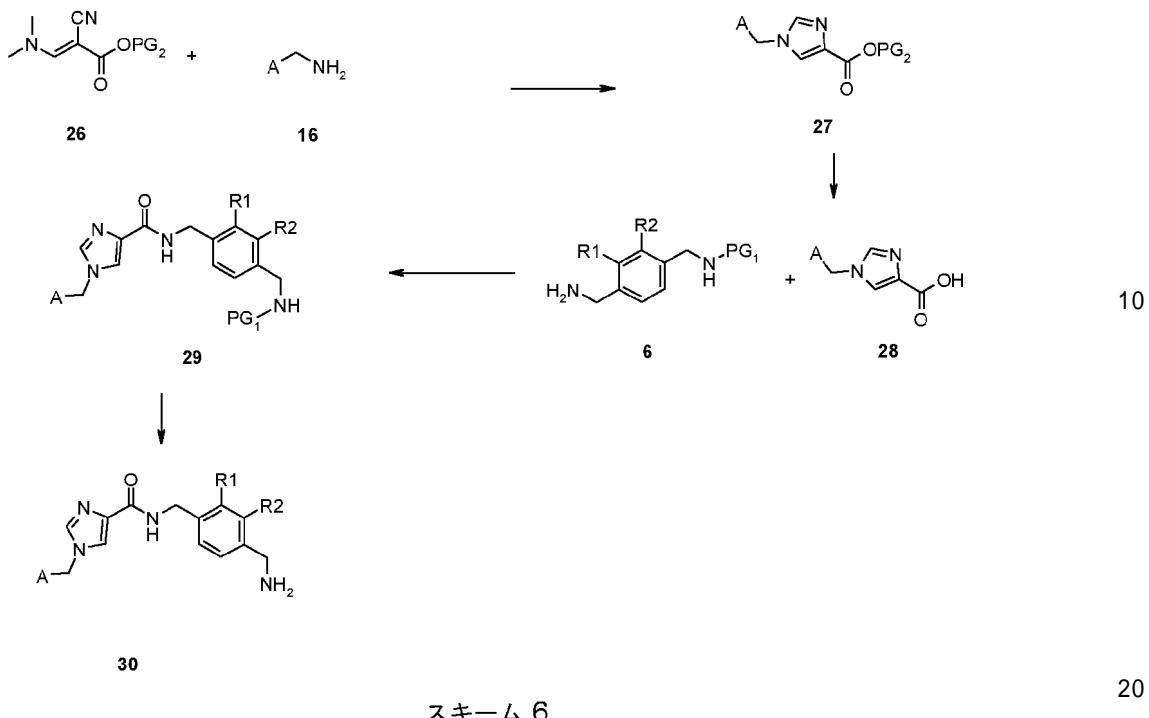
スキーム 5

## 【0159】

あるいは、一般式 I の化合物はスキーム 6 に概要を示す経路を使用して製造することができる。イミダゾール 26 は N, N - デイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等の有機塩基の存在下でアクリレート誘導体 26 をアミン 16 と反応させることにより形成することができる。典型的な第 2 工程では、上記のような標準方法を使用してエステルを対応する酸 28 に加水分解する。典型的な第 3 工程では、上記のような適切なカップリング法を使用して酸 28 をアミン 6 とカップリングし、第 2 のアミノ基が t e r t - ブチルオキシカルボニル (Boc) 基、ベンジルオキシカルボニル (Z) 基又は 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基等の標準保護基でアミノ保護された化合物 29 を得ることができる。典型的な最終工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物 30 を得る。

## 【0160】

## 【化19】



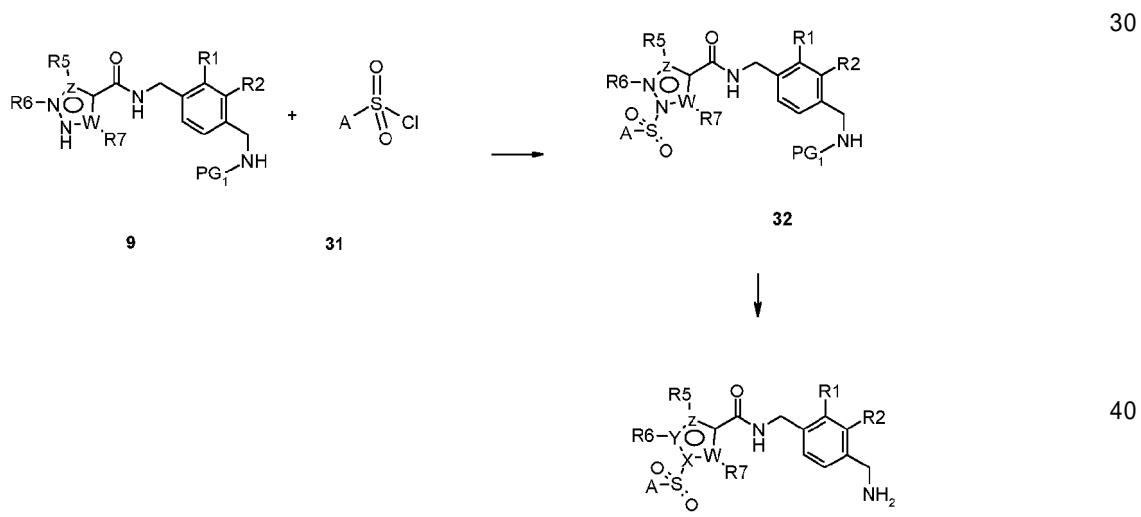
スキーム 6

## 【0161】

あるいは、一般式Iの化合物はスキーム7に概要を示す経路を使用して製造することができる。典型的な第1工程では、N,N-ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミン等の有機塩基の存在下で化合物9を塩化スルホニルホニル31と反応させることにより複素環の窒素を誘導体化し、化合物32を得る。典型的な最終工程では、上記のような標準方法を使用して保護基を除去し、化合物33を得る。

## 【0162】

## 【化20】



スキーム 7

## 【実施例】

## 【0163】

以下、非限定的な実施例により本発明を具体的に説明するが、これらの実施例では以下の略語と定義を使用する。

## 【0164】

## 【表1】

DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
EtOAc	酢酸エチル	
hrs	時間	
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析法	10
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
Min	分	
MS	質量スペクトル	
NMR	核磁気共鳴スペクトル。特に指定しない限り、NMRスペクトルは周波数400MHzで記録した。	20
石油エーテル	沸点60~80°Cの石油エーテル留分	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	

## 【0165】

特に指定しない限り、全ての反応は窒素雰囲気下で実施した。

## 【0166】

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは室温にてBruker Avance III (400MHz) 分光計で重水素化溶媒を基準にして記録した。

## 【0167】

分子イオンはChromolith Speedrod RP-18eカラム(50×4.6mm)を使用して流速1.5mL/分にて11分間で10% 90% 0.1% HCO<sub>2</sub>H / MeCN 0.1% HCO<sub>2</sub>H / H<sub>2</sub>Oの直線グラジエントを用いてLCMSを実施することにより取得した。データはThermo Finnigan Surveyor MSQエレクトロスプレーイオン化型質量分析計をThermo Finnigan Surveyor LCシステムと接続して使用することにより取得した。

## 【0168】

化学名はMDL Information Systems製ISIS Drawパッケージに同梱されたAutonomソフトウェアを使用して命名した。

## 【0169】

生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した場合、「シリカ」とは0.035~0.070mm(220~440メッシュ)のクロマトグラフィー用シリカゲル(例えばMerckシリカゲル60)を意味し、10psiまで窒素で加圧してカラム溶出を加速した。Waters 2525バイナリーグラジエントポンプシステムを代表流速20mL/minで使用して逆相分取HPLC精製を実施し、Waters 2996フォトダイオードアレイ検出器を使用して検出した。

全ての溶媒と市販試薬は入手したままの状態で使用した。

10

20

30

40

50

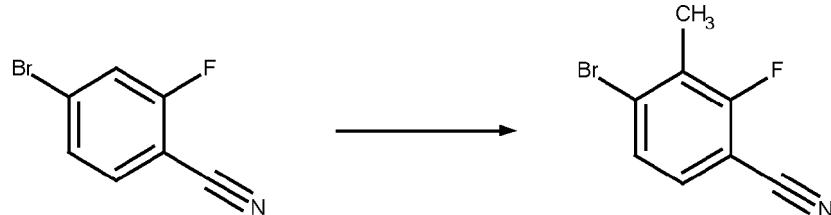
【0170】

化合物A

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンゾニトリル

【0171】

【化21】



10

【0172】

ジイソプロピルアミン (4.2 mL, 30 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液に *n*-BuLi の THF 溶液 (2.5 M, 11 mL, 27.5 mmol) を -78 ℃ にて滴下した。滴下が完了したら、反応液を 0 ℃ まで昇温し、氷塩浴中で 40 分間攪拌した。得られた溶液を -78 ℃ の 4 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (5 g, 25 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液に滴下し、混合液を 2.5 時間攪拌した。次に反応混合液を -78 ℃ まで冷却し、ヨウ化メチルを一度に加え、混合液を室温までゆっくりと昇温した。反応液を NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (40 mL) とブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。9:1 石油エーテル : 酢酸エチルを溶離液として残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - プロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンゾニトリルをオフホワイト固体として得た (2.40 g, 45% 収率)。

20

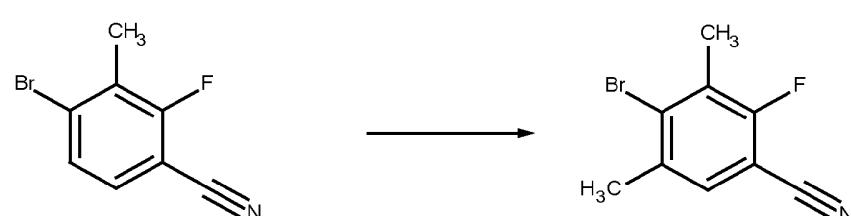
【0173】

化合物B

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル

【0174】

【化22】



30

【0175】

化合物Aの製造について記載した手順と同様の手順に従い、4 - プロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンゾニトリルを 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリルに変換し、黄緑色油状物として単離した。

40

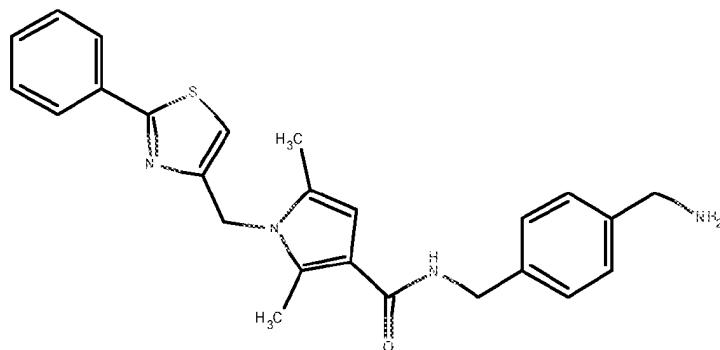
【0176】

実施例1

2, 5 - ジメチル - 1 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド

【0177】

## 【化23】



10

## 【0178】

## A. 2 - アセチル - 4 - オキソペンタン酸エチルエステル

アセト酢酸エチルナトリウム塩 (17.10 g, 112 mmol) をアセトン (500 ml) に懸濁した。炭酸カリウム (15.54 g, 112 mmol) とヨウ化カリウム (3.73 g, 22.48 mmol) を加え、得られた溶液を還流した。クロロアセトン (11.41 g, 124 mmol) を5分間かけて滴下した。滴下が完了したら、混合液を更に2時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却し、固体分を濾別し、アセトンで洗浄した。得られた濾液を蒸発させ、75%石油エーテル (60~80), 25% EtOAc を溶離液としてフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、黄色油状物を得、2 - アセチル - 4 - オキソペンタン酸エチルエステルであると同定した (10.1 g, 54.2 mmol, 48%)。

20

## 【0179】

## B. 1 - [2 - フェニル) チアゾール - 4 - イルメチル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル

2 - アセチル - 4 - オキソペンタン酸エチルエステル (1.8 g, 9.66 mmol) をトルエン (35 ml) に溶解し、2 - フェニルチアゾイル - 4 - メチルアミン (2.02 g, 10.62 mmol) とp - トルエンスルホン酸 (183 mg, 0.966 mmol) を加えた。反応混合液を4時間加熱還流後、酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml)、水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。85%石油エーテル (60~80), 15% EtOAc を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、無色油状物を得、1 - [2 - フェニル) チアゾール - 4 - イルメチル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステルであると同定した (1.26 g, 3.69 mmol, 38%)。

30

[M + H]<sup>+</sup> = 341.27。

## 【0180】

## C. 2 , 5 - ジメチル - 1 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

1 - [2 - フェニル) チアゾール - 4 - イルメチル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル (1.07 g, 3.14 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解した。水酸化ナトリウム (629 mg, 15.72 mmol) の水 (5 ml) 溶液を加えた。反応混合液を90℃に3日間加熱後、溶媒を減圧除去した。残渣を水で希釈し、1M HClでpH 1まで酸性化し、酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。抽出層を合わせて水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させ、オフホワイト固体を得、2 , 5 - ジメチル - 1 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸であると同定した (980 mg, 3.14 mmol, 100%)。

40

[M + H]<sup>+</sup> = 313.23。

## 【0181】

50

D . [ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) ベンジル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ( 1 . 6 0 g , 5 . 1 2 m m o l ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 0 m l ) と D M F ( 5 m l ) に溶解した。この溶液を 0 ℃ まで冷却した。1 - ( N - B o c - アミノメチル ) - 4 - ( アミノメチル ) ベンゼン ( 1 . 2 1 g , 5 . 1 2 m m o l ) を加えた後、H O B t ( 8 3 0 m g , 6 . 1 4 m m o l ) とトリエチルアミン ( 2 . 5 9 g , 2 5 . 6 m m o l ) を加えた。次に水溶性カルボジイミド ( 1 . 3 7 g , 4 . 3 3 m m o l ) を加えた。0 ℃ から室温になるまで 1 8 時間経過後に、反応混合液をクロロホルム ( 2 0 0 m l ) で希釈し、N a H C O <sub>3</sub> ( 1 × 5 0 m l ) 、水 ( 1 × 5 0 m l ) 、ブライン ( 1 × 5 0 m l ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させた。5 0 % 石油エーテル ( 6 0 ~ 8 0 ℃ ) , 5 0 % E t O A c を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、[ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) ベンジル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルであると同定した ( 2 . 3 0 g , 4 . 3 3 m m o l , 8 5 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 5 3 1 . 2 9 。

#### 【 0 1 8 2 】

E . 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド 20

[ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) ベンジル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 . 3 0 g , 4 . 3 3 m m o l ) をメタノール ( 4 0 m l ) に溶解し、これに 4 M H C l のジオキサン溶液 ( 1 0 m l ) を加えた。室温で 3 時間後に溶媒を減圧除去し、残渣をトルエンから共沸させた。ジクロロメタン、M e O H 及びN H <sub>3</sub> の混液で遊離塩基を遊離させた後、蒸発させた。ジクロロメタン : M e O H : N H <sub>3</sub> ( 1 0 0 : 1 0 : 1 ) を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製した。残渣に E t O A c / 石油エーテル ( 6 0 ~ 8 0 ℃ ) を加えてトリチュレーションし、オフホワイト固体を得、2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミドであると同定した ( 1 . 2 g , 2 . 7 9 m m o l , 6 4 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 1 . 2 0 。

