

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6527147号
(P6527147)

(45) 発行日 令和1年6月5日 (2019. 6. 5)

(24) 登録日 令和1年5月17日 (2019. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 401/12 C S P

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

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10

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

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

請求項の数 24 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-533961 (P2016-533961)
 (86) (22) 出願日 平成26年8月14日 (2014. 8. 14)
 (65) 公表番号 特表2016-530262 (P2016-530262A)
 (43) 公表日 平成28年9月29日 (2016. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2014/052510
 (87) 国際公開番号 W02015/022546
 (87) 国際公開日 平成27年2月19日 (2015. 2. 19)
 審査請求日 平成29年8月14日 (2017. 8. 14)
 (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)
 (31) 優先権主張番号 61/865, 756
 (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)

(73) 特許権者 516045517
 カルヴィスタ ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 イギリス ソールズベリー エスピー4
 オージェキュー 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
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

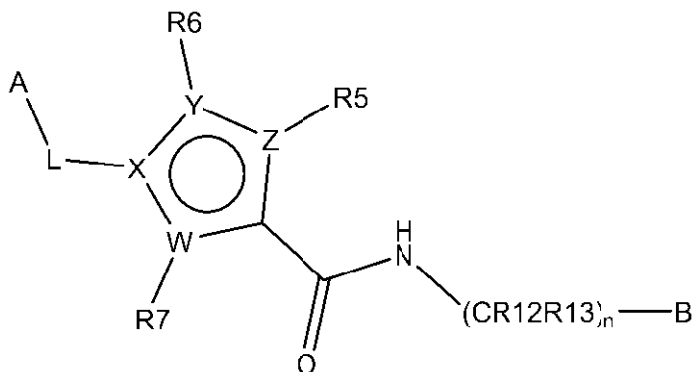
(54) 【発明の名称】 血漿カリクレインの阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



式 (I)

の化合物又はこれらの互変異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩若しくは溶媒和物。

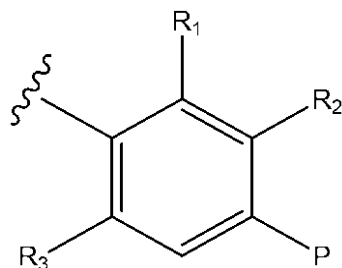
[式中、

B は、一置換されていてもよいイソキノリニル又は置換されていてもよい1H-ピロロ[2,3-

b) ピリジンであって、前記任意の置換基が N R 8 R 9 であり、R 8 及び R 9 が H であるか、又は

B は下記の基であり、

【化 2】



10

式中、

n は 1 であり、

R 1、R 2 及び R 3 は独立に H、アルキル及びハロから選ばれ、ここでアルキルはメチルであり、

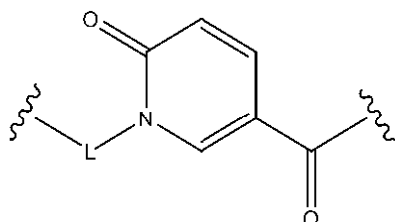
P は C H₂ N H₂ であり；

W、X、Y 及び Z は、W、X、Y 及び Z を含む環が 6 員芳香族複素環であるように、独立に C、C (R 1 6) - C、C (R 1 6) = C、C = N、および N から選ばれ、又は

W、X、Y 及び Z を含む環は下記の基であり、

20

【化 3】



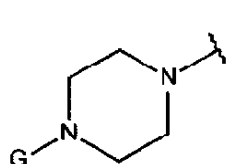
R 5、R 6 及び R 7 は独立に不在であり、又は独立に H、アルキル、アルコキシ、OH、及び - N R 8 R 9 から選ばれ、ここで、アルキルはメチル、アルコキシはメトキシ、R 8 及び R 9 はそれぞれ独立して H 及びメチルから選ばれ、

30

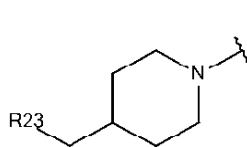
R 1 6 は H であり；

A はアリール、ヘテロアリール、並びに下記の式 (A)、(B)、(C)、及び (D) から選ばれた置換基から選ばれ、

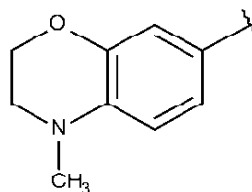
【化 4】



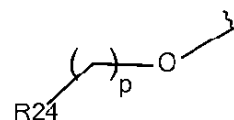
式 (A)



式 (B)



式 (C)



式 (D)

40

式中、

アリールはフェニルであり、アルコキシ、ヘテロアリール^a、- (C H₂)₁₋₃ - ヘテロアリール^a、及び - (C H₂)₁₋₃ - N R 1 4 R 1 5 から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよく、ここで、アルコキシはメトキシ又はメトキシで置換されたエトキシであり、

ヘテロアリール^aは、可能な箇所において 1 個又は 2 個の N 原子を含む、5 員単環式芳香族環であり、ヘテロアリール^aはアルキルで置換されていてもよく、ここでアルキルはメチルであり、

50

R 1 4 及び R 1 5 はそれらが結合されている窒素と一緒に 6 員複素環を形成し、これは 2 個の二重結合を有して不飽和であり、オキソ置換されていてもよく、

ヘテロアリールは、可能な箇所において N 及び S から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の環員を含む、5 員、6 員又は 10 員単環式又は二環式芳香族環であり、アルキル、アルコキシ、アリール^a、ハロ、モルホリニル、ピペリジニル、及び - N R 1 0 R 1 1 から独立に選ばれた置換基で置換されていてもよく、ここでアルキルはメチル、エチル又はイソプロピルであり、アルコキシはイソプロポキシであり、アリール^aはフェニルであり、

R 1 0 及び R 1 1 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、ここでアルキルはメチル、エチル又はイソプロピルであり、又は R 1 0 及び R 1 1 はそれらが結合されている窒素と一緒に 5 員又は 6 員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は 1 個又は 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、またこれはオキソ、アルキル、アルコキシ、C O O R 8、O H、F 及び C F₃ から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよく、ここでアルキルはメチルであって、O H で置換されていてもよく、アルコキシはメトキシであり、R 8 は H、メチル又はエチルであり；

10

G は H、アルキル、C O -フェニル、S O₂-フェニル、(CH₂)_m-アリール、及び (C H₂)_m-ヘテロアリールから選ばれ、

アルキルは 10 個までの炭素原子(C₁-C₁₀)を有する線状飽和炭化水素であり、C O O R 1 0 及びフェニルから選ばれた置換基で置換されていてもよく、R 1 0 は H であり、

20

アリールはフェニルであり、アルコキシ及びハロから独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよく、ここでアルコキシはメトキシであり、

ヘテロアリールは、可能な箇所において N 及び N R 8 から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の環員を含む、5 員単環式芳香族環であり、R 8 はメチルであり、

m は 0 及び 1 から選ばれ、

p は 0、1、2 及び 3 から選ばれ、

R 2 3 はヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、N 及び N R 8 を含む 5 員単環式芳香族環であり、R 8 はメチルであり、

R 2 4 はヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、2 個の N 原子を含む 5 員単環式芳香族環であり、アルキルで置換されていてもよく、ここでアルキルはメチルであり；

30

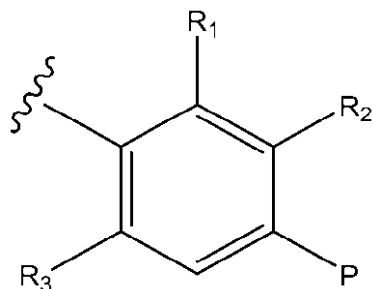
L は -(C H O H)- 及び -(C H₂)- から選ばれたリンカーであり；

R 1 2 及び R 1 3 は H である]

【請求項 2】

B が下記の基であり、

【化 5】



40

式中、

R 1、R 2 及び R 3 が独立に H、アルキル及びハロから選ばれ、ここでアルキルはメチルであり、

P が - C H₂ N H₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

B が、一置換されていてもよいイソキノリニルであり、前記任意の置換基が N R 8 R 9 であり、かつ R 8 及び R 9 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 4】

B が、置換されていてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンであり、前記任意の置換基が N R 8 R 9 であり、かつ R 8 及び R 9 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