<sup>1</sup> H N M R : ( d 6 - D M S O ) , : 2 . 2 6 ( 3 H , s ) , 2 . 5 6 ( 3 H , s ) , 3 . 3 3 ( 2 H , b r s ) , 3 . 6 8 ( 2 H , s ) , 4 . 3 3 ( 2 H , d , J = 6 . 1 H z ) , 5 . 1 7 ( 2 H , s ) , 6 . 2 9 ( 1 H , s ) , 7 . 1 9 - 7 . 2 6 ( 5 H , m ) , 7 . 4 8 ( 3 H , m ) , 7 . 9 0 - 7 . 9 2 ( 2 H , m ) , 8 . 0 5 ( 1 H , t , J = 6 . 1 H z ) 。

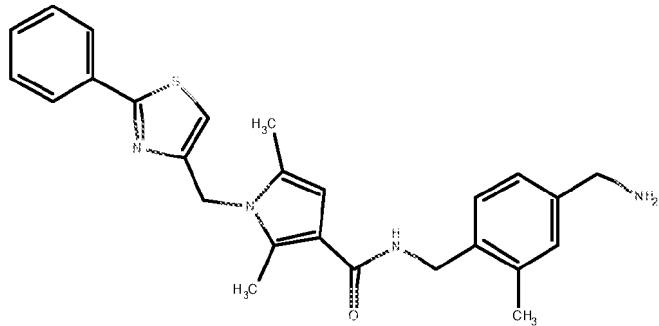
#### 【 0 1 8 3 】

実施例 2 40

2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミド

#### 【 0 1 8 4 】

## 【化24】



10

## 【0185】

A. (4-シアノ-2-メチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステル  
 4-アミノメチル-3-メチルベンゾニトリル(1.0g, 5.48mmol)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、溶液を0まで冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.56g, 12.05mmol)を加えた後、クロロギ酸ベンジル(1.12g, 6.57mmol)を加えた。0から室温になるまで3日間経過後に反応混合液をクロロホルムで希釈し、この溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>(1×30ml)、水(1×30ml)、ブライン(1×30ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧蒸発させ、茶色油状物を得、(4-シアノ-2-メチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した(1.50g, 5.35mmol, 98%)。

20

[M+H]<sup>+</sup> = 281.25。

## 【0186】

B. [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-メチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステル  
 (4-シアノ-2-メチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステル(1.5g, 5.35mmol)をメタノール(75ml)に溶解した。この溶液を0まで冷却した。塩化ニッケル(II)六水和物(127mg, 0.54mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(2.34g, 10.70mmol)を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム(1.42g, 37.56mmol)を少量ずつ加えた。反応混合液を0から室温になるまで3日間攪拌した。MeOHを蒸発により除去した。残渣をCHCl<sub>3</sub>(70ml)に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(1×30ml)、水(1×30ml)、ブライン(1×30ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧蒸発させ、黄色油状物を得た。40%石油エーテル(60~80), 60%EtOAcを溶離液としてフラッシュクロマトグラフィー(シリカ)により精製し、白色固体を得、[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-メチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した(1.11g, 2.38mmol, 54%)。

30

[M+H]<sup>+</sup> = 285.32。

## 【0187】

C. (4-アミノメチル-3-メチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステル  
 [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-メチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステル(130mg, 0.34mmol)をメタノール(40ml)に溶解した。この溶液を大気圧及び室温にて10%Pd/C(40mg)で1時間水素化後、触媒を濾別し、メタノール(30ml)で洗浄し、濾液を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、(4-アミノメチル-3-メチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステルであると同定した(80mg, 0.32mmol, 95%)。

40

## 【0188】

D. [4-(2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル]アミノ]メチル)-3-メチルベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

50

2, 5 -ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ( 1 0 0 m g , 0 . 3 2 m m o l ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m l ) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。 ( 4 - アミノメチル - 3 - メチルベンジル ) カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 8 0 m g , 0 . 3 2 m m o l ) を加えた後、 H O B t ( 5 2 m g , 0 . 3 8 m m o l ) とトリエチルアミン ( 1 6 2 m g , 1 . 6 0 m m o l ) を加えた。次に水溶性カルボジイミド ( 8 6 m g , 0 . 4 5 m m o l ) を加えた。 0 から室温になるまで 1 8 時間経過後に反応混合液をクロロホルム ( 2 0 0 m l ) で希釈し、 N a H C O <sub>3</sub> ( 1 × 5 0 m l ) 、水 ( 1 × 5 0 m l ) 、ブライン ( 1 × 5 0 m l ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させた。 5 0 % 石油エーテル ( 6 0 ~ 8 0 ) , 5 0 % E t O A c を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、 [ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) - 3 - メチルベンジル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルであると同定した ( 1 0 5 m g , 0 . 1 9 m m o l , 6 0 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 5 6 7 . 1 4 。

【 0 1 8 9 】

E . 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミド

[ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) - 3 - メチルベンジル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 0 5 m g , 0 . 9 3 m m o l ) をメタノール ( 2 0 m l ) に溶解し、これに 4 M H C l のジオキサン溶液 ( 5 m l ) を加えた。室温で 3 時間後に溶媒を減圧除去し、残渣をトルエンから共沸させた。ジクロロメタン、 M e O H 及び N H <sub>3</sub> の混液で遊離塩基を遊離させた後、蒸発させた。ジクロロメタン : M e O H : N H <sub>3</sub> ( 1 0 0 : 1 0 : 1 ) を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製した。残渣をアセトニトリルと水から凍結乾燥し、オフホワイト固体を得、 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 - メチルベンジルアミドであると同定した ( 5 8 m g , 0 . 1 3 m m o l , 6 8 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 4 4 5 . 1 7 。

<sup>1</sup> H N M R : ( d 6 - D M S O ) , : 2 . 2 6 ( 3 H , s ) , 2 . 2 7 ( 3 H , s ) , 2 . 5 5 ( 3 H , s ) , 3 . 3 2 ( 2 H , b r s ) , 3 . 6 5 ( 2 H , s ) , 4 . 3 0 ( 2 H , s ) , 5 . 1 6 ( 2 H , s ) , 6 . 3 1 ( 1 H , s ) , 7 . 0 8 - 7 . 1 3 ( 3 H , m ) , 7 . 2 7 ( 1 H , s ) , 7 . 4 8 - 7 . 5 4 ( 3 H , m ) , 7 . 8 7 - 7 . 9 2 ( 3 H , m ) 。

【 0 1 9 0 】

実施例 3

2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - アミノメチル - 2 , 6 - ジメチルベンジルアミド

【 0 1 9 1 】

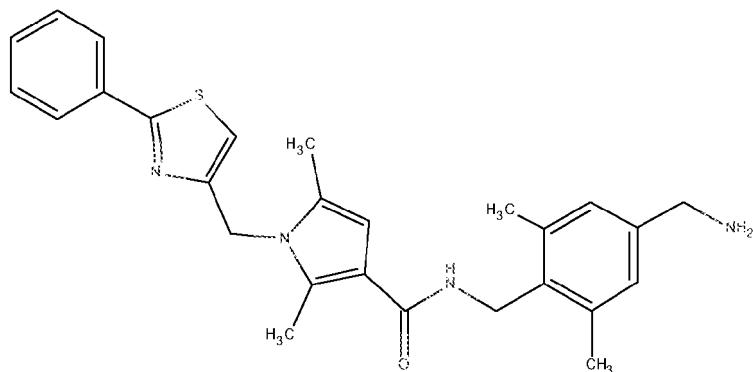
10

20

30

40

## 【化25】



10

## 【0192】

A. (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルベンゾニトリル (2.5 g , 11.9 mmol) をメタノール (150 ml) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。塩化ニッケル (II) 六水和物 (238 mg , 1.19 mmol) と二炭酸ジ - *t e r t* - ブチル (5.19 g , 23.80 mmol) を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム (3.15 g , 83.30 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合液を 0 から室温になるまで 3 日間攪拌した。MeOH を蒸発により除去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> (70 ml) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml) 、水 (1 × 30 ml) 、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させ、無色油状物を得、(4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルであると同定した (3.0 g , 9.55 mmol , 80 %)。

## 【0193】

B. (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル

(4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル (3.0 g , 9.55 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (30 ml) 溶液に脱気下に亜鉛末 (75 mg , 1.15 mmol) 、酢酸亜鉛 (210 mg , 1.15 mmol) 、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (635 mg , 1.15 mmol) 、シアノ化亜鉛 (560 mg , 4.77 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (524 mg , 0.57 mmol) を加えた。反応液を 120 に 4 時間加熱した。その後、反応混合液を室温まで冷却し、更に 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (423 mg , 0.77 mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (350 mg , 0.38 mmol) を加え、反応液を 120 に更に 28 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、セライトで濾過し、酢酸エチル (250 ml) で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml) 、水 (1 × 30 ml) 、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。

80 % 石油エーテル (60 ~ 80) , 20 % EtOAc を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、オフホワイト固体を得、(4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルであると同定した (630 mg , 2.42 mmol , 25 %)。

[M + H]<sup>+</sup> = 261.06。

## 【0194】

C. 4 - アミノメチル - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル塩酸塩

(4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルベンジル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル (630 mg , 2.42 mmol) を 4 M HCl のジオキサン溶液 (10 ml) に溶解した。室温で 1 時間後に溶媒を減圧除去し、薄茶色固体を得、4 - アミノメチル - 3 , 5 -

20

30

40

50

ジメチルベンゾニトリル塩酸塩であると同定した (470 mg, 2.39 mmol, 99%).

【0195】

D. (4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステル  
4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンゾニトリル塩酸塩 (470 mg, 2.39 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、この溶液を 0 まで冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (679 mg, 5.26 mmol) を加えた後、クロロギ酸ベンジル (489 mg, 2.87 mmol) を加えた。0 から室温になるまで 1 時間経過後に反応混合液をクロロホルムで希釈し、この溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml)、水 (1 x 30 ml)、ブライン (1 x 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させ、茶色油状物を得、(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した (700 mg, 2.38 mmol, 99%).

[M+H]<sup>+</sup> = 295.04.

【0196】

E. [4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステル

(4-シアノ-2,6-ジメチルベンジル)カルバミン酸ベンジルエステル (700 mg, 2.38 mmol) をメタノール (75 ml) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。塩化ニッケル (II) 六水和物 (57 mg, 0.24 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (1.04 g, 4.76 mmol) を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム (630 mg, 16.65 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合液を 0 から室温になるまで 3 日間攪拌した。MeOH を蒸発により除去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> (70 ml) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml)、水 (1 x 30 ml)、ブライン (1 x 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。65% 石油エーテル (60 ~ 80), 35% EtOAc を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、オフホワイト固体を得、[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した (600 mg, 1.51 mmol, 63%).

[M+H]<sup>+</sup> = 421.05 (M+Na).

【0197】

F. (4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2,6-ジメチルベンジル]カルバミン酸ベンジルエステル (600 mg, 1.51 mmol) をメタノール (60 ml) に溶解した。この溶液を大気圧及び室温にて 10% Pd/C (100 mg) で 1 時間水素化後、触媒を濾別し、メタノール (30 ml) で洗浄し、濾液を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、(4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステルであると同定した (350 mg, 1.32 mmol, 88%).

[M+H]<sup>+</sup> = 287.07 (M+Na).

【0198】

G. [4-(2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル]アミノ]メチル)-3,5-ジメチルベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (118 mg, 0.38 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。(4-(4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (100 mg, 0.38 mmol) を加えた後、HOBT (61 mg, 0.45 mmol) とトリエチルアミン (191 mg, 1.89 mmol) を加えた。次に水溶性カルボジイミド (102 mg, 0.53 mmol) を加えた。0 から室温になるまで 18 時間経過後に反応混合液をクロロホルム (20 ml) に溶解した。

10

20

30

40

50

0 ml) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (1 × 50 ml)、水 (1 × 50 ml)、ブライン (1 × 50 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。50%石油エーテル (60~80)、50% EtOAc を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、[4-({[2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル]アミノ}メチル)-3,5-ジメチルベンジル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルであると同定した (110 mg, 0.20 mmol, 52%)。[M+H]<sup>+</sup> = 567.14。

## 【0199】

H. 2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド [4-({[2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボニル]アミノ}メチル)-3,5-ジメチルベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (110 mg, 0.20 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、これに 4M HCl のジオキサン溶液 (5 ml) を加えた。室温で 3 時間後に溶媒を減圧除去し、残渣をトルエンから共沸させた。ジクロロメタン、MeOH 及び NH<sub>3</sub> の混液で遊離塩基を遊離させた後、蒸発させた。ジクロロメタン:MeOH:NH<sub>3</sub> (100:10:1) を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製した。残渣をアセトニトリルと水から凍結乾燥し、オフホワイト固体を得、2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミドであると同定した (77 mg, 0.17 mmol, 85%)。[M+H]<sup>+</sup> = 459.09。

<sup>1</sup>H NMR: (d 6 - DMSO), : 2.22 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.15 (2H, s), 5.44 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 7.00 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 5.1 Hz), 7.49-7.51 (3H, m), 7.88-7.91 (2H, m)。

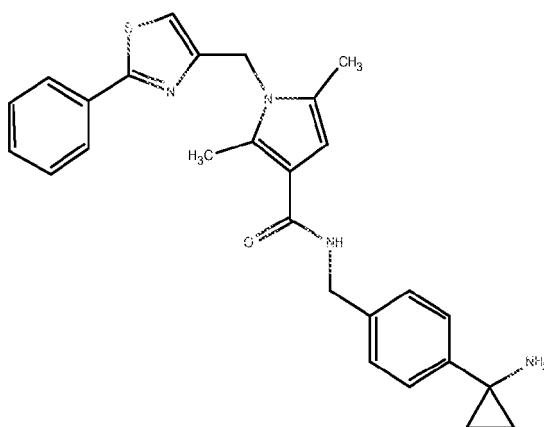
## 【0200】

## 実施例 4

2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド

## 【0201】

## 【化26】



## 【0202】

A. 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンゾニトリル  
オープン乾燥したガラス容器内で窒素雰囲気下に 1,4-ジシアノベンゼン (2.50 g, 20 mmol) の無水ジクロロメタン (80 ml) 溶液を -70 まで冷却した。チ

タンイソプロポキシド (6.1 g, 21.46 mmol) を加えた後、エチルマグネシウムプロミドの 3 M ジエチルエーテル溶液 (14.37 ml, 43 mmol) を滴下した。反応液を -70 で 10 分間攪拌後、室温まで冷却した。1 時間後に三フッ化ホウ素エーテル錯塩 (5.54 g, 39.02 mmol) を加え、反応液を室温で 18 時間攪拌した。反応液を NH<sub>4</sub>Cl でクエンチした後、1 M NaOH で pH を 9 ~ 10 に調整した。層分離し、水層をジクロロメタン (5 × 20 ml) と、次いで酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。ジクロロメタン / MeOH / NH<sub>4</sub>OH (99:1:1, 98:2:1, 97:3:1, 95:5:1) を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、黄色油状物を得、4-(1-アミノシクロプロピル)ベンゾニトリルであると同定した (1.61 g, 10 mmol, 52%)。 10

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.07 - 1.10 (2H, m), 1.21 - 1.24 (2H, m), 1.86 (2H, br, s), 7.39 (2H, dt, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.61 (2H, dt, J = 8.4, 1.9 Hz)。