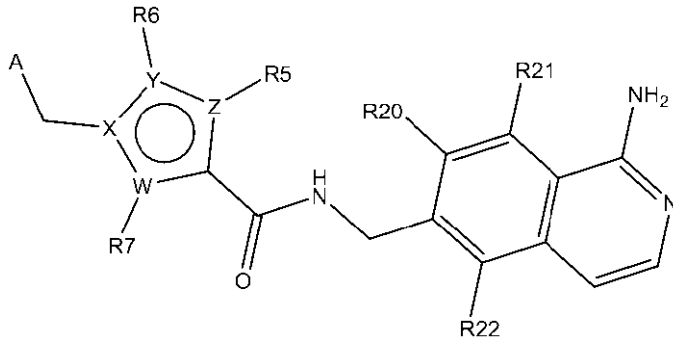
【請求項 5】

L が -CH₂- である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (III)

【化 6】



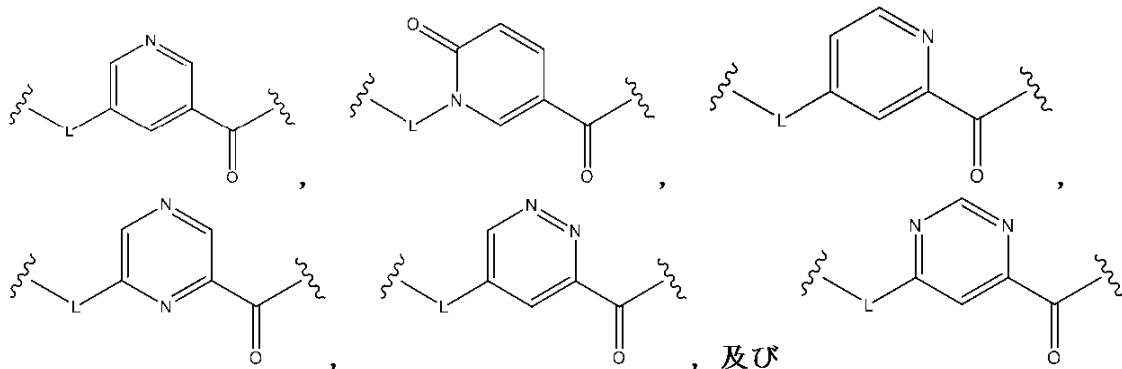
式 (III)

により特定され、式中、R 2 0、R 2 1 及び R 2 2 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

W、X、Y 及び Z が

【化 7】



から選ばれた 6 員複素環を形成する、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

A がフェニルにより置換されたヘテロアリールであり、又は A がヘテロアリール^a、-(CH₂)₁₋₃-ヘテロアリール^aもしくは-(CH₂)₁₋₃-NR 1 4 R 1 5 により置換されたフェニルであり、

ヘテロアリール^aは、可能な箇所において 1 個又は 2 個の N 原子を含む、5 員単環式芳香族環であり、ヘテロアリール^aはアルキルで置換されていてもよく、ここでアルキルはメチルであり、

R 1 4 及び R 1 5 はそれらが結合されている窒素と一緒に 6 員複素環を形成し、これは 2 個の二重結合を有して不飽和であり、オキソ置換されていてもよく、

ヘテロアリールは、可能な箇所において N 及び S から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の環員を含む、5 員、6 員又は 10 員単環式又は二環式芳香族環であり、アルキル、アルコキシ、アリール^a、ハロ、モルホリニル、ピペリジニル、及び -NR 1 0 R 1 1 から独立に選ばれた置換基で置換されていてもよく、ここでアルキルはメチル、エチル又はイソプロピルであり、アルコキシはイソプロポキシであり、アリール^aはフェニルであり、及び

R 1 0 及び R 1 1 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、ここでアルキルはメチル、エチル又はイソプロピルであり、又は R 1 0 及び R 1 1 はそれらが結合されている窒素と一緒に 5 員又は 6 員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は 1 個又は 2 個の二重

10

20

30

40

50

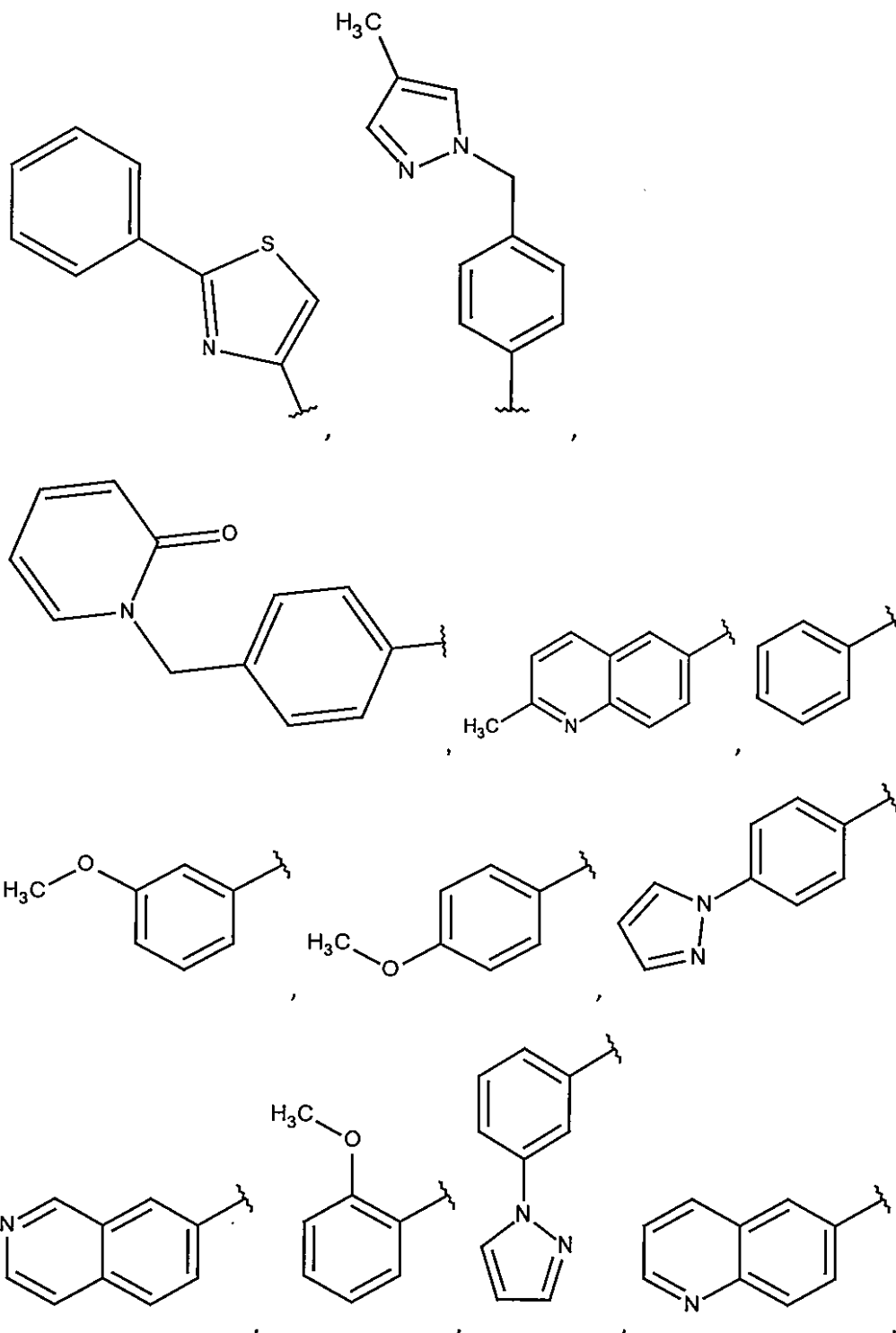
結合を有して不飽和であってもよく、またこれはオキソ、アルキル、アルコキシ、C O O R 8、O H、F 及び C F₃から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよく、ここでアルキルはメチルであって、O Hで置換されていてもよく、アルコキシはメトキシであり、R 8はH、メチル又はエチルであり、及び

R 1 4 及び R 1 5 はそれらが結合されている窒素と一緒に 6 員複素環を形成し、これは 2 個の二重結合を有して不飽和であり、オキソ置換されている、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