#### 【0203】

B. [1-(4-シアノフェニル)シクロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステル 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンゾニトリル (1.61 g, 10.18 mmol) をジクロロメタン (250 ml) に溶解し、この溶液を 0 まで冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.89 g, 22.39 mmol) を加えた後、クロロギ酸ベンジル (2.08 g, 12.21 mmol) を加えた。0 から室温になるまで 18 時間経過後に反応混合液をクロロホルムで希釈し、この溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml)、水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。90% 石油エーテル (60 ~ 80), 10% EtOAc を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、黄色油状物を得、[1-(4-シアノフェニル)シクロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した (1.33 g, 4.55 mmol, 45%)。 20

[M + H]<sup>+</sup> = 293.04。

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.24 (6H, t, J = 7.2 Hz), 3.02 (4H, q, J = 7.2 Hz), 4.70 (2H, s), 7.34 - 7.37 (5H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.6 Hz)。 30

#### 【0204】

C. {1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]シクロプロピル}カルバミン酸ベンジルエステル [1-(4-シアノフェニル)シクロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステル (1.33 g, 4.55 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。塩化ニッケル (II) 六水和物 (108 mg, 0.46 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (1.99 g, 9.10 mmol) を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム (1.21 g, 31.85 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合液を 0 から室温になるまで 18 時間攪拌した。MeOH を蒸発により除去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> (70 ml) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml)、水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させ、黄色油状物を得た。30% 石油エーテル (60 ~ 80), 70% EtOAc を溶離液としてフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、白色固体を得、{1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]シクロプロピル}カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した (1.06 g, 2.67 mmol, 59%)。 40

[M + H]<sup>+</sup> = 419.2 (M + Na)。

#### 【0205】

D. [1-(4-アミノメチルフェニル)シクロプロピル]カルバミン酸ベンジルエス テル塩酸塩 50

{ 1 - [ 4 - ( tert - プトキシカルボニルアミノメチル ) フェニル ] シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステル ( 9 0 m g , 0 . 2 3 m m o l ) を 4 M H C l のジオキサン溶液 ( 1 0 m l ) に溶解した。室温で 3 時間後に溶媒を減圧除去し、黄色固体を得、 [ 1 - ( 4 - アミノメチルフェニル ) シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩であると同定した ( 8 4 m g , 0 . 2 3 m m o l , 1 0 0 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 3 1 8 . 9 7 ( M + N a ) 。

【 0 2 0 6 】

E . { 1 - [ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステル 10

2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ( 7 8 m g , 0 . 2 5 m m o l ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m l ) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。 [ 1 - ( 4 - アミノメチルフェニル ) シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩 ( 8 4 m g , 0 . 2 3 m m o l ) を加えた後、 H O B t ( 3 7 m g , 0 . 2 7 m m o l ) とトリエチルアミン ( 1 1 5 m g , 1 . 1 4 m m o l ) を加えた。次に水溶性カルボジイミド ( 6 1 m g , 0 . 3 2 m m o l ) を加えた。 0 から室温になるまで 1 8 時間経過後に反応混合液をクロロホルム ( 1 0 0 m l ) で希釈し、 N a H C O <sub>3</sub> ( 1 × 2 0 m l ) 、水 ( 1 × 2 0 m l ) 、ブライン ( 1 × 2 0 m l ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させた。 5 0 % 石油エーテル ( 6 0 ~ 8 0 ) , 5 0 % E t O A c を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、 { 1 - [ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステルであると同定した ( 6 6 m g , 0 . 1 1 m m o l , 4 9 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 6 1 3 . 0 2 ( M + N a ) 。

【 0 2 0 7 】

F . 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - ( 1 - アミノシクロプロピル ) ベンジルアミド

{ 1 - [ 4 - ( { [ 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル ] アミノ } メチル ) フェニル ] シクロプロピル ] カルバミン酸ベンジルエステル ( 7 0 m g , 0 . 1 2 m m o l ) をメタノール ( 4 0 m l ) に溶解した。この溶液を大気圧及び室温にて 1 0 % P d / C ( 1 0 m g ) で 5 時間水素化後、触媒を濾別し、メタノール ( 3 0 m l ) で洗浄し、濾液を合わせて減圧蒸発させ、アセトニトリルと水から凍結乾燥し、白色固体を得、 2 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イルメチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 4 - ( 1 - アミノシクロプロピル ) ベンジルアミドであると同定した ( 2 1 m g , 0 . 0 4 6 m m o l , 3 8 % ) 。

[ M + H ] <sup>+</sup> = 4 8 0 . 1 6 。

<sup>1</sup> H N M R : ( d 6 - D M S O ) : 0 . 7 5 ( 2 H , t , J = 7 . 4 H z ) , 1 . 4 5 - 1 . 5 7 ( 2 H , m ) , 2 . 2 5 ( 3 H , s ) , 2 . 5 5 ( 3 H , s ) , 3 . 6 3 ( 1 H , t , J = 6 . 7 H z ) , 4 . 3 2 ( 2 H , d , J = 6 . 1 H z ) , 5 . 1 6 ( 2 H , s ) , 6 . 2 9 ( 2 H , s ) , 7 . 1 8 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 7 . 2 3 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 7 . 2 5 ( 1 H , s ) , 7 . 4 9 ( 2 H , d , J = 1 . 8 H z ) , 7 . 5 0 - 7 . 5 1 ( 1 H , m ) , 7 . 8 9 ( 1 H , d , J = 1 . 7 H z ) , 7 . 9 1 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) , 8 . 0 3 ( 1 H , t , J = 6 . 1 H z ) 。

【 0 2 0 8 】

参考例 5

1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド

【 0 2 0 9 】

10

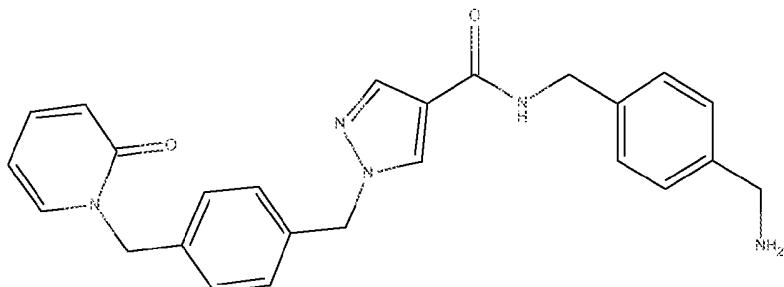
20

30

40

50

【化 2 7】



10

[ 0 2 1 0 ]

ア・1-(4-クロロメチルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエヌペル

ポリマー担持トリフェニルホスフィン (3.0 mmol/g, 3当量, 1.0 g) を窒素雰囲気下に THF / ジクロロメタン (1:1, 100 ml) で膨潤させた。1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (500 mg, 3.57 mmol) と 4-(クロロメチル)ベンジルアルコール (671 mg, 4.28 mmol) を加えた後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.08 g, 5.35 mmol) の THF / ジクロロメタン (1:1, 10 ml) 溶液を 30 分間かけて加えた。反応混合液を室温で 18 時間攪拌後、混合液をセライトで濾過し、樹脂をジクロロメタン / メタノール (15 ml) で 3 サイクル洗浄した。濾液を合わせて減圧蒸発させ、エタノールを加えてトリチュレーションし、白色固体を得、1-(4-クロロメチルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルであると同定した (741 mg, 2.66 mmol, 75%)。

$$[M + H]^+ = 279.05.$$

【 0 2 1 1 】

B . 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

1 - ( 4 - クロロメチルベンジル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 300 mg, 1.076 mmol ) をアセトン ( 50 ml ) に溶解し、2 - ヒドロキシピリジン ( 123 mg, 0.001 mmol ) と炭酸カリウム ( 446 mg, 0.003 mmol ) を加え、反応混合液を 50 ml で 3 時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、残渣を EtOAc ( 100 ml ) に溶解し、この溶液を水 ( 1 × 30 ml ) 、ブライン ( 1 × 30 ml ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させた。3% MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、無色油状物を得、1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル であると同定した ( 310 mg, 0.92, 85% ) 。

$$[M + H]^+ = 337.78, 350.84 (M + Na).$$

【 0 2 1 2 】

C. 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

1-[4-[(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル(310mg, 0.92mmol)をTHF(50ml)と水(5ml)に溶解し、水酸化リチウム(110mg, 4.6mmol)を加えた。反応混合液を50℃で18時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、水層を分離し、1M HClでpH2まで酸性化し、CHCl<sub>3</sub>(3×50ml)で抽出した。抽出層を合わせて水(1×30ml)、ブライン(1×30ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧蒸発させた。3% MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub>を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ)により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、無色油状物を得、1-[4-[(2-オキソ-2H-ピリジ

30

30

40

50

ン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸であると同定した (140 mg, 0.453 mmol, 49%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 309.93。

【0213】

D. {4 - [ ( {1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} アミノ) メチル] ベンジル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (130 mg, 0.42 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) と DMF (2.5 ml) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。4 - (アミノメチル) ベンジルカルバミン酸 t e r t - ブチル (119 mg, 0.50 mmol) を加えた後、HOBT (62 mg, 0.46 mmol) とトリエチルアミン (128 mg, 1.27 mmol) を加えた。次に水溶性カルボジイミド (97 mg, 0.50 mmol) を加えた。0 から室温になるまで 18 時間経過後に反応混合液をクロロホルム (400 ml) で希釈し、0.3 M KHSO<sub>4</sub> (1 × 30 ml)、NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 ml)、水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。6% MeOH, 94% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、{4 - [ ( {1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} アミノ) メチル] ベンジル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルであると同定した (156 mg, 0.296 mmol, 70%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 550.45。

【0214】

E. 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド塩酸塩

{4 - [ ( {1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} アミノ) メチル] ベンジル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (52 mg, 0.10 mmol) を 4 M HCl のジオキサン溶液 (25 ml) に溶解した。室温で 1 時間後に溶媒を減圧除去した。残渣をアセトンでスラリ化し、固体を濾別し、白色固体を得、1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド塩酸塩であると同定した (89 mg, 0.19 mmol, 47%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 428.32。

<sup>1</sup>H NMR: (d 6 - DMSO), : 3.97 (2 H, q, J = 5.72 Hz), 4.38 (2 H, dq, J = 6.06 Hz), 5.08 (2 H, s), 5.31 (2 H, s), 6.23 (1 H, q, J = 6.34 Hz), 6.40 (1 H, d, J = 5.72 Hz), 7.22 - 7.32 (6 H, m), 7.41 - 7.44 (2 H, m), 7.77 (1 H, d, J = 6.62 Hz), 7.91 (1 H, s), 8.27 (1 H, s), 8.39 (3 H, s, br), 8.71 - 8.74 (1 H, m)。

【0215】

参考例 6

1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) ベンジル] - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド

【0216】

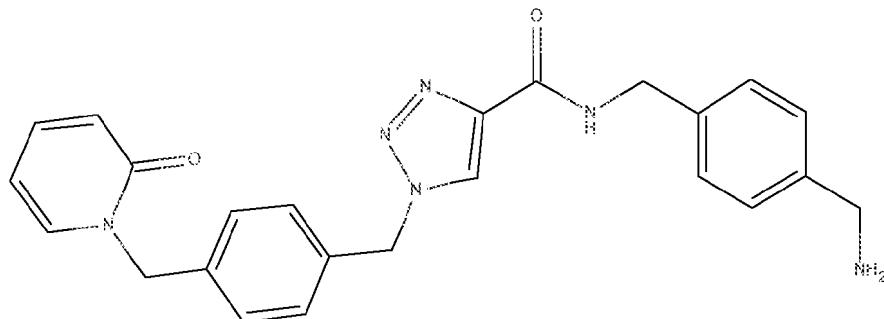
10

20

30

40

## 【化28】



10

## 【0217】

A. 1 - (4 - ヒドロキシメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

4 - (クロロメチル)ベンジルアルコール (1.0 g, 6.38 mmol) をアセトン (50 ml) に溶解し、2 - ヒドロキシピリジン (729 mg, 7.66 mmol) と炭酸カリウム (2.65 g, 19.20 mmol) を加え、反応混合液を 50 で 3 時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、残渣をクロロホルム (100 ml) に溶解し、この溶液を水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。3% MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、1 - (4 - ヒドロキシメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンであると同定した (1.10 g, 5.11, 80%)。 20

[M + H]<sup>+</sup> = 238.09 (M + Na)。

## 【0218】

B. 1 - (4 - アジドメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

1 - (4 - ヒドロキシメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (570 mg, 2.65 mmol) と DBU (806 mg, 5.30 mmol) を DMF (20 ml) に溶解した。ジフェニルホスホリルアジド (1.09 g, 3.97 mmol) を加え、反応混合液を室温で 3 時間攪拌後、反応混合液を EtOAc (100 ml) で希釈し、この溶液を水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。3% MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色泡状固体を得、1 - (4 - アジドメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オンであると同定した (430 mg, 1.79 mmol, 68%)。 30

[M + H]<sup>+</sup> = 360.90 (M + Na)。

## 【0219】

C. 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル)ベンジル] - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

1 - (4 - アジドメチルベンジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (340 mg, 1.41 mmol)、プロピオール酸エチル (139 mg, 1.41 mmol)、L - アスコルビン酸 (+) - ナトリウム (280 mg, 1.41 mmol) 及び硫酸銅 (II) 五水和物 (71 mg, 0.28 mmol) を tert - ブタノール (20 ml) と水 (5 ml) に溶解した。反応混合液を室温で 18 時間攪拌後、反応混合液をクロロホルム (100 ml) で希釈し、この溶液を水 (1 × 30 ml)、ブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。残渣に酢酸エチルと石油エーテル (60 ~ 80) を加えてトリチュレーションし、白色固体を得、1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル)ベンジル] - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルであると同定した (110 mg, 0.33 mmol, 23%)。 40

[M + H]<sup>+</sup> = 486.18。

## 【0220】

50

D . 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸

1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 110 m g , 0 . 32 m m o 1 ) を THF ( 50 m l ) と水 ( 5 m l ) に溶解し、水酸化リチウム ( 39 m g , 1 . 62 m m o 1 ) を加えた。反応混合液を 50 で 18 時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を EtOAc ( 50 m l ) に溶解し、水層を分離し、1 M HCl で pH 2 まで酸性化し、CHCl<sub>3</sub> ( 3 × 50 m l ) で抽出した。抽出層を合わせて水 ( 1 × 30 m l ) 、ブライン ( 1 × 30 m l ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させた。3% MeOH , 97% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、無色油状物を得、1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸であると同定した ( 80 m g , 0 . 26 m m o 1 , 79% )。 10

【 0221 】

E . { 4 - [ ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル } アミノ ) メチル ] ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルエステル

1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸 ( 80 m g , 0 . 26 m m o 1 ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 m l ) と DMF ( 2 . 5 m l ) に溶解した。この溶液を 0 まで冷却した。4 - ( アミノメチル ) ベンジルカルバミン酸 tert - ブチル ( 73 m g , 0 . 31 m m o 1 ) を加えた後、HOBT ( 38 m g , 0 . 28 m m o 1 ) とトリエチルアミン ( 78 m g , 0 . 77 m m o 1 ) を加えた。次に水溶性カルボジイミド ( 59 m g , 0 . 31 m m o 1 ) を加えた。0 から室温になるまで 18 時間経過後に反応混合液をクロロホルム ( 400 m l ) で希釈し、0 . 3 M KHSO<sub>4</sub> ( 1 × 30 m l ) 、NaHCO<sub>3</sub> ( 1 × 30 m l ) 、水 ( 1 × 30 m l ) 、ブライン ( 1 × 30 m l ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧蒸発させ、黄色油状物を得た。6% MeOH , 94% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカ ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、{ 4 - [ ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル } アミノ ) メチル ] ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルエステルであると同定した ( 85 m g , 0 . 166 m m o 1 , 62% )。 30

[ M + H ]<sup>+</sup> = 550 . 45。

【 0222 】

F . 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド塩酸塩 { 4 - [ ( { 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボニル } アミノ ) メチル ] ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 85 m g , 0 . 16 m m o 1 ) を 4 M HCl のジオキサン溶液 ( 25 m l ) に溶解した。室温で 1 時間後に溶媒を減圧除去した。残渣をアセトンでスラリー化し、固体分を濾別し、白色固体を得、1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド塩酸塩であると同定した ( 76 m g , 0 . 18 m m o 1 , 60% )。 40

[ M + H ]<sup>+</sup> = 429 . 10。

<sup>1</sup>H NMR : ( d 6 - DMSO ) , : 4 . 00 ( 2 H , q , J = 5 . 72 Hz ) , 4 . 43 ( 2 H , q , J = 6 . 25 Hz ) , 5 . 08 ( 2 H , s ) , 5 . 31 ( 2 H , s ) , 6 . 23 ( 1 H , q , J = 6 . 52 Hz ) , 6 . 40 ( 1 H , d , J = 8 . 92 Hz ) , 7 . 27 - 7 . 48 ( 7 H , m ) , 7 . 77 ( 1 H , q , J = 8 . 82 Hz ) , 7 . 91 ( 1 H , s ) , 8 . 21 ( 3 H , s , br ) , 8 . 64 ( 1 H , s ) , 9 . 12 ( 1 H 50

,  $\tau$ ,  $J = 5.83\text{ Hz}$  )。

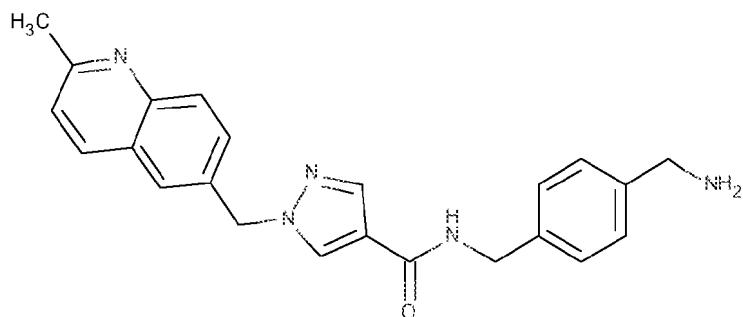
【0223】

参考例7

1 - ( 2 - メチルキノリン - 6 - イルメチル ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 4 - アミノメチルベンジルアミド

【0224】

【化29】



10

【0225】

A . ( 4 - { [ ( 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } ベンジル ) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル

4 - ピラゾールカルボン酸 ( 400 mg, 3.57 mmol ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 50 ml ) と DMF ( 2.5 ml ) に溶解した。この溶液を 0  $^\circ\text{C}$  まで冷却した。4 - ( アミノメチル ) ベンジルカルバミン酸 *t e r t* - ブチル ( 1.01 g, 4.28 mmol ) を加えた後、HOBT ( 530 mg, 3.93 mmol ) とトリエチルアミン ( 1.08 g, 10.71 mmol ) を加えた。次に水溶性カルボジイミド ( 821 mg, 4.28 mmol ) を加えた。0  $^\circ\text{C}$  から室温になるまで 18 時間経過後に反応混合液をクロロホルム ( 400 ml ) で希釈し、0.3 M  $\text{KHSO}_4$  ( 1 × 30 ml ) 、 $\text{NaHCO}_3$  ( 1 × 30 ml ) 、水 ( 1 × 30 ml ) 、ブライン ( 1 × 30 ml ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、減圧蒸発させ、黄色油状物を得た。7%  $\text{MeOH}$ , 93%  $\text{CHCl}_3$  を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色固体を得、( 4 - { [ ( 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } ベンジル ) カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルであると同定した ( 1.10 g, 3.33 mmol, 93% )。

[  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> = 352.95 (  $\text{M} + \text{Na}$  )。

【0226】

B . ( 2 - メチルキノリン - 6 - イル ) メタノール

2 - メチルキノリン - 6 - カルボン酸 ( 1.0 g, 5.34 mmol ) を THF ( 100 ml ) に溶解し、この溶液を -20  $^\circ\text{C}$  まで冷却し、この溶液にトリエチルアミン ( 1.62 g, 16.03 mmol ) とクロロギ酸イソブチル ( 875 mg, 6.41 mmol ) を加えた。反応混合液を -20  $^\circ\text{C}$  で 20 分間攪拌後、0  $^\circ\text{C}$  の水素化ホウ素ナトリウム ( 1.0 g, 26.71 mmol ) の水 ( 10 ml ) 溶液に注いだ。反応混合液を 0  $^\circ\text{C}$  から室温になるまで 18 時間攪拌し、EtOAc ( 200 ml ) で希釈し、0.3 M  $\text{KHSO}_4$  ( 1 × 50 ml ) 、水 ( 1 × 50 ml ) 、ブライン ( 1 × 50 ml ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、減圧蒸発させ、白色固体を得た。前記固体に EtOAc / 石油エーテル ( 60 ~ 80 ml ) を加えてトリチュレーションし、白色固体を得、( 2 - メチルキノリン - 6 - イル ) メタノールであると同定した ( 890 mg, 5.14 mmol, 96% )。

[  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> = 174.24。

【0227】

C . 6 - ブロモメチル - 2 - メチルキノリン

( 2 - メチルキノリン - 6 - イル ) メタノール ( 150 mg, 0.87 mmol ) をジ

20

30

40

50

クロロメタン (50 ml) に溶解した。この溶液に三臭化リン (215 mg, 2.13 mmol) を加えた。反応混合液を室温で18時間攪拌し、CHCl<sub>3</sub> (100 ml) で希釈し、濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub> (1×30 ml)、水 (1×30 ml)、ブライン (1×30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させ、白色固体を得、6-ブロモメチル-2-メチルキノリンであると同定した (180 mg, 0.76 mmol, 88%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 235.96。

【0228】

D. [4-({[1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]アミノ}メチル)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル  
6-ブロモメチル-2-メチルキノリン (180 mg, 0.76 mmol) をDMF (10 ml) に溶解した。[4-({(1H-ピラゾール-4-カルボニル)アミノ}メチル}ベンジル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (302 mg, 0.915 mmol) と炭酸セシウム (745 mg, 2.29 mmol) を加え、反応混合液を50 mlで18時間攪拌後、反応混合液をEtOAc (100 ml) で希釈し、この溶液を水 (1×30 ml)、ブライン (1×30 ml) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧蒸発させた。3% MeOH, 97% CHCl<sub>3</sub> を溶離液として残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、画分を合わせて減圧蒸発させ、白色泡状固体を得、[4-({[1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]アミノ}メチル)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステルであると同定した (145 mg, 0.30 mmol, 39%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 486.18。

【0229】

E. 1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド塩酸塩

[4-({[1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]アミノ}メチル)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (145 mg, 0.30 mmol) を4M HClのジオキサン溶液 (25 ml) に溶解した。室温で1時間後に溶媒を減圧除去した。残渣をアセトンでスラリー化し、固体分を濾別し、白色固体を得、1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-アミノメチルベンジルアミド塩酸塩であると同定した (76 mg, 0.18 mmol, 60%)。

[M + H]<sup>+</sup> = 385.94。

<sup>1</sup>H NMR: (d 6 - DMSO), : 2.97 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 5.53 Hz), 4.40 (2H, d, J = 6.00 Hz), 5.66 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.02 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.30 Hz), 7.94 - 7.99 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.37 - 8.43 (5H, m), 8.82 (1H, t, J = 6.09 Hz), 9.00 (1H, d, J = 8.60 Hz)。

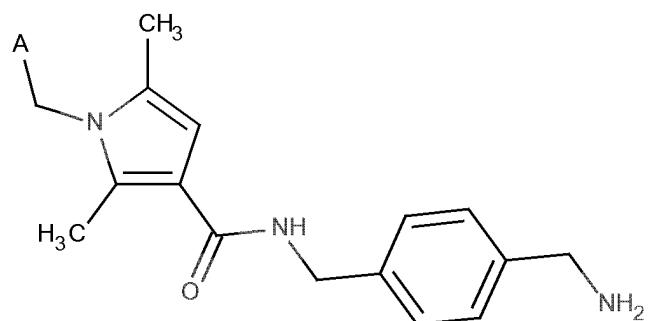
【0230】

実施例1～4及び参考例5～7に記載したように下表の化合物を合成した。

【0231】

【表2】

表1



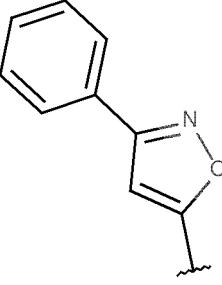
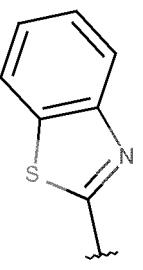
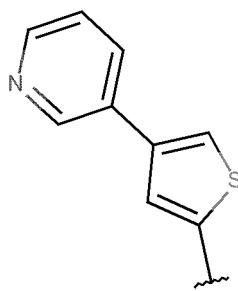
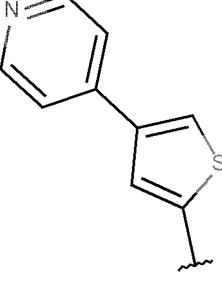
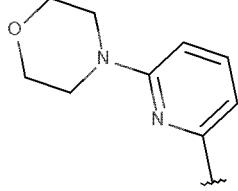
10

実施例番号	A	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
8		430.6	431.29
9		429.6	430.1
10		429.6	430.16

20

30

40

実施例番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
11		414.5	437.2 (M+Na)
12		404.5	405.19
13		430.6	431.17
14		430.6	431.36
15		433.5	434.24

10

20

30

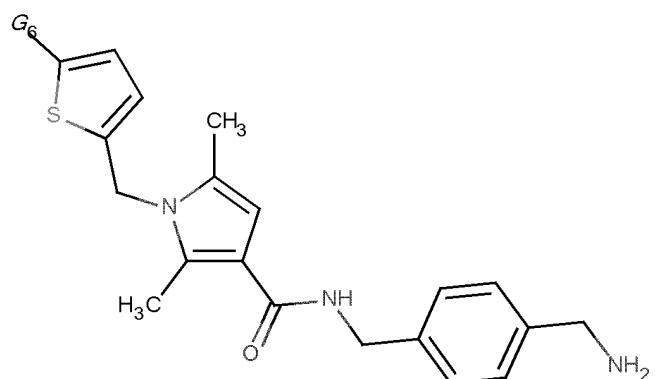
40

実施例番号	A	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
16		424.5	425.35
17		425.5	426.23
18		414.5	415.24
19		428.5	429.42

【 0 2 3 2 】

【表3】

表2



10

実施例番号	G6	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
20	H	353.5	353.87
21		430.6	431.16
22		429.6	430.15
23		450.6	451.16

20

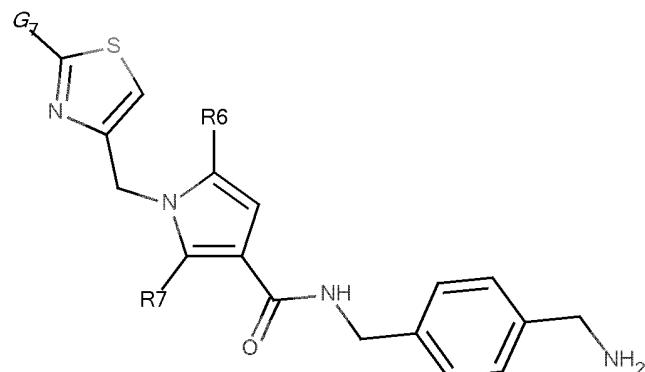
30

40

【0 2 3 3】

【表4】

表3



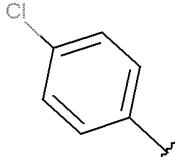
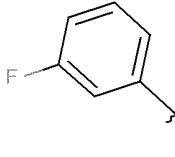
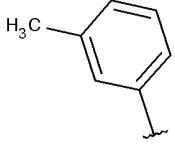
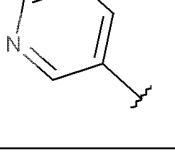
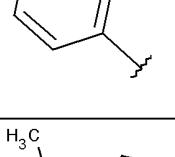
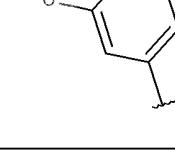
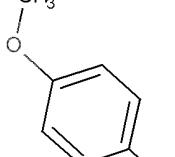
10

実施例番号	G7	R6	R7	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
24			$CH_3$	492.6	493.19
25		$CH_3$	H	416.5	416.83
26		$CH_3$	$CH_3$	436.6	437.14
27		$CH_3$	$CH_3$	465.0	465.13

20

30

40

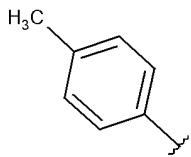
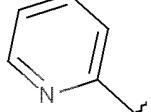
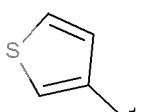
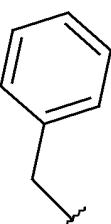
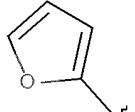
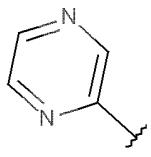
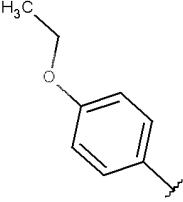
実施例番号	G7	R6	R7	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
28		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	465.0	465.14
29		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	448.6	449.16
30		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444.6	445.32
31		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431.6	454.18 (M+Na)
32		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431.6	432.38
33		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	460.6	461.36
34		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	460.6	461.37

10

20

30

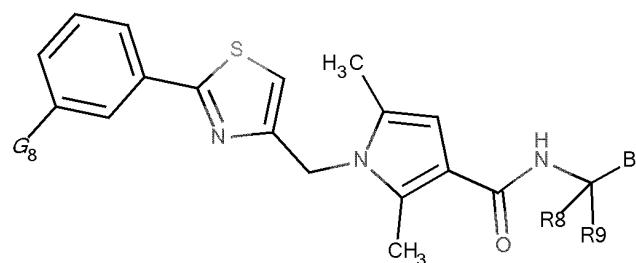
40

実施例番号	G7	R6	R7	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
35		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444.6	445.37
36		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	431.6	432.39
37		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	436.6	437.32
38		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	444.6	445.36
39		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	420.5	421.19
40		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	432.5	433.21
41		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	474.6	475.26

【 0 2 3 4 】

【表5】

表4



10

実施例番号	B	R8	R9	G8	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
42		(R)-CH <sub>3</sub>	H	H	444.6	445.15
43		H	H	H	431.6	432.22
44		H	H	F	449.5	450.18

20

30

40

実施例番号	B	R8	R9	G8	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
45		H	H	H	448.6	449.14
46		H	H	H	444.6	445.18
47		H	H	H	448.6	449.07
48		H	H	H	444.593	467.15 (M+Na)
49		H	H	H	465.01	465.00