A が下記の基から選択され、

【化 8】



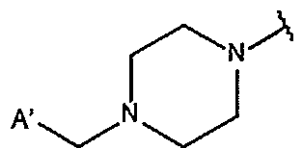
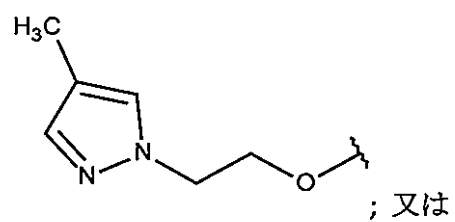
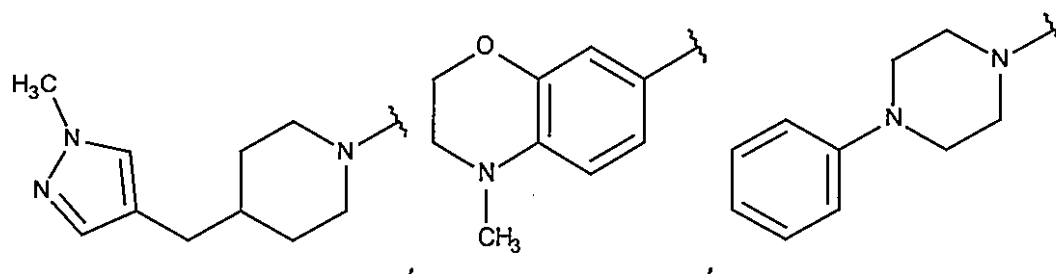
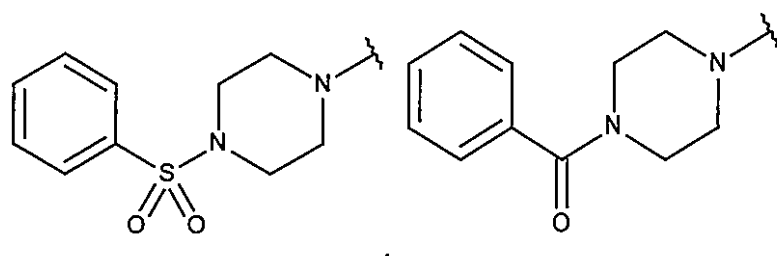
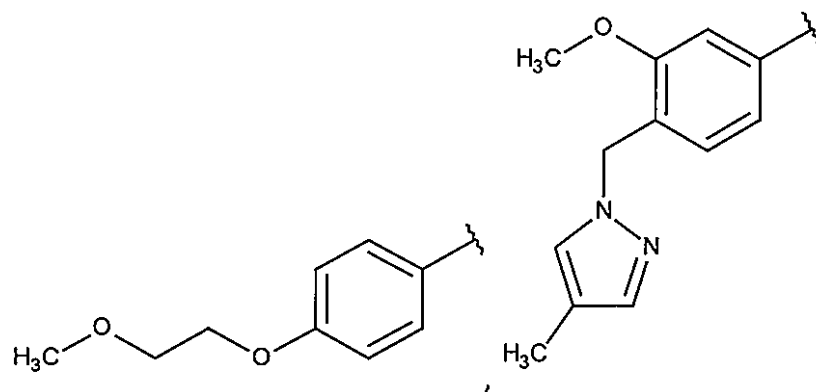
10

20

30

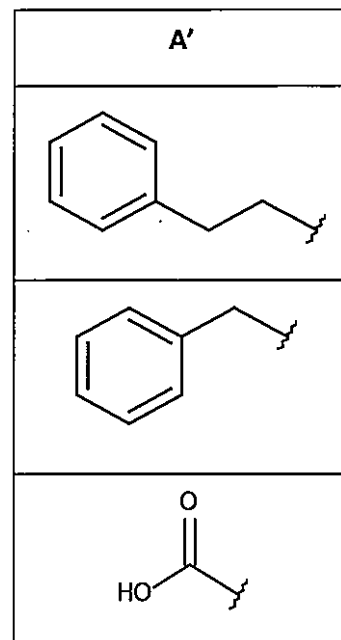
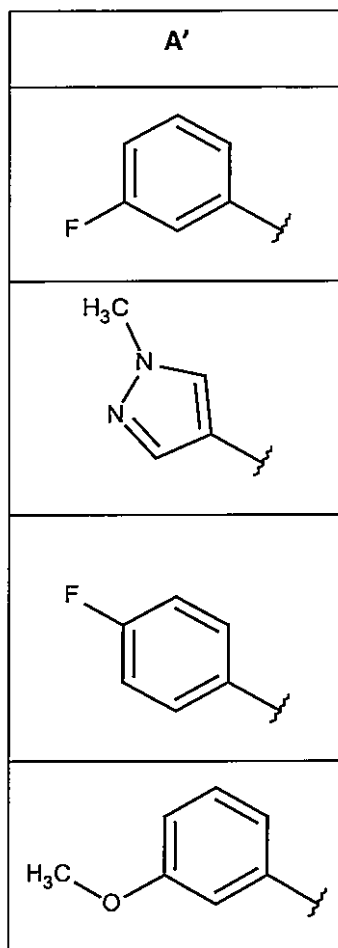
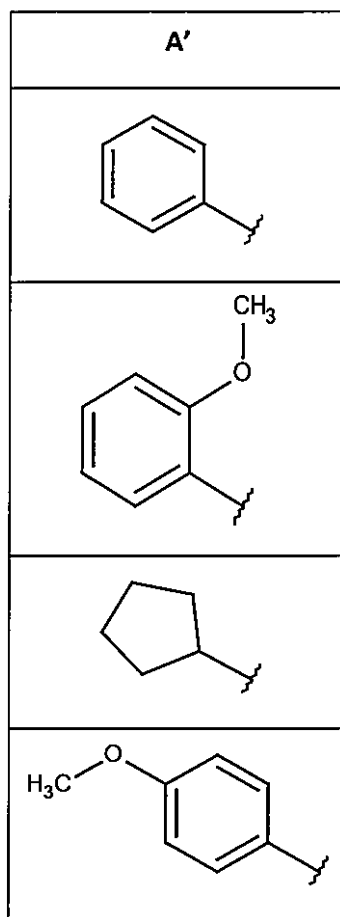
40

50



ここで A' が下記

【化 9】

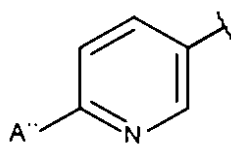


10

20

から選択され、
又は、

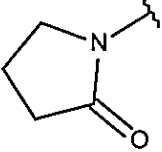
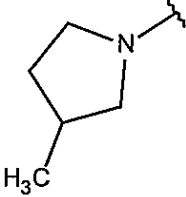
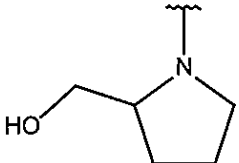
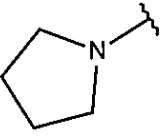
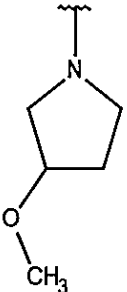
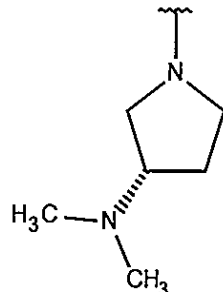
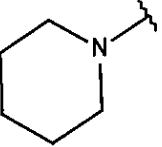
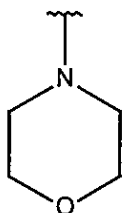
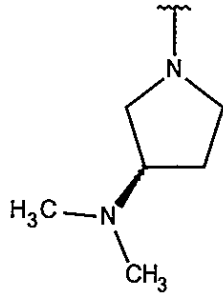
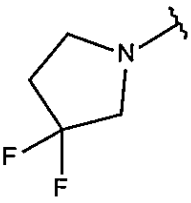
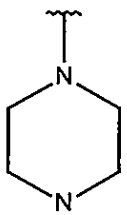
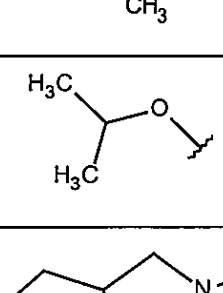
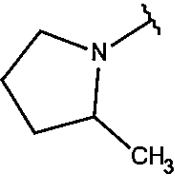
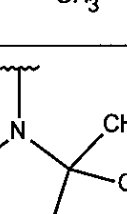
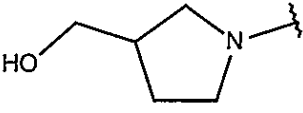
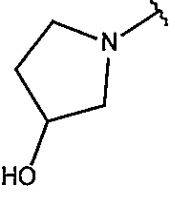
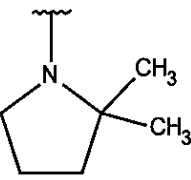
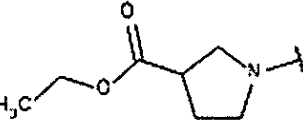
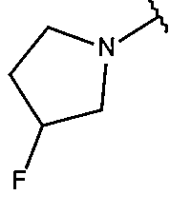
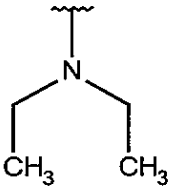
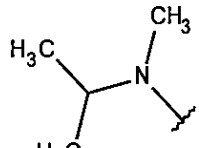
【化 10】