10

20

30

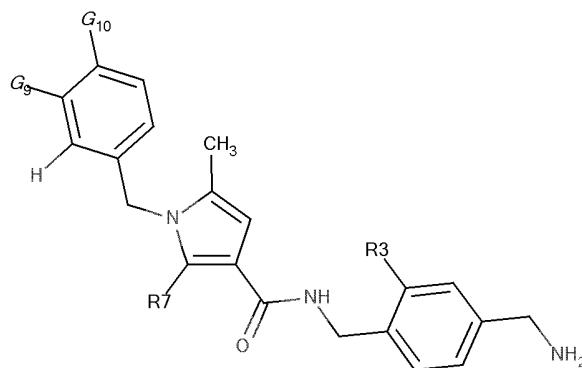
40

実施例番号	B	R8	R9	G8	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
50		H	H	H	498.564	499.04
51		H	H	H	444.593	467.03 (M+Na)
52		-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (スピロシクロプロ ロピルを形成)		H	456.604	
53		H	H	H	460.592	483.21 (M+Na)
54		H	H	H	460.592	483.29 (M+Na)

【 0 2 3 5 】

【表6】

表5



10

実施例番号	G9	G10	R3	R7	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
55	H	H	H	H	347.5	348.24
56	H	H	Cl	H	381.9	382.15
57	H	H	H		409.5	410.24
58	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	391.5	392.21
59	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	391.5	392.21
60	H		H	CH <sub>3</sub>	453.6	454.2
61	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	377.5	378.71
62	H <sub>2</sub> NCO	H	H	CH <sub>3</sub>	390.5	391.15
63	H	H <sub>2</sub> NCO	H	CH <sub>3</sub>	390.5	391.13

20

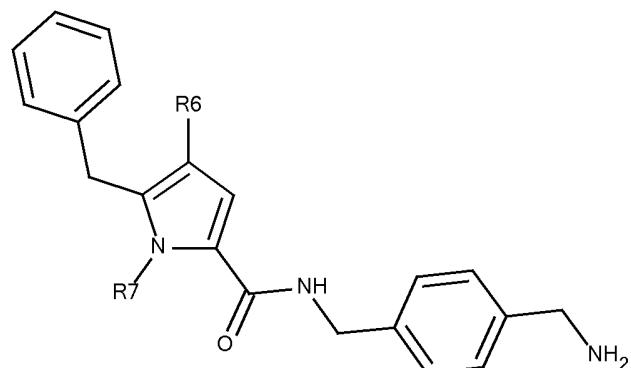
30

40

実施例番号	G9	G10	R3	R7	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
64	NC	H	H	CH <sub>3</sub>	372.5	373.14
65	H	NC	H	CH <sub>3</sub>	372.5	373.13
66	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	376.5	377.18
67	H	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	376.5	377.19
68	H	H <sub>3</sub> CCONHCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	418.5	419.16
69		H	H	CH <sub>3</sub>	423.5	424.28
70	H		H	CH <sub>3</sub>	423.5	424.33
71		H	H	CH <sub>3</sub>	424.5	425.41
72		H	H	CH <sub>3</sub>	424.5	425.36
73		H	H	CH <sub>3</sub>	432.6	433.24
74		H	H	CH <sub>3</sub>	430.6	431.28

【 0 2 3 6 】

【表7】  
表6



10

実施例番号	R7	R6	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
75	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	347.5	348.2
76	H	CH <sub>3</sub>	333.4	334.17
77	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	361.5	362.19
78	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	375.5	376.21

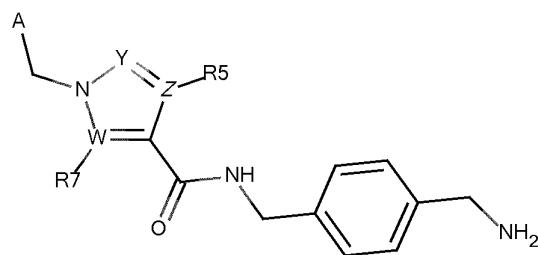
20

30

【0 2 3 7】

【表8】

表7



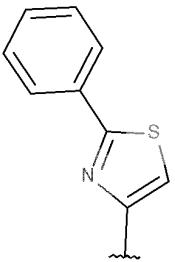
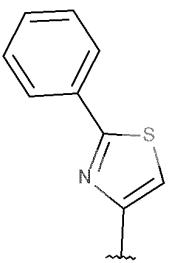
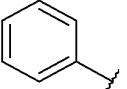
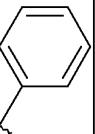
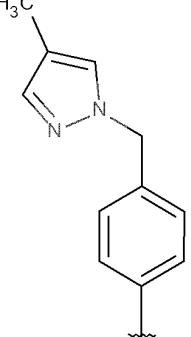
10

実施例番号	A	R7	R5	W	Z	Y	遊離塩基 MW	$[\text{M}+\text{H}]^+$
79		H	H	C	C	N	405.5	
80		$\text{CH}_3$	H	C	C	N	417.5	418.16
81		H	$\text{CH}_3$	C	C	N	417.5	418.14

20

30

40

実施例番号	A	R7	R5	W	Z	Y	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
82		$CF_3$	H	C	C	N	471.5	494.06 (M+Na)
83		H	$CF_3$	C	C	N	471.5	494.04 (M+Na)
84		H		C	C	N	396.5	397.21
85		H	H	C	C	N	414.5	437.32 (M+Na)

10

20

30

実施例番号	A	R7	R5	W	Z	Y	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
86		H	H	C	C	N	428.5	429.31
87		H	H	C	C	N	431.53	432.24
88		不在	不在	N	N	CH	413.48	455.06 (M+MeCN)

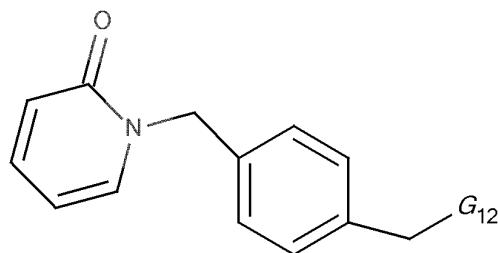
【 0 2 3 8 】

10

20

【表9】

表8



10

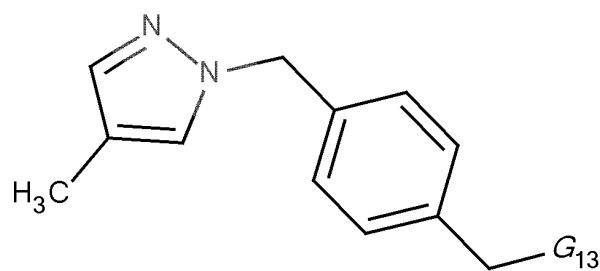
実施例番号	G12	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$	
89		453.5	454.3	20
90		454.6	455.3	30
91		468.6	469.3	40

実施例番号	G12	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
92		482.6	483.2
93		494.6	495.2
94		482.6	483.3
95		496.6	497.4

【 0 2 3 9 】

【表10】

表9

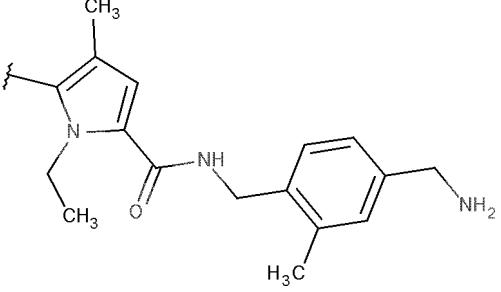
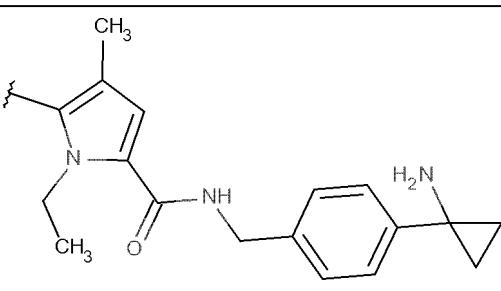
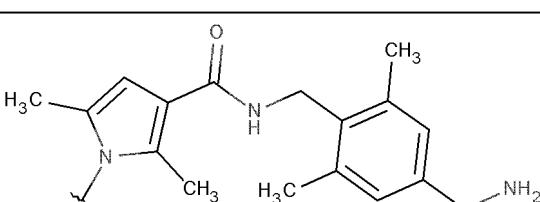
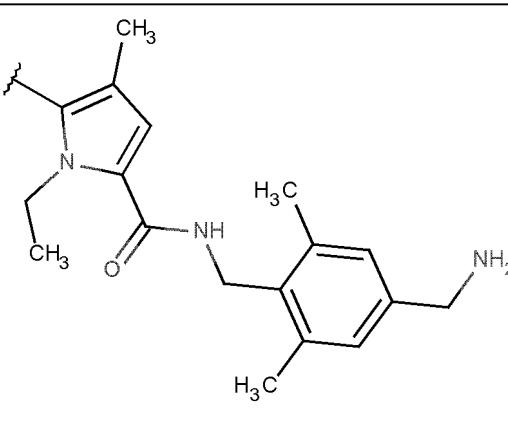
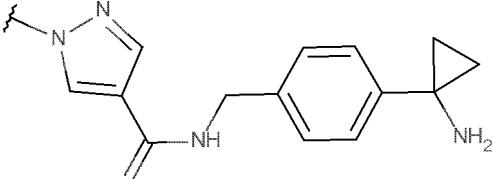


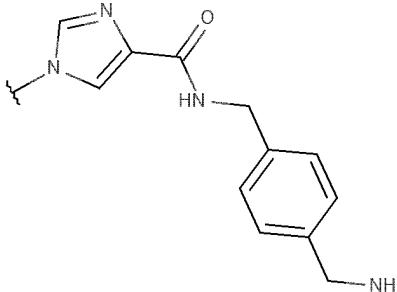
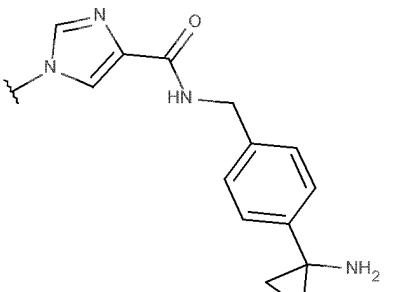
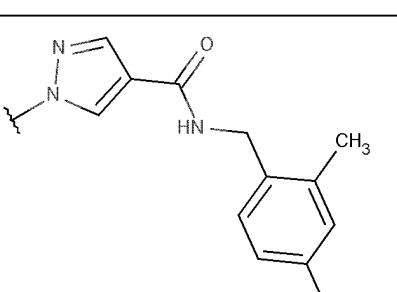
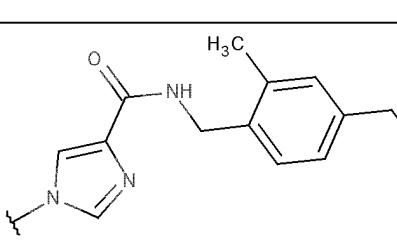
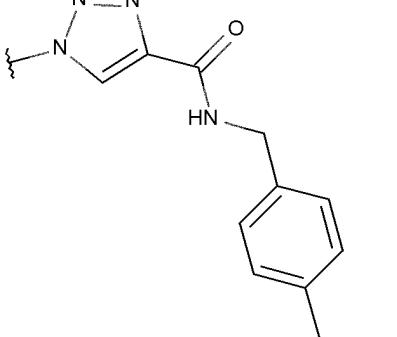
10

実施例番号	G13	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
96		441.6	442.3
97		455.6	456.3
98		467.6	468.3

20

30

99		469.6	470.2	
100		481.6	482.3	10
101		469.6	470.3	20
102		483.7	484.3	30
103		440.54	441.2	40

104		414.50	415.3	10
105		440.54	441.3	
106		428.53	429.3	20
107		428.53	429.3	30
108		415.49	416.3	40

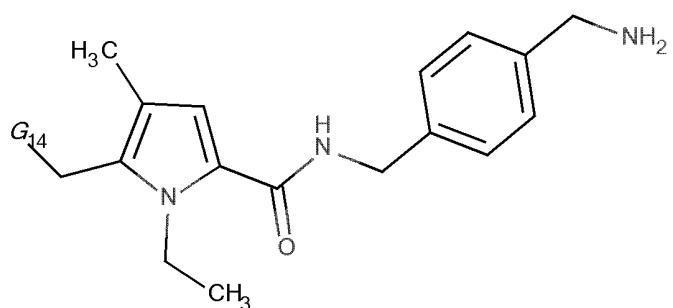




【 0 2 4 0 】

【表11】

表10



10

実施例番号	G14	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
121		455.6	456.2
122		468.6	469.2
123		444.6	445

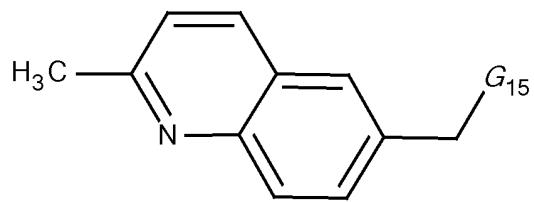
20

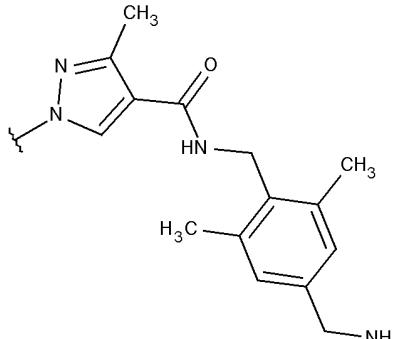
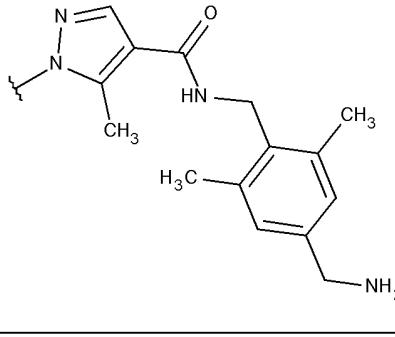
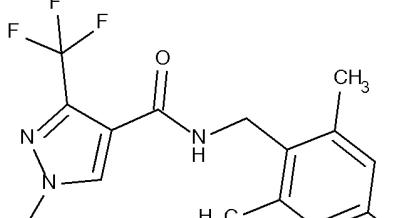
30

【0241】

【表 1 2 】

表 11



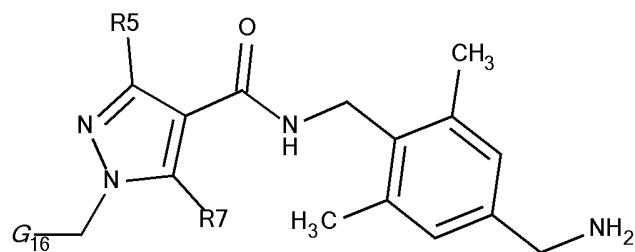
実施例番号	G15	遊離塩基 MW	[M+H] <sup>+</sup>
124		427.55	428.00
125		427.55	428.01
126		481.53	481.88

【 0 2 4 2 】

10

【表13】

表12



10

実施例番号	G16	R5	R7	遊離塩基 MW	$[M+H]^+$
129		CF <sub>3</sub>	H	486.54	487.03
130		CF <sub>3</sub>	H	486.54	
131		H	CH <sub>3</sub>	432.57	432.99
132		CH <sub>3</sub>	H	432.57	
133		CH <sub>3</sub>	H	432.57	432.99

【0243】

【表14】

表13

実施例番号	名称
8	2,5-ジメチル-1-(5-ピリジン-3-イルチオフェン-3-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
9	2,5-ジメチル-1-(4-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
10	2,5-ジメチル-1-(5-フェニルチオフェン-3-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
11	2,5-ジメチル-1-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
12	1-ベンゾチアゾール-2-イルメチル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
13	2,5-ジメチル-1-(4-ピリジン-3-イルチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
14	2,5-ジメチル-1-(4-ピリジン-4-イルチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
15	2,5-ジメチル-1-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
16	2,5-ジメチル-1-(6-フェニルピリジン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
17	1-[2,3']ビピリジニル-6-イルメチル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
18	2,5-メチル-1-(2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
19	2,5-ジメチル-1-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
20	2,5-ジメチル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミドメチルベンジルアミド
21	2,5-ジメチル-1-(5-ピリジン-4-イルチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
22	2,5-ジメチル-1-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
23	2,5-ジメチル-1-[5-(2-メチルチアゾール4-イル)チオフェン-2-イルメチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
24	5-メチル-2-フェニル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
25	2-メチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
26	2,5-ジメチル-1-[2-(2-チエニル)チアゾール-4-イルメチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
27	2,5-ジメチル-1-[2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
28	2,5-ジメチル-1-[2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
29	1-[2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
30	2,5-ジメチル-1-(2-トリルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
31	2,5-ジメチル-1-(2-ピリジン-3-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
32	2,5-ジメチル-1-(2-ピリジン-4-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
33	2,5-ジメチル-1-(3-メトキシフェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
34	2,5-ジメチル-1-(4-メトキシフェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
35	2,5-ジメチル-1-(2-p-トリルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
36	2,5-ジメチル-1-(2-ピリジン-2-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
37	2,5-ジメチル-1-(2-チオフェン-3-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
38	1-(2-ベンジルチアゾール-4-イルメチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
39	2,5-ジメチル-1-(2-フラン-3-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
40	2,5-ジメチル-1-(2-ピラジン-2-イルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
41	1-[2-(4-エトキシフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
42	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-アミノメチルフェニル)エチル]アミド
43	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (6-アミノメチルピリジン-3-イルメチル)アミド
44	1-[2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (6-アミノメチルピリジン-3-イルメチル)アミド

実施例番号	名称
45	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-3-フルオロベンジルアミド
46	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-3-メチルベンジルアミド
47	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-フルオロベンジルアミド
48	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-((R)-1-アミノエチル)ベンジルアミド
49	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-クロロベンジルアミド
50	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-トリフルオロメチルベンジルアミド
51	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸-4-((S)-1-アミノエチル)ベンジルアミド
52	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 [1-(4-アミノメチルフェニル)シクロプロピル]アミド
53	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-3-メトキシベンジルアミド
54	2,5-ジメチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メトキシベンジルアミド
55	1-ベンジル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
56	1-ベンジル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-クロロベンジルアミド

実施例番号	名称
57	1-ベンジル-5-メチル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
58	1-(3-エトキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
59	1-(4-エトキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
60	1-(4-ベンジルオキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
61	1-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
62	1-(3-カルバモイルベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
63	1-(4-カルバモイルベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
64	1-(3-シアノベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
65	1-(4-シアノベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
66	1-(3-アミノメチルベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
67	1-(4-アミノメチルベンジル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
68	1-[4-(アセチルアミノメチル)ベンジル]-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
69	1-ビフェニル-3-イルメチル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
70	1-ビフェニル-4-イルメチル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
71	2,5-ジメチル-1-(3-ピリジン-3-イルベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
72	2,5-ジメチル-1-(3-ピリジン-4-イルベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
73	2,5-ジメチル-1-(3-モルホリン-4-イルベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
74	2,5-ジメチル-1-(3-ピペリジン-1-イルベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
75	5-ベンジル-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
76	5-ベンジル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
77	5-ベンジル-1-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
78	5-ベンジル-4-メチル-1-プロピル-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
79	1-(4-イソプロピルカルバモイルベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
80	5-メチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
81	3-メチル-1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
82	1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
83	1-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
84	1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
85	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
86	1-[4-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
87	1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
88	1-(4-フェノキシベンジル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
89	1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
90	2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
91	2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
92	1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
93	1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド

実施例番号	名称
94	2,5-ジメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
95	1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
96	2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
97	2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
98	2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
99	1-エチル-4-メチル-5-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
100	1-エチル-4-メチル-5-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
101	2,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
102	1-エチル-4-メチル-5-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
103	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
104	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
105	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
106	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
107	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
108	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
109	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2-メチルベンジルアミド
110	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 4-(1-アミノシクロプロピル)ベンジルアミド
111	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
112	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
113	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
114	3-メチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
115	5-メチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
116	3,5-ジメチル-1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
117	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-3-フルオロベンジルアミド
118	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド
119	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-3-フルオロ-2-メチルベンジルアミド
120	1-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-3-フルオロ-2,6-ジメチルベンジルアミド
121	1-エチル-4-メチル-5-[4-(4-メチルピラゾール-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
122	1-エチル-4-メチル-5-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)ベンジル]-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
123	1-エチル-4-メチル-5-(2-フェニルチアゾール-4-イルメチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 4-アミノメチルベンジルアミド
124	3-メチル-1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2,6-ジメチルベンジルアミド

実施例番号	名称
125	5-メチル-1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
126	1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
127	1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
128	2, 5-ジメチル-1-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
129	1-(2-ピロリジン-1-イルピリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
130	1-(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
131	5-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イルピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
132	3-メチル-1-(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド
133	3-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イルピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 4-アミノメチル-2, 6-ジメチルベンジルアミド

【 0 2 4 4 】

【表15】

表14

## 実施例のNMRデータ

実施例番号	溶媒	化学シフト (ppm)	
8	d6-DMSO	2.16 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.20–3.38 (2H, s, br), 3.66 (2H, s), 4.32 (2H, d, $J= 6.0\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J= 0.8\text{Hz}$ ), 7.15–7.25 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J= 1.3\text{Hz}$ ), 7.40–7.43 (1H, m), 7.98–8.01 (1H, m), 8.04 (1H, t, $J= 6.1\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, dd, $J= 4.8, 1.5\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$ ).	10
9	CD <sub>3</sub> OD	2.24 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J= 0.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d, $J= 1.2\text{Hz}$ ), 7.24–7.37 (7H, m), 7.48 (1H, d, $J= 1.5\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d, $J= 1.2\text{Hz}$ ).	20
10	CD <sub>3</sub> OD	2.19 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J= 0.7\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, d, $J= 0.9\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d, $J= 1.2\text{Hz}$ ), 7.25–7.37 (7H, m), 7.56 (2H, d, $J= 7.5\text{Hz}$ ).	
11	CD <sub>3</sub> OD	2.28 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J= 4.9\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J= 0.6\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, s), 7.39 (2H, d, $J= 8.7\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d, $J= 8.9\text{Hz}$ ), 7.44–7.50 (3H, m), 7.77–7.80 (2H, m).	30
12	CD <sub>3</sub> OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J= 0.7\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, d, $J= 8.4\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d, $J= 8.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, ddd, $J= 8.0, 8.0, 1.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd, $J= 8.2, 8.2, 1.0\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, d, $J= 8.0\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d, $J= 8.2\text{Hz}$ ).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
13	d6-DMSO	2.48–2.50 (6H, m) 3.89 (2H, s) 4.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) 5.26 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) 6.29 (1H, s) 7.17–7.43 (8H, m) 7.91 (1H, d, $J = 4.0$ Hz) 8.48 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz) 8.90 (1H, s)	
14	CD <sub>3</sub> OD	2.16 (3H, s) 2.43 (3H, s) 3.72 (2H, s) 4.36 (2H, s) 5.21 (2H, s) 6.19 (1H, s) 7.16–7.33 (5H, m) 7.48–7.59 (2H, m) 7.76–7.79 (1H, m) 8.39–8.44 (2H, m)	10
15	d6-DMSO	2.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.62–2.85 (2H, s, br), 3.21–3.37 (2H, br), 3.41 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.65–3.69 (4H, m), 4.32 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=7.5, 8.5$ Hz), 8.02 (1H, t, $J=6.0$ Hz)	20
16	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28–3.48 (2H, s, br), 3.73 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.21 (2H, d), 6.34 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 6.67–6.72 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.41–7.52 (3H, m), 7.82–7.89 (2H, m), 8.06–8.08 (2H, m), 8.14 (1H, t, $J=6.0$ Hz)	30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
17	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28–3.45 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.24 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51–7.54 (1H, m), 7.89 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.11 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 8.39 (1H, dt, $J=1.9, 7.9$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J=1.6, 5.0$ Hz), 9.23–9.26 (1H, m)	10
18	CD <sub>3</sub> OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.24–7.30 (4H, m), 7.42–7.45 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.93–7.97 (2H, m).	20
19	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.97 (2H, dt, $J = 11.4, 5.6$ Hz), 4.33 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.94 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48–7.51 (3H, m), 7.86–7.89 (2H, m), 8.11 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.20–8.45 (2H, s, br)	30
20	CD <sub>3</sub> OD	7.52–7.42 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 3.0,$ 1.0Hz), 6.27 (1H, s), 5.31 (2H, d, $J = 0.6$ Hz), 4.57 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.28 (3H, s).	
21	CD <sub>3</sub> OD	2.22 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.24–7.31 (5H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 5.0,$ 1.5 Hz), 8.68 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
22	CD <sub>3</sub> OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.18 (1H, d, J= 3.8 Hz), 7.21–7.36 (7H, m), 7.57 (2H, d, J= 7.3 Hz).	10
23	CD <sub>3</sub> OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.8 Hz), 6.75 (1H, d, J= 3.8 Hz), 7.27 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.33 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.40 (1H, s).	20
24	CD <sub>3</sub> OD	2.28 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 5.03 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.41 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.08 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.32–7.36 (5H, m), 7.41–7.43 (3H, m), 7.84–7.86 (2H, m).	30
25	d6-DMSO	2.53 (3H, s), 3.28 (2H, br s), 3.66 (2H, s), 4.33 (2H, d, J= 6.1 Hz), 5.21 (2H, s), 6.53 (1H, d, J= 3.1 Hz), 6.79 (1H, d, J= 3.1 Hz), 7.15–7.24 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.47–7.51 (3H, m), 7.88–7.93 (2H, m), 8.13 (1H, t, J= 6.1 Hz).	40
26	CD <sub>3</sub> OD	2.25 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.16 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, d, J= 5.0, 3.6 Hz), 7.38 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 3.5, 1.0 Hz).	

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
27	CD <sub>3</sub> OD	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.22 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.38 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.45–7.47 (2H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J= 2.2, 1.4 Hz).
28	CD <sub>3</sub> OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.88 (1H, s), 7.28 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J= 8.6 Hz).
29	d6-DMSO	2.24 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.10–3.43 (2H, s, br), 3.66 (2H, s), 4.31 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.16 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.15–7.24 (4H, m), 7.30 (1H, s), 7.33–7.35 (1H, m), 7.52–7.57 (1H, m), 7.66–7.69 (1H, m), 7.73–7.75 (1H, m), 8.02 (1H, t, J= 6.1Hz).
30	d6-DMSO	2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.80–3.38 (2H, br s), 3.66 (2H, s), 4.32 (2H, d, J= 6.0Hz), 5.15 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.15–7.24 (5H, m), 7.29 (1H, d, J= 7.6Hz), 7.37 (1H, t, J= 7.6Hz), 7.69 (2H, d, J= 9.2Hz), 8.03 (1H, t, J= 6.1Hz).

10

20

30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
31	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.80 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.20–5.55 (2H, s, br), 6.29 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, ddd, $J = 8.0$ , 4.9, 0.6 Hz), 8.08 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.26 (1H, dt, $J = 8.2$ , 1.8 Hz), 8.67 (1H, dd, $J = 4.8$ , 1.6 Hz), 9.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).
32	CD <sub>3</sub> OD	2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.26–7.32 (4H, m), 7.87 (2H, dd, $J = 4.8$ , 1.4 Hz), 8.60 (2H, dd, $J = 4.7$ , 1.5 Hz).
33	CD <sub>3</sub> OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20–3.45 (2H, br s), 3.66 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.05–7.08 (1H, m), 7.18–7.25 (5H, m), 7.38–7.48 (3H, m), 8.04 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).
34	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20–3.40 (2H, br s), 3.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.05 (2H, dt, $J = 8.9$ , 2.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84 (2H, dt, $J = 8.9$ , 2.9 Hz), 8.04 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).
35	d6-DMSO	2.08 (2H, br s), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.31 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.17–7.24 (5H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
36	CD <sub>3</sub> OD	2.24 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.37–7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dt, J = 7.8, 6.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51–8.53 (1H, m).
37	CD <sub>3</sub> OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54–7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.8, 1.4 Hz).
38	d6-DMSO	2.18 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.22–3.36 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, d, J=6.1Hz), 5.10 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=0.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.18–7.28 (5H, m), 7.31–7.35 (4H, m), 8.02 (1H, t, J=6.1Hz)
39	d6-DMSO	2.22 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.72–5.10 (2H, br s), 5.12 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 1.1, 0.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.8, 1.6 Hz), 8.07 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 1.2, 1.0 Hz).
40	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.22 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.46–7.70 (2H, br s), 8.17 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74 (1H, dd, J = 14.3, 1.5 Hz), 9.24 (1H, d, J = 1.4 Hz).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
41	d6-DMSO	1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.26–3.46 (2H, br), 3.69 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$ )	10
42	d6-DMSO	1.38 (3H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, t, $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, t, $J = 1.7\text{ Hz}$ ), 3.28 (2H, d, $J = 10.5\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, s), 3.65 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.22 – 7.28 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d, $J = 1.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$ )	20
43	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.32 (2H, s, br), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J= 6.0\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J= 8.0\text{Hz}$ ), 7.47–7.52 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J= 8.0, 2.1\text{Hz}$ ), 7.88–7.92 (2H, m), 8.12 (1H, t, $J= 6.1\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s).	30
44	d6-DMSO	2.10 (2H, br s), 2.24 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.37 (2H, d, $J= 6.4\text{Hz}$ ), 5.16 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J= 7.7\text{Hz}$ ), 7.52–7.57 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J= 8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.65–7.75 (2H, m), 8.10 (1H, t, $J= 6.0\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d, $J= 1.8\text{Hz}$ ).	