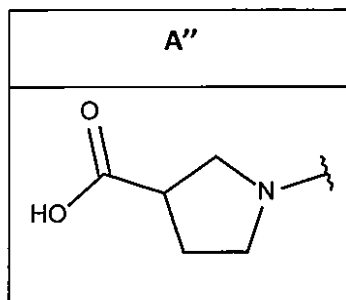
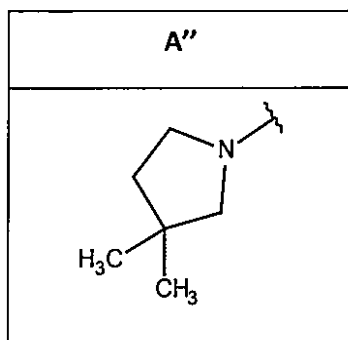


ここで A'' が下記

30

【化 1 1】

A''	A''	A''	
			10
F			
			20
			
			30
			
			40
			

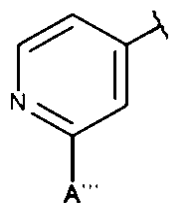


10

から選択され、

又は、

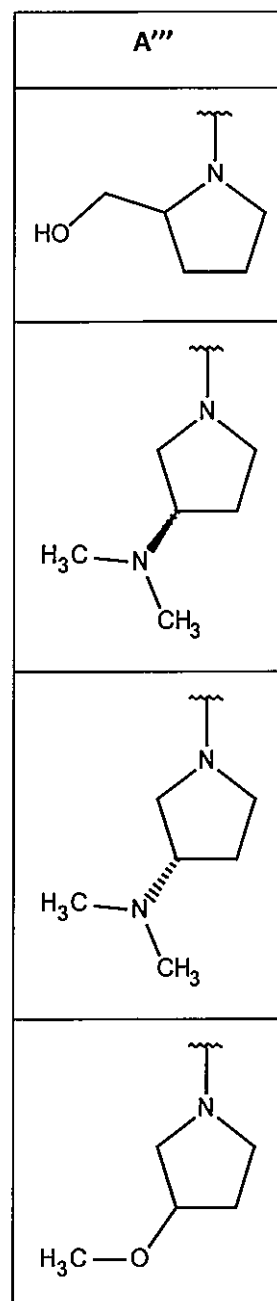
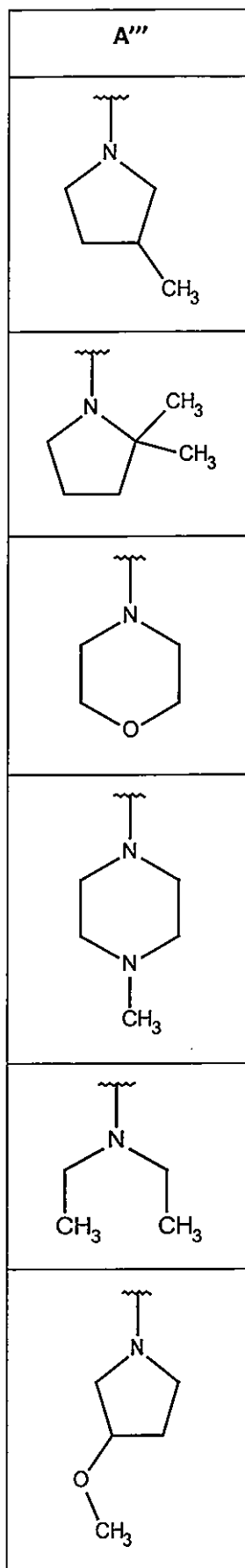
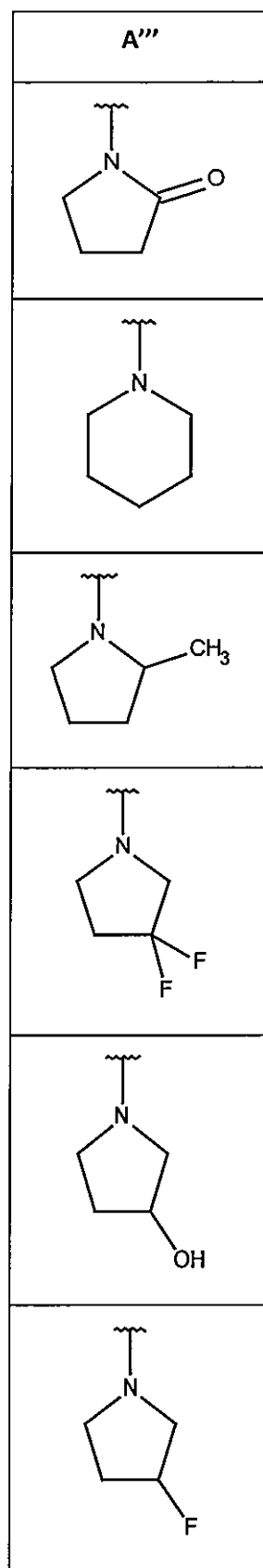
【化 1 2】



20

ここで A''' が下記

【化 1 3】



10

20

30

40

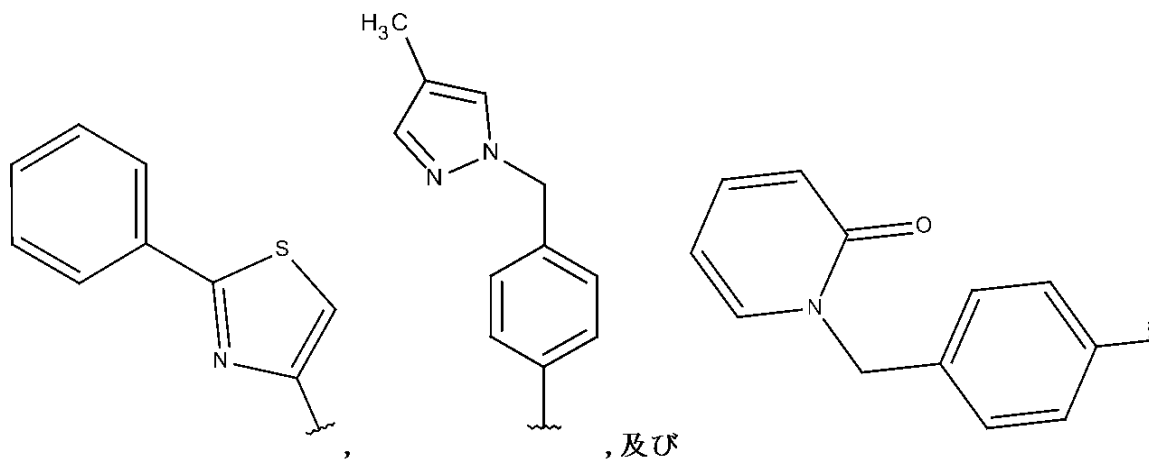
【請求項 10】

L が -CH₂- である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

A が

【化 14】



10

から選ばれる、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

【表 1】

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-4-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-2-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
6-オキソ-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(ヒドロキシ(4-[(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル)ニコチンアミド	20
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリミジン-4-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	30
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリダジン-3-カルボキサミド	
N-[(2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-5-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
N-[(2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	40
N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-メトキシ-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メトキシ-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-(メチルアミノ)-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メチル-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

20

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-ベンジルピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(3-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

30

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(イソキノリン-7-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[3-(ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(キノリン-6-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[3-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(3-メトキシ-4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(ベンゾイルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

20

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-フェニルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)エトキシ]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-ベンジルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

30

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-[(3-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

{4-[(5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}酢酸

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ジエチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-イソプロポキシピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

エチル 1-{5-[[5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-3-カルボキシラート

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

1-{5-[[5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-3-カルボン酸

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

10

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(モルホリン-4-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

20

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ジエチルアミノ)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

30

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピロリジン-4-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]メチル]-5-[[4-[[4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

40

N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-5-[[4-[[4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-6-[[4-[[4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラジン-2-カルボキサミド

N-([4-(アミノメチル)-3-フルオロフェニル]メチル)-5-([4-([4-メチルピラゾール-1-イル]
メチル]フェニル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド；

から選ばれる、化合物又はこれらの医薬上許される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 13】

【表 2】

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-4-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(ヒドロキシ(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メチル)ニコチンアミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリダジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-(メチルアミノ)-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メチル-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(キノリン-6-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({3-メトキシ-4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-7-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)エトキシ]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[6-(ジェチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({6-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({6-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({6-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-{[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]メチル}-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-{[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル}-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-{[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル}-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