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
45	CD <sub>3</sub> OD	2.23(3H, s), 2.54(3H, s), 3.81(2H, s), 4.46(2H, s), 5.17(2H, s), 6.25(1H, d, J=0.8 Hz), 6.79(1H, s), 7.06(1H, dd, J= 11.1, 1.2 Hz), 7.12(1H, dd, J= 7.9, 1.3 Hz), 7.32(1H, t, J=7.8 Hz), 7.42–7.45(3H, m), 7.89–7.91(2H, m). 10
46	d6-DMSO	2.27(3H, s), 2.31(3H, s), 2.55(3H, s), 3.99(2H, q, J= 5.7Hz), 4.31(2H, d, J= 6.0Hz), 5.16(2H, s), 6.28(1H, s), 7.14–7.15(2H, m), 7.26–7.29(2H, m), 7.49–7.53(3H, m), 7.89–7.91(2H, m), 8.03(2H, s, s, br), 8.09(1H, t, J= 6.0Hz).
47	d6-DMSO	2.27(3H, s), 2.54(3H, s) 3.33(2H, S), 3.89(2H, s), 4.37(2H, d, J= 5.9Hz), 5.17(2H, s), 6.31(1H, s), 7.17(1H, d, J= 7.9Hz), 7.23–7.32(3H, m), 7.49–7.52(3H, s), 7.88–7.91(2H, m), 8.09(1H, t, J= 5.6Hz). 20
48	d6-DMSO	1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.27 (3H, s, br), 2.32–2.33 (2H, m), 2.66–2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (3H, dd, J = 5.2 Hz, 1.9 Hz), 7.89 – 7.91 (2H, . m), 8.12 (3H, s, s, br) 30
49	d6-DMSO	2.28(3H, s), 2.55(3H, s), 2.77(2H, br s), 3.69(2H, s), 4.38(2H, d, J= 6.0Hz), 5.18(2H, s), 6.34(1H, d, J= 0.6Hz), 7.21(2H, s), 7.30(1H, s), 7.41(1H, s), 7.49–7.55(3H, m), 7.90–7.92(2H, m), 8.07(1H, t, J= 6.0Hz). 40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
50	d6-DMSO	2.29 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.07 (2H, br s), 3.78 (2H, s), 4.51 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.49–7.55 (4H, m), 7.69 (1H, s), 7.90–7.92 (2H, m), 8.13 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$ ).	
51	d6-DMSO	1.46 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.27 (3H, br s), 2.32–2.33 (1H, m), 2.59–2.60 (1H, m), 2.66–2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.50 (3H, dd, $J = 5.1\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$ ), 7.89 – 7.92 (2H, m), 8.12 (3H, s, br)	10
52	d6-DMSO	0.85 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.66–1.81 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.28 (1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, s), 4.79 (1H, q, $J = 8.8\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.21 – 7.27 (5H, m), 7.48 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$ ) (3H, s, obscured by DMSO)	20
53	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.75 – 3.80 (2H, s, brs), 3.78 (3H, s), 4.33 – 4.35 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$ ), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.83 – 6.85 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 7.22 – 7.24 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.48 – 7.52 (3H, m), 7.89 – 7.91 (2H, m), 8.06 – 8.09 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$ )	30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
54	d6-DMSO	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.68 (2H, s, br), 3.81 (3H, s), 4.29 – 4.30 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.80 – 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.04 – 7.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.48 – 7.52 (3H, m), 7.78 – 7.85 (1H, m), 7.89 – 7.92 (2H, m)	10
55	CD <sub>3</sub> OD	2.18 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.29–7.31 (1H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.44–7.50 (4H, m).	
56	CD <sub>3</sub> OD	2.20 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.28–7.42 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).	20
57	CD <sub>3</sub> OD	2.20 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04–7.26 (10H, m).	30
58	d6-DMSO	1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.46–3.89 (2H, br s), 3.74 (2H, s), 3.95 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz), 7.17–7.29 (5H, m), 8.12 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
59	d6-DMSO	1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.74–4.10 (2H, br s), 3.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.10 (1H, t, J=6.1 Hz).
60	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.98 (2H, q, J=5.6Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28–7.35 (4H, m), 7.37–7.45 (6H, m), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.27–8.38 (2H, s, br)
61	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.7Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.23–8.35 (2H, s, br)
62	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=5.8Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 5.13 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.35–7.42 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=6.0Hz), 8.20–8.29 (2H, s, br)

10

20

30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
63	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.32 (3H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.17 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.19–8.27 (2H, s, br)	10
64	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.15–8.28 (3H, m)	
65	d6-DMSO	2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.99 (2H, q, $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.336 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.25–8.34 (2H, s, br)	20
66	d6-DMSO	2.10 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.98 (4H, d, $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.83–6.87 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, d, $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$ ), 8.24–8.38 (4H, s, br)	30
67	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.70 (4H, s), 4.36 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$ ), 8.23–8.36 (4H, s, br)	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
68	d6-DMSO	1.84 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.98 (2H, dt, $J= 5.8, 5.7$ Hz), 4.19 (2H, d, $J= 5.9$ Hz), 4.36 (2H, d, $J= 6.0$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J= 8.2$ Hz), 8.15 (1H, t, $J= 6.1$ Hz), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, d, $J= 6.0$ Hz).
69	d6-DMSO	2.10 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.72 (2H, s, br), 3.69 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J= 6.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J= 7.7$ Hz), 7.20–7.26 (5H, m), 7.34–7.47 (4H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 8.08 (1H, t, $J= 6.1$ Hz).
70	d6-DMSO	2.10 (3H, s), 2.20 (2H, s, br), 2.40 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J= 6.0$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J= 8.2$ Hz), 7.20–7.26 (4H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.52–7.63 (4H, m), 8.08 (1H, t, $J= 6.1$ Hz).
71	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.20–3.40 (2H, s, br), 3.69 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J= 6.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J= 7.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J= 8.1$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J= 7.5$ Hz), 7.47–7.50 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J= 7.9$ Hz), 7.99–8.01 (1H, m), 8.09 (1H, t, $J= 6.1$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J= 1.5, 5.0$ Hz), 8.81–8.83 (1H, m)

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
72	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.20–3.40 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.62 (2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.09 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 8.63 (2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz)
73	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.04 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.23–3.37 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 3.71 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 4.33 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.19 (1H, 7.6 Hz), 6.31 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.81 (1H, dd, $J=2.1, 9.2$ Hz), 7.12–7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.05 (1H, t, $J=6.1$ Hz)
74	d6-DMSO	1.48–1.54 (2H, m), 1.55–1.59 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.05–3.09 (4H, m) 3.25–3.36 (2H, s, br), 3.72 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.00 (2H, s) m 6.16 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.10 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.06 (1H, t, $J=6.0$ Hz)
75	CD <sub>3</sub> OD	2.05 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.34 (4H, s).

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
76	d6-DMSO	1.92 (3H, s), 3.19–3.42 (2H, s, br), 3.67 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.12–7.30 (9H, m), 8.25 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 11.10 (1H, s, br).	
77	d6-DMSO	0.91 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.01 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.33 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.14–7.22 (4H, m), 7.25–7.31 (5H, m), 8.36 (1H, t, $J=6.1$ Hz)	10
78	d6-DMSO	0.67 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.24–1.34 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.32 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.16–7.22 (4H, m), 7.25–7.31 (5H, m), 8.35 (1H, t, $J=6.1$ Hz)	20
79	d6-DMSO	1.15 (6H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.68–3.74 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.03–4.13 (1H, m), 4.41 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.40 (2H, s), 7.31–7.41 (6H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.15 (2H, br. s + $\text{H}_2\text{C}/\text{sa}/\text{t}$ ), 8.28 (1H, s), 8.69 (1H, t, $J = 6.0$ Hz)	30
80	CD <sub>3</sub> OD	2.68 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39–7.46 (3H, m), 7.89–7.92 (3H, m).	40
81	CD <sub>3</sub> OD	2.40 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.36 (4H, s), 7.41–7.46 (4H, m), 7.89–7.93 (2H, m), 8.16 (1H, s).	

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
82	d6-DMSO	3.98 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.61 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49–7.53 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.91–7.94 (2H, m), 8.15–8.40 (2H, s, br), 8.55 (2H, s), 8.94 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)
83	d6-DMSO	3.98 (2H, q, $J = 5.64$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 5.96$ ), 5.61 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.16$ ), 7.42 (2H, d, $J = 8.16$ Hz), 7.50 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d, d, $J = 2.44, 7.16$ Hz), 8.33 (2H, s, br), 8.56 (1H, s), 8.96 (1H, t)
84	CD <sub>3</sub> OD	4.05 (2H, s) 4.44 (2H, s) 5.25 (2H, s) 6.96–7.03 (2H, m) 7.22–7.36 (4H, m) 7.39–7.57 (7H, m) 7.66–7.68 (1H, m) 8.09 (1H, s)
85	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J = 5.68$ Hz), 4.38 (2H, d $J = 5.92$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 5.68$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.16$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.60$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.08$ ), 7.39 (2H, d, $J = 8.04$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.68 (1H, t, $J = 6.08$ Hz)
86	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J = 5.82$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 6.79$ Hz), 5.16 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.01$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.01$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.33$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.33$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.08 (3H, s, br), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, t, $J = 5.90$ Hz).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
87	d6-DMSO	3.23 (2H, s, br), 3.55 (2H, s, br), 3.88 (6H, s, br), 3.98 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 4.40 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.39 (2H, s), 7.27– 7.36 (6H, m), 7.40 (2H, d, 8.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, s), 8.71 (1H, s)
88	d6-DMSO	3.99 (2H, q, $J = 5.19$ Hz), 4.41 (2H, d, $J = 6.136$ Hz), 5.45 (2H, s), 7.00– 7.03 (4H, m), 7.14–7.18 (1H, m), 7.33– 7.39 (7H, m), 8.07 (3H, s, br), 8.81 (1H, s), 9.07–9.10 (1H, m).
89	d6-DMSO	0.88 – 0.95 (2H, m), 0.97 – 1.04 (2H, m), 2.50–2.70 (2H, br s), 4.33 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.16 – 7.31 (8H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.8$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 1.5,$ 6.8 Hz), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, t, $J=6.0$ Hz).
90	d6-DMSO	2.06 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.06 (4H, s), 6.23 (1H, dt, $J = 1.4,$ 6.7 Hz), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.86 – 6.88 (2H, m), 7.23 – 7.25 (2H, m), 7.27 – 7.29 (2H, m), 7.32 – 7.34 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6,$ 9.2 Hz), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.4, 2.0, 6.8$ Hz), 8.11 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
91	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.31 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.07 (4H, s), 6.24 (1H, td, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.32 - 6.37 (1H, m), 6.42 (1H, dd, $J = 0.7, 9.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.8$ Hz), 7.72 - 7.79 (1H, m), 7.93 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).
92	d6-DMSO	0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06-7.16 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).
93	d6-DMSO	0.80-0.88 (2H, m), 0.88-0.98 (5H, m), 1.98 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz), 8.32 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
94	d6-DMSO	1.87 (1H, s), 1.96 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.32 – 2.35 (8H, m), 3.69 (1H, s), 4.28 (1H, s), 4.34 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.03 – 5.04 (4H, m), 6.22 (1H, dt, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.28 – 6.29 (1H, m), 6.38 – 6.40 (1H, m), 6.83 – 6.85 (2H, m), 6.92 – 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.21 – 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 9.2$ Hz), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.4, 2.0, 6.8$ Hz) ppm. NH2 not observed
95	d6-DMSO	0.95 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.87 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.96 (2H, t, $J = 1.24$ Hz), 2.31 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.35 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.21 (1H, dt, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.38 – 6.41 (1H, m), 6.21 – 6.22 (1H, m), 6.89 – 6.96 (2H, m), 7.01 – 7.03 (2H, m), 7.19 – 7.21 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 9.1$ Hz), 7.73 – 7.78 (2H, m)
96	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.69 – 3.03 (2H, br s), 3.69 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.26 – 6.36 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 – 7.31 (5H, m), 7.46 – 7.55 (1H, m), 8.07 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).

10

20

30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
97	d6-DMSO	2.04 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.08–7.15 (2H, m), 7.19–7.22 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$ ).
98	d6-DMSO	0.82 – 0.90 (2H, m), 0.90 – 0.96 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (2H, br s), 4.31 (2H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.11 – 7.21 (4H, m), 7.21 – 7.27 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$ ).
99	d6-DMSO	0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.82 (2H, s, br), 1.98 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.30 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.04–7.17 (5H, m), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$ ).
100	d6-DMSO	0.82–0.88 (2H, m), 0.88–0.98 (5H, m), 1.98 (6H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.19–7.26 (3H, m), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$ ).

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
101	d6-DMSO	1. 98 (3H, s), 2. 01 (3H, s), 2. 02–2. 14 (2H, s, br), 2. 32 (6H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 61 (2H, s), 4. 33 (2H, d, J = 5. 0Hz), 5. 03 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 6. 29 (1H, s), 6. 83 (2H, d, J = 8. 2Hz), 6. 95 (2H, s), 7. 14 (2H, d, J = 8. 2Hz), 7. 22 (1H, s), 7. 42 (1H, t, J = 5. 0Hz), 7. 51 (1H, s).
102	d6-DMSO	0. 94 (3H, t, J = 7. 0Hz), 1. 94 (3H, s), 1. 98 (3H, s), 2. 32 (6H, s), 3. 66 (2H, s), 3. 90 (2H, s), 4. 14 (2H, q, J = 6. 9Hz), 4. 35 (2H, d, J = 5. 0Hz), 5. 17 (2H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 97–7. 01 (m, 4H), 7. 10 (2H, d, J = 8. 2Hz), 7. 22 (1H, s), 7. 49 (1H, s), 7. 78 (1H, t, J = 5. 0Hz).
103		0. 79 – 0. 95 (4H, m), 1. 98 (3H, s), 2. 36 (2H, br s), 4. 34 (2H, d, J = 5. 9 Hz ), 5. 20 (2H, s), 5. 30 (2H, s), 7. 12 – 7. 27 (9H, m), 7. 51 (1H, s), 7. 87 (1H, s), 8. 22 (1H, s), 8. 53 (1H, t, J = 6. 0 Hz ).
104		1. 98 (3H, s), 3. 20–3. 40 (2H, br s), 3. 70 (2H, s), 4. 35 (2H, d, J = 6. 4 Hz ), 5. 19 (2H, s), 5. 21 (2H, s), 7. 12 – 7. 32 (9H, m), 7. 52 (1H, d, J = 0. 7 Hz ), 7. 67 (1H, d, J = 1. 3 Hz ), 7. 81 (1H, d, J = 1. 3 Hz ), 8. 38 (1H, t, J = 6. 4 Hz ).

10

20

30

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
105		0.81 - 0.89 (2H, m), 0.89 - 0.96 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.66 (2H, br s), 4.32 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.17 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.13 - 7.24 (7H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.35 (1H, t, $J = 6.4$ Hz).	10
106		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.32 (2H, br s), 3.65 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.05 - 7.25 (8H, m), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).	
107		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.19 - 2.41 (2H, br s), 3.64 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.17 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).	20
108		1.98 (3H, s), 2.89 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.11 - 7.36 (9H, m), 7.52 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).	30
109		1.91 (2H, br s), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.38 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.01 - 7.16 (3H, m), 7.17 - 7.26 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.85 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
110		0.87 - 1.11 (4H, m), 1.99 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.80 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.12 - 7.38 (9H, m), 7.53 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, t, $J = 6.3$ Hz).
111	d6-DMSO	1.97 (3H, s), 2.14-2.30 (2H, s, br), 2.29 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 8.23 (1H, s).
112	d6-DMSO	1.82-2.00 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.60 (s, 2H), 4.39 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (s, 1H), 7.25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).
113	d6-DMSO	1.91-2.04 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.32 (6H, s), 3.60 (2H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.29 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.59 (1H, s).
114	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (6H, s), 3.93 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.37 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.14-7.20 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.86 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.08 (3H, br s), 8.14 (1H, s).