から選ばれる、請求項 1 記載の化合物又はこれらの医薬上許される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

30

請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状の治療又は予防のための薬物の製造における請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 6】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状の治療又は予防のための請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵臓炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、高血圧、癌、成人呼吸困難症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術及び術後からの出血から選ばれる、請求項 1 5 に記載の使用。

40

【請求項 1 8】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 9】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が遺伝性血管浮腫である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 2 0】

50

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 2 1】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、脾臓炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、高血圧、癌、成人呼吸困難症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術及び術後からの出血から選ばれる、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が遺伝性血管浮腫である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状が糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は血漿カリクレインの阻害薬並びにこのような誘導体を含む医薬組成物及びこのような誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本発明の阻害薬は血漿カリクレインの阻害薬であり、特に糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性の治療における、多くの治療適用を有する。

血漿カリクレインはキニンをキニノーゲンから遊離し得るトリプシン様セリンプロテアーゼである (K.D.Bhoolaら著 “カリクレイン - キニンカスケード”, Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J.W.Bryantら著 “ヒト血漿カリクレイン - キニン系: 生物学的パラメーター及び生化学的パラメーター” Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K.D.Bhoola ら著 Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; 及び D.J.Campbell 著 “カリクレイン - キニン系の理解に関して: キニンペプチドの測定からの識見”, Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677を参照のこと)。それは固有の血液凝固カスケードの必須の員であるが、このカスケードにおけるその役割はブラジキニンの放出又は酵素開裂を伴わない。血漿プレカリクレインは単一遺伝子によりコードされ、肝臓中で合成される。それは活性血漿カリクレインを与えるために活性化される高分子量キニノーゲンに結合されたヘテロダイマー複合体として血漿中で循環する不活性血漿プレカリクレインとして肝細胞により分泌される。キニンは G タンパク質結合型受容体により作用する炎症の強力な媒介物質であり、キニンのアンタゴニスト (例えば、ブラジキニンアンタゴニスト) が多くの障害の治療のための潜在的な治療薬として既に研究されていた (F.Marceau 及び D.Regoli 著, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852)。

血漿カリクレインは多くの炎症性障害において役割を果たすと考えられる。血漿カリクレインの主要な阻害薬はセルピン C1 エステラーゼ阻害薬である。C1 エステラーゼ阻害薬の遺伝的欠乏を呈する患者は顔、手、喉、胃腸道及び生殖器の間欠的膨潤をもたらす遺伝性血管浮腫 (HAE) を患っている。急のエピソード中に生成されるプリスターは増大された血管透過性をもたらす高分子量キニノーゲン遊離ブラジキニンを開裂する高レベルの血漿カリクレインを含む。大タンパク質血漿カリクレイン阻害薬による治療は増大された血管透過性を生じるブラジキニンの放出を防止することにより HAE を有効に治療することが示されていた (A.Lehmann 著 “遺伝性血管不種の治療及びオン - ポンプ心胸郭手術における血

10

20

30

40

50

液損失の防止のための血漿カリクレイン阻害薬である、エカランチド (DX-88) ” Expert Opin.Biol.Ther.8, p1187-99) 。

【 0 0 0 3 】

血漿カリクレイン - キニン系は進行糖尿病性黄斑浮腫の患者で異常に多量である。血漿カリクレインは糖尿病のラットで網膜血管機能不全に寄与することが最近公表されていた (A.Clermontら著 “ 血漿カリクレインが糖尿病のラットで網膜血管機能不全を媒介し、網膜肥大を誘発する ” Diabetes, 2011, 60, p1590-98)。更に、血漿カリクレイン阻害薬 ASP-440 の投与は糖尿病のラットで網膜血管透過性及び網膜血流異常の両方を軽減した。それ故、血漿カリクレイン阻害薬は糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性を低減するための治療としての実用性を有するべきである。

糖尿病のその他の合併症、例えば、脳出血、腎症、心筋症及び神経障害 (これらの全てが血漿カリクレインとの関連を有する) がまた血漿カリクレイン阻害薬の標的と考えられるかもしれない。

合成血漿カリクレイン阻害薬及び小分子血漿カリクレイン阻害薬が、例えば、Garrett ら (“ ペプチドアルデヒド... ” J.Peptide Res.52, p62-71 (1998))、T.Griesbacher ら (“ ラットにおける急性膵臓炎での内在性キニンにより媒介される症候の発生における血漿カリクレインではなく組織カリクレインの関与 ” British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002))、Evans (“ カリクレインの選択的ジペプチド阻害薬 ” W003/076458)、Szelke ら (“ キニノゲナーゼ阻害薬 ” W092/04371)、D.M.Evans ら (Immunopharmacology, 32, p115-116 (1996))、Szelke ら (“ キニノーゲン阻害薬 ” W095/07921)、Antonsson ら (“ 新しいペプチド誘導体 ” W094/29335)、J.Corte ら (“ セリンプロテアーゼ阻害薬として有益な 6 員複素環 ” W02005/123680)、J.Sturzbecher ら (Brazilian J.Med.Biol.Res 27, p1929-34 (1994))、Kettner ら (米国特許第5,187,157号)、N.Teno ら (Chem.Pharm.Bull.41, p1079-1090 (1993))、W.B.Young ら (“ 血漿カリクレインの小分子阻害薬 ” Bioorg.Med.Chem.Letts.16, p2034-2036 (2006))、Okada ら (“ 強力かつ選択的なプラスミン及び血漿カリクレイン阻害薬の開発並びに構造 - 活性関係についての研究 ” Chem.Pharm.Bull.48, p1964-72 (2000))、Steinmetzer ら (“ トリプシン様セリンプロテアーゼ阻害薬並びにそれらの調製及び使用 ” W008/049595)、Zhang ら (“ 高度に強力な小分子カリクレイン阻害薬の発見 ” Medicinal Chemistry 2, p545-53 (2006))、Sinha ら (“ 血漿カリクレインの阻害薬 ” W008/016883)、Shigenaga ら (“ 血漿カリクレイン阻害薬 ” W02011/118672)、及びKolte ら (“ 新規な高アフィニティーかつ特異的カリクレイン阻害薬の生化学的特性決定 ” British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649) により既に記載されていた。また、Steinmetzer ら (“ セリンプロテアーゼ阻害薬 ” W02012/004678) はヒトプラスミン及び血漿カリクレインの阻害薬である環化ペプチド類似体を記載している。

【 0 0 0 4 】

現在まで、小分子合成血漿カリクレイン阻害薬は医療上の使用について認可されていなかった。既知の技術に記載された分子は関連酵素、例えば、KLK1、トロンビン及びその他のセリンプロテアーゼについての不十分な選択性、並びに不十分な経口利用可能性の如き制限を問題としている。大タンパク質血漿カリクレイン阻害薬は、エカランチドについて報告されたように、アナフィラキシー反応のリスクを呈する。こうして、血漿カリクレインを選択的に抑制し、アナフィラキシーを誘発せず、かつ経口利用可能である化合物についての要望が存する。更に、既知の技術における分子の大半は高度に極性かつイオン化可能なグアニジン又はアミジン官能基を特徴とする。このような官能基は腸透過性ひいては経口利用可能性に制限があり得ることが公知である。例えば、ベンズアミジンである、ASP-440 は不十分な経口利用可能性を問題とすることがTamie J.Chilcote及びSukanto Sinha (“ ASP-634 : 糖尿病性黄斑浮腫についての経口薬物候補 ” , ARVO 2012 5 月 6 日 ~ 5 月 9 日, 2012年, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)により報告されていた。吸収がプロドラッグ、例えば、ASP-634 をつくることにより改善され得ることが更に報告されている。しかしながら、プロドラッグが幾つかの欠点、例えば、不十分な化学安定性

並びに不活性担体又は予期されない代謝産物からの潜在的な毒性を問題とし得ることが公知である。別の報告において、インドールアミドが不十分又は不適なADME-tox及び物理化学的性質を有する薬物と関連する問題を解消し得る化合物として特許請求されているが、血漿カリクレインに対する抑制が提示されておらず、又は特許請求されていない(Griffioen 著 “神経変性疾患の治療における使用のためのインドールアミド誘導体及び関連化合物”, WO2010, 142801)。

【0005】

BioCryst Pharmaceuticals社は経口利用可能な血漿カリクレイン阻害薬 BCX4161の発見を報告していた(“BCX4161、経口カリクレイン阻害薬: 健康なボランティアにおけるフェーズ1研究の安全性及び薬物動態学の結果”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 133 巻, 2号, 補遺, 2014年2月, AB39頁及び“活性化血漿中のBCX4161の血漿カリクレイン抑制活性を監視するための簡単な、感受性かつ選択的発蛍光性アッセイ”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 133 巻, 2号, 補遺2014年2月, AB40頁)。しかしながら、ヒト用量は比較的大きく、現在毎日3回400 mgの用量で概念研究の証明で試験されている。

グアニジン又はアミジン官能基を特徴としない血漿カリクレイン阻害薬のほんの二三の報告がある。一例はBrandl ら(“血漿カリクレインの阻害薬としてのN-((6-アミノ-ピリジン-3-イル)メチル)-ヘテロアリアル-カルボキサミド” WO2012/017020)であり、これはアミノ-ピリジン官能基を特徴とする化合物を記載している。ラットモデルにおける経口効力が30 mg/kg及び100 mg/kgの比較的高い用量で実証されるが、薬物動態学的プロファイルは報告されていない。こうして、このような化合物が臨床への進行に十分な経口利用可能性又は効力を与えるか否かはまだ知られていない。その他の例はBrandlら(“血漿カリクレイン阻害薬としてのアミノピリジン誘導体” WO2013/111107)及びFlohrら(“血漿カリクレイン阻害薬としての5員ヘテロアリアルカルボキサミド” WO2013/111108)である。しかしながら、これらの書類報告のいずれもがin vivo データを報告せず、それ故、このような化合物が臨床への進行に十分な経口利用可能性又は効力を与えるか否かはまだ知られていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

それ故、広範囲の障害を治療し、特に糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性を低減するための実用性を有する新規血漿カリクレイン阻害薬を開発するようにとの要望が存する。好ましい化合物は良好な薬物動態学的プロファイルを有し、特に経口送出のための薬物として適しているであろう。

【課題を解決するための手段】

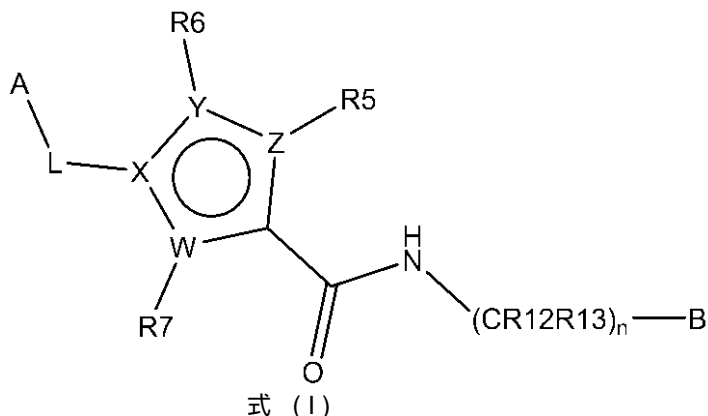
【0007】

本発明は血漿カリクレインの阻害薬である一連のアミドに関する。これらの化合物は血漿カリクレインについて良好な選択性を示し、視力障害、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵臓炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、高血圧、癌、成人呼吸困難症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術及び術後からの出血の治療に潜在的に有益である。更に、本発明は阻害薬の医薬組成物、治療薬としての組成物の使用、及びこれらの組成物を使用する治療方法に関する。

一局面において、本発明は式Iの化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体(鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む)、医薬上許される塩及び溶媒和物を提供する。

【0008】

【化 1】



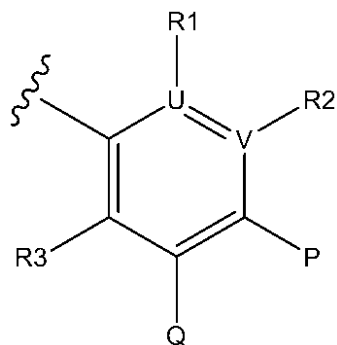
10

【 0 0 0 9 】

式中、

B は下記の基であり、

【化 2】



20

【 0 0 1 0 】

又は、B は、Nを含み、かつ、N、O及びSから独立に選ばれた1個又は2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい、融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR₈、CONR₈R₉、CF₃及びNR₈R₉から選ばれた置換基で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、

30

nは0、1又は2であり、

W、X、Y及びZは独立にC、C(R₁₆)-C、C(R₁₆)=C、C=N、N、O及びSから選ばれ、その結果、W、X、Y及びZを含む環が6員芳香族複素環であり、

R₅、R₆及びR₇は独立に不在であり、又は独立にH、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈CO₉及びCF₃から選ばれ、かつ

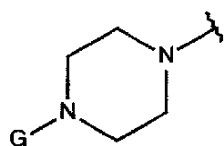
R₁₆は独立にH、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、NR₈R₉、アリール、ヘテロアリール及びCF₃から選ばれ、

Aはアリール、ヘテロアリール、並びに下記の式(A)、(B)、(C)、及び(D)から選ばれた置換基から選ばれ、

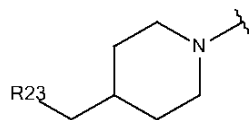
40

【 0 0 1 1 】

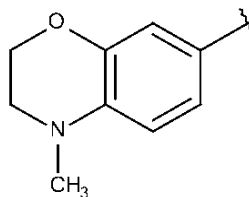
【化 3】



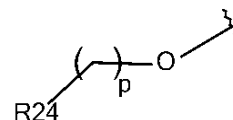
式 (A)



式 (B)



式 (C)



式 (D)

50

【 0 0 1 2 】

式中、

G は H、アルキル、シクロアルキル、CO-アリール、SO₂-アリール、(CH₂)_m-アリール、及び (CH₂)_m-ヘテロアリールから選ばれ、

m は 0 及び 1 から選ばれ、

p は 0、1、2 及び 3 から選ばれ、

R23 はアリール及びヘテロアリールから選ばれ、

R24 はアリール及びヘテロアリールから選ばれ、

L は共有結合、-(CHR17)-、-(CH₂)₁₋₁₀-、-O-(CH₂)₂₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CONH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CO-、及び-SO₂- から選ばれたリンカーであり、

10

U 及び V は独立に C 及び N から選ばれ、その結果、U 及び V を含む芳香族環がフェニル、ピリジン又はピラジンであり、

R1 は U が N である場合には不在であり、

R2 は V が N である場合には不在であり、又は

存在する場合、R1 及び R2 は独立に H、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及び CF₃ から選ばれ、

【 0 0 1 3 】

R3 は H、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及び CF₃ から選ばれ、

P は H であり、かつ Q は -C(R18)(R19)NH₂ であり、又は P は -C(R18)(R19)NH₂ であり、かつ Q は H であり、

20

R8 及び R9 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、

R12 及び R13 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、又は一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、

R17 はアルキル及び OH から選ばれ、

R18 及び R19 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、又は一緒にシクロアルキル環もしくは環状エーテルを形成してもよく、

アルキルは 10 個までの炭素原子 (C₁-C₁₀) を有する線状飽和炭化水素又は 3 ~ 10 個の炭素原子 (C₃-C₁₀) の分枝飽和炭化水素であり、アルキルは (C₁-C₆) アルコキシ、OH、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11、フルオロ、フェニル及び NR10R11 から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよく、

30

シクロアルキルは 3 ~ 7 個の炭素原子の単環式飽和炭化水素であり、

環状エーテルは 4 ~ 7 個の炭素原子の単環式飽和炭化水素であり、その環炭素の一つが酸素原子により置換されており、

アルコキシは 1 ~ 6 個の炭素原子 (C₁-C₆) の線状 O 結合炭化水素又は 3 ~ 6 個の炭素原子 (C₃-C₆) の分枝 O 結合炭化水素であり、アルコキシは OH、OCH₃、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11、フルオロ及び NR10R11 から独立に選ばれた 1 個又は 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、アリールはアルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、ヘテロアリール、-(CH₂)₀₋₃-O-ヘテロアリール、アリール^b、-O-アリール^b、-(CH₂)₁₋₃-アリール^b、-(CH₂)₁₋₃-ヘテロアリール、-COOR10、-CONR10R11、-(CH₂)₁₋₃-NR14R15、CF₃ 及び -NR10R11 から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよく、

40

アリール^b はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR10、-CONR10R11、CF₃ 及び NR10R11 から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよく、

【 0 0 1 4 】

ヘテロアリールは、可能な箇所において N、NR8、S 及び O から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 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族環であり