10

20

30

40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)	
115	d6-DMSO	1. 98 (3H, s), 2. 38 (6H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 94 (2H, d, $J= 5.8\text{Hz}$ ), 4. 40 (2H, d, $J= 5.0\text{Hz}$ ), 5. 20 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 7. 06–7. 09 (4H, m), 7. 15–7. 18 (2H, m) 7. 23 (1H, s), 7. 52 (1H, s), 7. 89 (1H, s), 7. 99 (1H, t, $J= 4.9\text{Hz}$ ), 8. 08 (2H, br s), 8. 14 (1H, s).	10
116	d6-DMSO	1. 98 (3H, s), 2. 38 (6H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 94 (2H, d, $J= 5.8\text{Hz}$ ), 4. 40 (2H, d, $J= 5.0\text{Hz}$ ), 5. 20 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 7. 06–7. 09 (4H, m), 7. 15–7. 18 (2H, m) 7. 23 (1H, s), 7. 52 (1H, s), 7. 89 (1H, s), 7. 99 (1H, t, $J= 4.9\text{Hz}$ ), 8. 08 (2H, br s), 8. 14 (1H, s).	
117	d6-DMSO	1. 99 (3H, s), 2. 09 (2H, br s), 3. 71 (2H, s), 4. 36 (2H, d, $J= 5.9\text{Hz}$ ), 5. 23 (2H, s), 5. 41 (2H, s), 7. 02 (1H, d, $J= 11.2\text{Hz}$ ), 7. 08 (1H, d, $J= 7.9\text{Hz}$ ), 7. 21 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$ ), 7. 24 (1H, s), 7. 29 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$ ), 7. 42 (1H, t, $J= 7.9\text{Hz}$ ), 7. 54 (1H, s), 8. 44 (1H, s), 8. 80 (1H, t, $J= 5.9\text{Hz}$ ).	20
118	d6-DMSO	1. 98 (3H, s), 2. 30 (6H, s), 3. 61 (2H, s), 4. 36 (2H, d, $J= 4.7\text{Hz}$ ), 5. 21 (2H, s), 5. 36 (2H, s), 6. 98 (2H, s), 7. 17–2. 26 (5H, m), 7. 53 (1H, s), 8. 20 (1H, t, $J= 4.6\text{ Hz}$ ), 8. 38 (1H, s)	30
119	d6-DMSO	1. 70– 2. 20 (2H, br s), 1. 99 (3H, s), 2. 18 (3H, d, $J= 1.6\text{Hz}$ ), 3. 71 (2H, s), 4. 36 (2H, d, $J= 5.2\text{ Hz}$ ), 5. 23 (2H, s), 5. 40 (2H, s), 7. 05 (1H, d, $J= 8.0\text{Hz}$ ), 7. 21–7. 29 (6H, m), 7. 54 (1H, s), 8. 44 (1H, s), 8. 65 (1H, t, $J= 5.2\text{Hz}$ ).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト (ppm)	
121	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (8H, m), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.17 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.15-7.29 (5H, m), 7.49 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 6.1Hz).	10
122	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.35 (1H, t, J = 6.2Hz).	20
123	d6-DMSO	1.11 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.1Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.9Hz), 6.66 (1H, s), 7.15-7.28 (5H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.2Hz).	30
124	d6-DMSO	2.31 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.80 (3H, s), 3.92 (2H, d, J = 5.72Hz), 4.39 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.46 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.91-7.92 (1H, m), 7.98-8.07 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (3H, s), 8.62 (1H, d, J = 7.56Hz).	
126	d6-DMSO	2.36 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.41 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.68 (2H, s), 7.13 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.17-8.34 (4H, m), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, br, s).	40

実施例番号	溶媒	化学シフト ( ppm)
127	d6-DMSO	2.37 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.92 (2H, d, $J = 5.36\text{Hz}$ ), 4.43 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$ ), 5.80 (2H, s), 7.14 (2H, s), 7.76–7.82 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$ ), 8.37 (3H, s), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, br, s).
128	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.35 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 4.7\text{Hz}$ ), 5.25 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (2H, s), 7.30–7.34 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, br s), 7.89 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$ ).
129	d6-DMSO	2.01 (4H, s), 2.37 (6H, s), 3.65–3.72 (4H, m), 3.91 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$ ), 5.55 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.16 (2H, s), 7.92 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.58 (1H, s).

10

20

30

## 【0245】

## 生物学的方法

血漿カリクレインに対する式 (I) の化合物の阻害能は以下のバイオアッセイを使用して測定することができる。

## 【0246】

血漿カリクレインの  $\text{IC}_{50}$  の測定

公開されている標準的な方法 ( 例えば Johansen et al . , Int . J .  
Tiss . Reac . 1986 , 8 , 185 ; Shori et al . , Biochem . Pharmacol . , 1992 , 43 , 1209 ; Sturzbecher et al . , Biol . Chem . Hoppe - Seyler , 1992 , 373 , 10 40  
25 参照 ) を使用してインビトロ血漿カリクレイン阻害活性を測定した。ヒト血漿カリクレイン ( Protogen 社 ) を 37 °C で蛍光基質 H - D Pro - Phe - Arg - AF C と各種濃度の試験化合物の存在下にインキュベートした。 410 nm における吸光度の変化を測定することにより残留酵素活性 ( 反応初速度 ) を求め、試験化合物の  $\text{IC}_{50}$  値を求めた。

## 【0247】

これらのアッセイから得られたデータを下表 15 に示す。必ずしもそうでない場合もあるが、一般に、好ましい化合物は 200 nM 未満の  $\text{IC}_{50}$  を示す。

## 【0248】

【表16】

表15

実施例番号	IC50 (ヒトPKal) nM	
1	63	10
2	15	
3	6	
4	121	
8	348	
9	543	
10	571	
11	2419	
12	5119	
13	2383	
14	2295	20
15	5694	
16	186	
17	492	
18	435	
19	768	
20	4947	
21	4522	
22	3269	
23	1596	
24	431	30
25	1327	
26	437	
27	848	

実施例番号	IC50 (ヒトPKal) nM	
28	1326	
29	140	
30	773	
31	251	
32	732	10
33	919	
34	3599	
35	2100	
36	203	
37	170	
38	2311	20
39	1092	
40	1661	
41	4704	
42	953	
43	196	
44	355	30
45	135	
46	1164	
47	74	
48	624	
49	89	
50	56	
51	341	40
52	475	
53	677	

実施例番号	IC50 (ヒトPKal) nM	
54	30	10
55	3267	
56	3856	
57	7178	
58	4915	
59	2742	
60	3115	
61	2990	
62	6034	
63	7338	
64	6253	20
65	4558	
66	5383	
67	3503	
68	2093	
69	689	
70	4593	
71	702	
72	3021	
73	7580	
74	1584	30
75	4499	
76	8767	
77	3722	
78	4133	
79	5546	

実施例番号	IC50 (ヒトPKal) nM	
80	2340	10
81	695	
82	488	
83	452	
84	8379	
85	11	
86	7	
87	5480	
88	6989	
89	226	
90	114	20
91	29	
92	40	
93	2845	
94	11	
95	16	
96	63	
97	28	
98	701	
99	38	
100	2321	30
101	4	
102	11	
103	694	
104	30	
105	941	40

実施例番号	IC50 (ヒトPKal) nM	
106	2	
107	3	
108	33	
109	5	
110	2584	10
111	1	
112	2	
113	2	
114	0.6	
115	8	
116	11699	20
117	51	
118	1	
119	9	
121	155	
122	151	
123	2149	30
124	2	
125	3	
126	3	
127	731	
128	934	
129	24	40

## 【0249】

選択した化合物を更に類縁酵素 K L K 1 に対する阻害活性についてスクリーニングした。式 (I) の化合物の K L K 1 阻害能は以下のバイオアッセイを使用して測定することができる。

## 【0250】

K L K 1 の IC<sub>50</sub> の測定

公開されている標準的な方法 (例えば Johansen et al., Int. J. Tiss. React. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher e 50

t a l . , B i o l . C h e m . H o p p e - S e y l e r , 1 9 9 2 , 3 7 3 , 1 0 2 5 参照) を使用してインビトロ K L K 1 阻害活性を測定した。ヒト K L K 1 ( C a l l b i o c h e m 社) を 3 7 で 蛍光基質 H - D V a l - L e u - A r g - A F C と各種濃度の試験化合物の存在下にインキュベートした。4 1 0 n m における吸光度の変化を測定することにより残留酵素活性(反応初速度)を求め、試験化合物の I C <sub>5</sub> <sub>0</sub> 値を求めた。

【 0 2 5 1 】

このアッセイから得られたデータを下表 1 6 に示す。

【 0 2 5 2 】

【表 17】

表16 (KLK1 活性)

実施例番号	IC <sub>50</sub> (ヒト KLK1) nM	
1	>10,000	10
2	>10,000	
3	>10,000	
4	>10,000	
8	6360	
9	>10,000	
10	>10,000	
11	>10,000	
12	>10,000	
13	>10,000	
14	6370	20
15	>10,000	
16	>10,000	
17	>10,000	
18	>10,000	
19	>10,000	
20	2400	
21	7500	
22	>10,000	
23	>10,000	
24	>10,000	30
25	>10,000	
26	>10,000	
27	>10,000	

実施例番号	IC <sub>50</sub> (ヒトKLK1) nM	
28	>10,000	10
29	>10,000	
30	>10,000	
31	8080	
32	>10,000	
33	>10,000	
34	>10,000	
35	>10,000	
36	>10,000	
37	>10,000	
38	>10,000	20
39	>10,000	
40	>10,000	
41	>10,000	
42	>10,000	
43	>10,000	
44	>10,000	
45	>10,000	
46	4890	
47	>10,000	
48	>10,000	30
49	>10,000	
50	>10,000	
51	>10,000	
52	>10,000	
53	>10,000	

実施例番号	IC <sub>50</sub> (ヒト KLK1) nM
54	>10,000
56	5480
57	>10,000
58	>10,000
59	>10,000
60	>10,000
61	>10,000
62	>10,000
63	>10,000
64	>10,000
65	>10,000
66	4230
67	6970
68	>10,000
69	>10,000
70	>10,000
71	>10,000
72	>10,000
73	>10,000
74	>10,000
75	>10,000
76	>10,000
77	>10,000
78	>10,000
79	>10,000
80	>10,000

10

20

30

40

実施例番号	IC <sub>50</sub> (ヒトKLK1) nM
81	>10,000
82	>8660
83	>10,000
84	>10,000
85	>8510
86	>10,000
87	>10,000
88	>10,000
89	>10,000
90	>10,000
91	>10,000
92	10,000
93	>10,000
94	10900
95	3900
96	>10,000
97	>10,000
98	>10,000
99	>10,000
100	>10,000
101	6310
102	4270
103	>10000
104	>10000
105	>10000
106	>10000

10

20

30

40

実施例番号	IC <sub>50</sub> (ヒト KLK1) nM
107	>10000
108	>10000
109	>10000
110	>10000
111	>10000
112	>10000
113	>10000
114	>10000
115	>10000
116	>10000
117	>10000
118	>10000
119	>10000
121	>10,000
122	>10,000
123	>10,000
124	301
125	657
126	566
127	>10,000
128	2660
129	>10,000

10

20

30

## 【0253】

40

選択した化合物を更に類縁酵素であるプラスミン、トロンビン、トリプシン、第Xa因子及び第XIa因子に対する阻害活性についてスクリーニングした。これらの酵素に対する式(I)の化合物の能力は以下のバイオアッセイを使用して測定することができる。

## 【0254】

## 酵素選択性の測定

適切な蛍光基質を使用してヒトセリンプロテアーゼ酵素であるプラスミン、トロンビン、トリプシン、第Xa因子及び第XIa因子の酵素活性をアッセイした。5分間に基質から放出された蛍光の蓄積をモニターすることによりプロテアーゼ活性を測定した。1分当たりの蛍光強度の線形増加率を百分率(%)活性として表した。ミカエリス・メンテン式の標準変形により各基質の切断のK<sub>m</sub>を求めた。基質K<sub>m</sub>濃度で化合物阻害剤アッセイ

50

を実施し、非阻害下の酵素活性（100%）の50%阻害を生じる阻害剤の濃度（IC<sub>50</sub>）として活性を計算した。

【0255】

これらのアッセイから得られたデータを下表17に示す。

【0256】

【表18】

表17 (選択性データ)

実施例番号	IC50 (nM)			
	トロンбин	トリプシン	プラスミン	第XIIa因子
1	>40000	>40000	>40000	>10000
2	>40000	>40000	24805	>10000
83	>40000	26565	27242	>8510
84	>40000	>40000	>40000	>10000
101				>10000
119				>40000
124				>40000
125				>40000
126				>40000
127				>40000

【0257】

薬物動態

選択した実施例の薬物動態試験を実施し、雄性S prague - Dawleyラットに単回経口投与後の薬物動態を評価した。典型的には、5%クレモフォール：5%エタノール：90%リン酸緩衝生理食塩水又は20% Labrasol：80%水に公称濃度2mg / mL (10mg / kg)で調製した試験化合物の組成物5mL / kgをラット2匹又は3匹に単回経口投与した。投与後、8時間にわたって血液試料を採取した。典型的な試料採取時点は、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間及び8時間が挙げられる。採取後、血液試料を遠心し、血漿画分について試験化合物の濃度をLCMSにより分析した。これらの試験から得られた経口暴露データを以下に示す。

【0258】

10

20

30

40

【表19】

表18 (経口暴露データ)

実施例番号	経口投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (分)
1	11	81	280
2	11	59	300
37	10	171	210
43	8.9	71	240
45	10	228	155
101	9.7	67	300

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	403/10	C 0 7 D 403/10
C 0 7 D	409/06	C 0 7 D 409/06
C 0 7 D	409/14	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D	413/06	C 0 7 D 413/06
C 0 7 D	417/06	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D	417/14	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K	31/40	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K	31/4025	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K	31/415	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K	31/4155	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K	31/4178	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K	31/4192	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K	31/4196	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K	31/422	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K	31/427	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K	31/428	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K	31/4439	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/444	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K	31/454	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K	31/497	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	1/18	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	3/10	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/00	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	7/02	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	7/04	A 6 1 P 7/04
A 6 1 P	7/10	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/02	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/12	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P 43/00 111

(31)優先権主張番号 61/865,732

(32)優先日 平成25年8月14日(2013.8.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 バット, アンジェイ・ロマン

イギリス国、ハンプシャー・エス・オー・17・2・エル・ジェイ、サウサンプトン、セント・デ

ニーズ、ケント・ロード・41

(72)発明者 デイビー・レベッカ・ルイーズ  
イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・4・0・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・227、カルビスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 エドワーズ、ハンナ・ジョイ  
イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・4・0・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・227、カルビスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 エバンス、デイビッド・マイケル  
イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・4・0・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・227、カルビスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 ペテン、スティーブン・ジョン  
イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・4・0・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・227、カルビスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2002-535244 (JP, A)  
特表2009-545611 (JP, A)  
国際公開第2012/017020 (WO, A1)  
特表2011-514910 (JP, A)  
特表2009-519967 (JP, A)  
特表2009-519966 (JP, A)  
国際公開第2004/110374 (WO, A1)  
国際公開第2013/1111108 (WO, A1)  
国際公開第2012/142308 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 207/416  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/4025  
A 61 K 31/415  
A 61 K 31/4155  
A 61 K 31/4178  
A 61 K 31/4192  
A 61 K 31/4196  
A 61 K 31/422  
A 61 K 31/427  
A 61 K 31/428  
A 61 K 31/4439  
A 61 K 31/444  
A 61 K 31/454  
A 61 K 31/4709  
A 61 K 31/497  
A 61 K 31/5377  
A 61 P 1/00  
A 61 P 1/18

A 61P 3 / 10  
A 61P 7 / 00  
A 61P 7 / 02  
A 61P 7 / 04  
A 61P 7 / 10  
A 61P 9 / 00  
A 61P 9 / 02  
A 61P 9 / 10  
A 61P 11 / 00  
A 61P 13 / 12  
A 61P 19 / 02  
A 61P 25 / 00  
A 61P 27 / 02  
A 61P 29 / 00  
A 61P 35 / 00  
A 61P 43 / 00  
C 07D 231 / 14  
C 07D 401 / 06  
C 07D 401 / 10  
C 07D 401 / 14  
C 07D 403 / 10  
C 07D 409 / 06  
C 07D 409 / 14  
C 07D 413 / 06  
C 07D 417 / 06  
C 07D 417 / 14  
C Aplus / REGISTRY (STN)