50

、ヘテロアリールはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、ヘテロアリール^b、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10R11}$ 、 CF_3 及び $-NR_{10R11}$ から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロアリール^b は、可能な箇所において N、NR₈、S 及び O から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 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族環であり、ヘテロアリール^b はアルキル、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、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10R11}$ 、 CF_3 及び NR_{10R11} から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R₁₀ 及び R₁₁ は独立に H 及びアルキルから選ばれ、又は R₁₀ 及び R₁₁ はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は 1 個又は 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、またこれはオキソ、アルキル、アルコキシ、 $COOR_8$ 、OH、F 及び CF_3 から選ばれた置換基で一置換又は二置換されていてもよく、

R₁₄ 及び R₁₅ は独立にアルキル、アリール^b 及びヘテロアリール^b から選ばれ、又は R₁₄ 及び R₁₅ はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は 1 個又は 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、またオキソ置換されていてもよい。

別の局面において、本発明は本明細書に特定された式 (I) の化合物のプロドラッグ、又はその医薬上許される塩を提供する。

更に別の局面において、本発明は本明細書に特定された式 (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上許される塩を提供する。

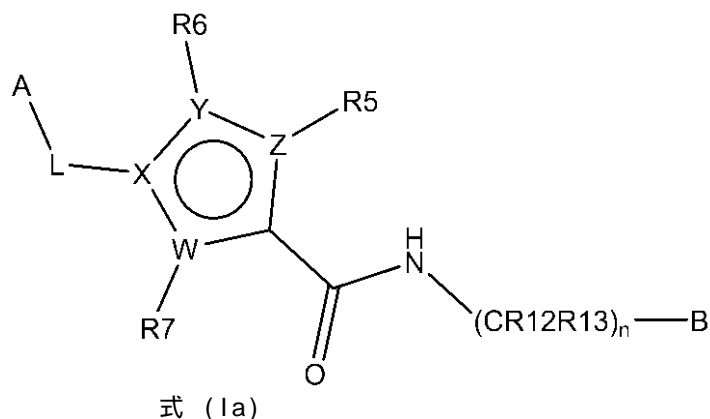
本発明の或る化合物は溶媒和、例えば、水和された形態だけでなく、非溶媒和形態で存在し得ることが理解されるであろう。本発明は全てのこのような溶媒和形態を含むことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

一局面において、本発明は下記の式 Ia の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩及び溶媒和物を提供する。

【化 4】



【0016】

式中、

B は下記の基であり、

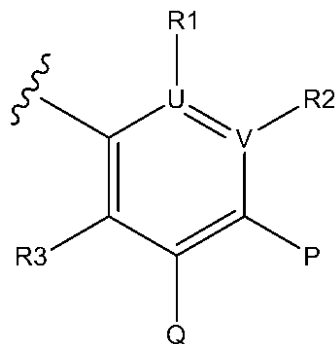
10

20

30

40

【化 5】



【 0 0 1 7 】

又は、Bは、Nを含み、かつ、N、O及びSから独立に選ばれた1個又は2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい、融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃及びNR8R9から選ばれた置換基で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、

nは0、1又は2であり、

W、X、Y及びZは独立にC(R16)-C、C(R16)=C、C、N、O及びSから選ばれ、その結果、W、X、Y及びZを含む環が6員芳香族複素環であり、

R5、R6及びR7は独立に不在であり、又は独立にH、アルキル、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール及びCF₃から選ばれ、かつ

R16は独立にH、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール及びCF₃から選ばれ、

Aはアリール、ヘテロアリール、及びN又はNR10を含み、N、O及びSから選ばれた1個又は2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい非芳香族5員又は6員環から選ばれ、前記環はフェニルに融合されてもよく、

【 0 0 1 8 】

Lは共有結合、-(CH₂)₁₋₁₀-、-O-(CH₂)₂₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CONH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CO-、及び-SO₂-から選ばれたリンカーであり、

U及びVは独立にC及びNから選ばれ、その結果、U及びVを含む芳香族環がフェニル、ピリジン又はピラジンであり、

R1はUがNである場合には不在であり、

R2はVがNである場合には不在であり、又は

存在する場合、R1及びR2は独立にH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF₃から選ばれ、

R3はH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF₃から選ばれ、

PはHであり、かつQは-C(R18)(R19)NH₂であり、又はPは-C(R18)(R19)NH₂であり、かつQはHであり、

R8及びR9は独立にH及びアルキルから選ばれ、

R12及びR13は独立にH及びアルキルから選ばれ、又は一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、

R18及びR19は独立にH及びアルキルから選ばれ、又は一緒にシクロアルキル環もしくは環状エーテルを形成してもよく、

【 0 0 1 9 】

アルキルは10個までの炭素原子(C₁-C₁₀)を有する線状飽和炭化水素又は3～10個の炭素原子(C₃-C₁₀)の分枝飽和炭化水素であり、アルキルは(C₁-C₆)アルコキシ、OH、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11、フルオロ及びNR10R11から独立に選ばれた1個又は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3～7個の炭素原子の単環式飽和炭化水素であり、

環状エーテルは4～7個の炭素原子の単環式飽和炭化水素であり、その環炭素の一つが酸素原子により置換されており、

アルコキシは1～6個の炭素原子 (C_1-C_6) の線状O結合炭化水素又は3～6個の炭素原子 (C_3-C_6) の分枝O結合炭化水素であり、アルコキシはOH、CN、 CF_3 、COOR10、CONR10R11、フルオロ及びNR10R11 から独立に選ばれた1個又は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、アリールはアルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0-3}-O-$ ヘテロアリール、アリール^b、 $-O-$ アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -ヘテロアリール、-COOR10、-CONR10R11、 $-(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15、 CF_3 及び-NR10R11から独立に選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換されていてもよく、

10

アリール^b はフェニル、ビフェニル又はナフチルであり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、モルホリニル、ピペリジニル、-COOR10、-CONR10R11、 CF_3 及びNR10R11 から独立に選ばれた1個、2個又は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、可能な箇所においてN、NR8、S及びOから独立に選ばれた1個、2個又は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族環であり、ヘテロアリールはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、ヘテロアリール^b、-COOR10、-CONR10R11、 CF_3 及び-NR10R11から独立に選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロアリール^b は、可能な箇所においてN、NR8、S及びOから独立に選ばれた1個、2個又は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族環であり、ヘテロアリール^b はアルキル、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、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、-COOR10、-CONR10R11、 CF_3 及びNR10R11 から独立に選ばれた1個、2個又は3個の置換基で置換されていてもよく、

20

R10 及びR11 は独立にH及びアルキルから選ばれ、又はR10 及びR11 はそれらが結合されている窒素と一緒に4員、5員、6員又は7員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は1個もしくは2個の二重結合を有して不飽和であってもよく、

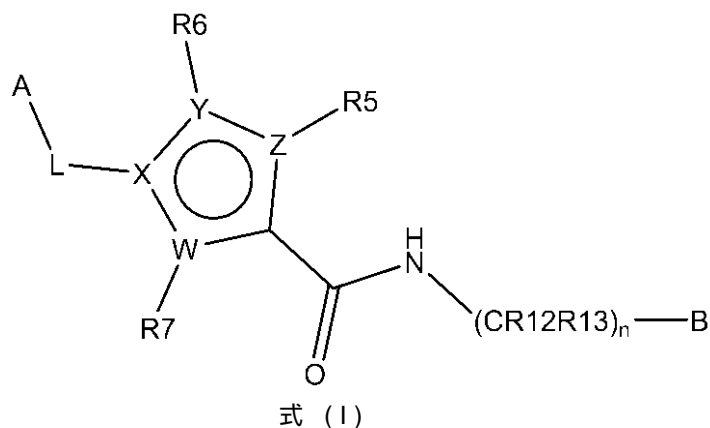
R14 及びR15 は独立にアルキル、アリール^b 及びヘテロアリール^b から選ばれ、又はR14 及びR15 はそれらが結合されている窒素と一緒に4員、5員、6員又は7員複素環を形成し、これは飽和されていてもよく、又は1個又は2個の二重結合を有して不飽和であってもよく、またオキソ置換されていてもよい。

30

【0020】

一局面において、本発明は式Iの化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを含む。

【化6】



40

【0021】

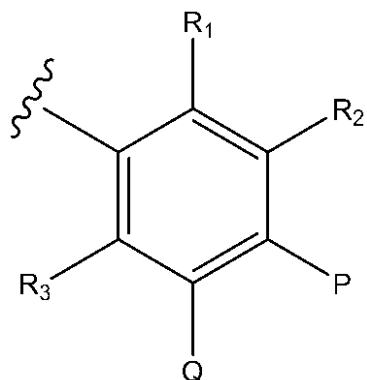
式中、

Lは共有結合、 $-(CHOH)-$ 、及び $-(CH_2)_{1-6}$ から選ばれたリンカーであり、

Bは下記の基であり、

50

【化 7】



10

【 0 0 2 2 】

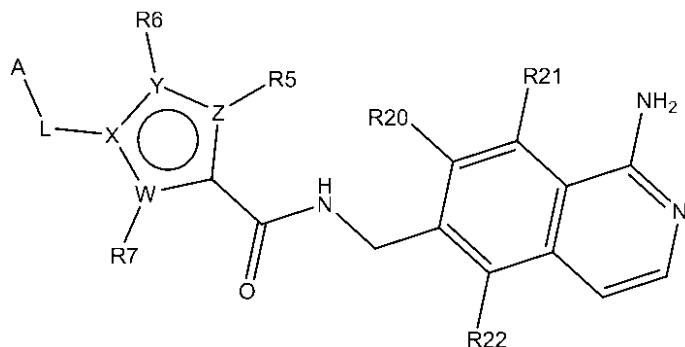
又は、Bは、Nを含み、かつ、N、O及びSから独立に選ばれた1個又は2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい、融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR₈、CONR₈R₉、CF₃及びNR₈R₉から選ばれた置換基で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、かつ

A、W、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂、R₁₃、R₁₇、アルキル、アルコキシ及びnは上記式(1)又は式(1a)に従って定義されたとおりである。

一局面において、本発明は式(II)により特定される、式(1)の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体(鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む)、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを含む。

20

【化 8】



式 (II)

30

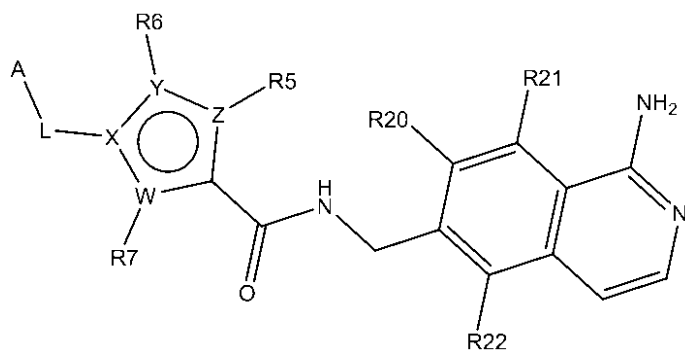
【 0 0 2 3 】

式中、R₂₀、R₂₁及びR₂₂は独立にH、アルキル、COOR₈、CONR₈R₉、OH、アルコキシ、NR₈R₉、F及びClから選ばれ、かつA、L、W、X、Y、Z、R₅、R₆、R₇、アルキル、アルコキシ、R₈及びR₉は上記式(1)又は式(1a)に従って定義されたとおりである。

一局面において、本発明は式(II)により特定される、式(1)の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体(鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む)、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを含む。

40

【化 9】



式 (II)

10

【 0 0 2 4 】

式中、R20、R21及びR22は独立にH、アルキル、COOR8、CONR8R9、OH、アルコキシ、NR8R9、F及びClから選ばれ、

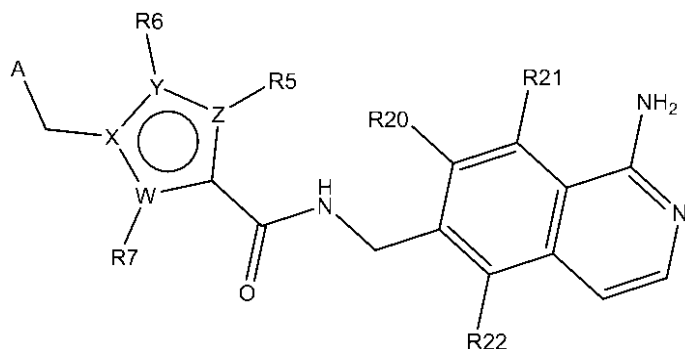
Lは-(CHOH)-、及び-(CH₂)₁₋₆-から選ばれたリンカーであり、かつ

A、W、X、Y、Z、R5、R6、R7、アルキル、アルコキシ、R8及びR9は上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである。

一局面において、本発明は式 (III) により特定される、式 (I) の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを

20

【化 1 0】



式 (III)

30

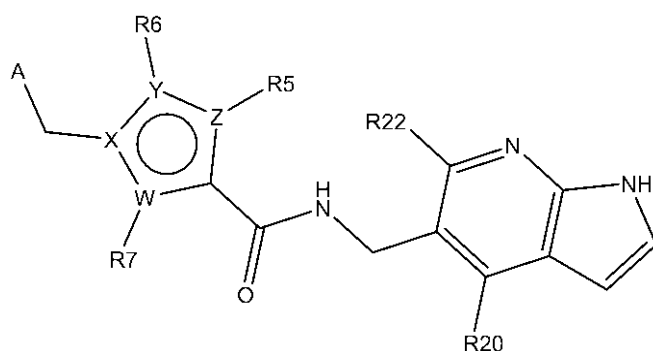
【 0 0 2 5 】

式中、R20、R21及びR22は独立にH、アルキル、COOR8、CONR8R9、OH、アルコキシ、NR8R9、F及びClから選ばれ、かつA、W、X、Y、Z、R5、R6、R7、アルキル、アルコキシ、R8及びR9は上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである。

一局面において、本発明は式 (IV) により特定される、式 (I) の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを

40

【化 1 1】



50

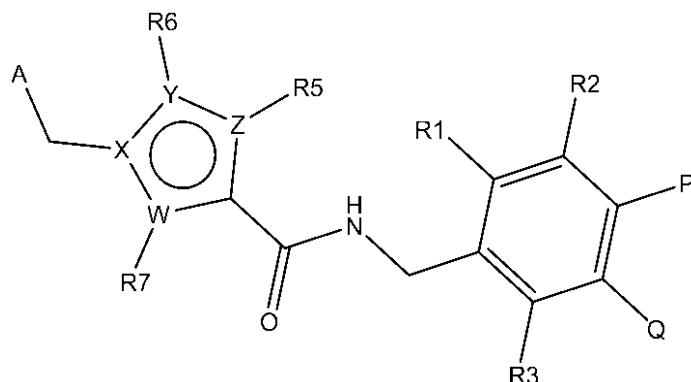
式 (IV)

【 0 0 2 6 】

式中、R20 及びR22 は独立に H、アルキル、COOR8、CONR8R9、OH、アルコキシ、NR8R9、F 及びClから選ばれ、かつ A、W、X、Y、Z、R5、R6、R7、アルキル、アルコキシ R8及びR9は上記式 (I)又は式 (Ia)に従って定義されたとおりである。

一局面において、本発明は式 (V)により特定される、式 (I)の化合物並びにこれらの互変異性体、異性体、立体異性体（鏡像体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスケールミック混合物を含む）、医薬上許される塩及び溶媒和物のサブセットを含む。

【 化 1 2 】



式 (V)

【 0 0 2 7 】

式中、A、W、X、Y、Z、R1、R2、R3、R5、R6、R7、P 及び Q は上記式 (I)又は式 (Ia)に従って定義されたとおりである。

また、本発明は下記の局面及びこれらの組み合わせを含む：

B が、Nを含み、かつ、N、O 及び S から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい、融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及びNR8R9 から選ばれた置換基で一置換、二置換又は三置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれ、B が融合6,5-ヘテロ芳香族アザ-二環式環である場合、それがその 6 員環成分により -(CR12R13)_n-に結合されている、式 (I)の化合物。

B が 1 個、2 個又は 3 個の N 原子を含む融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及びNR8R9 から選ばれた置換基で一置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が融合6,6-ヘテロ芳香族アザ二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及びNR8R9 から選ばれた置換基で一置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

【 0 0 2 8 】

B が、Nを含み、かつ、N 及び O から独立に選ばれた 1 個又は 2 個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい、融合6,5-又は6,6-ヘテロ芳香族二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及びNR8R9 から選ばれた置換基で一置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が融合6,6-ヘテロ芳香族アザ二環式環であり、これはアルキル、アルコキシ、OH、及びNR8R9 から選ばれた置換基で一置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が融合6,6-ヘテロ芳香族アザ二環式環であり、これはNR8R9 で一置換されていてもよく、R8及びR9が独立に H 及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が、一置換、二置換又は三置換されていてもよいイソキノリニルであり、1 個以上の前記任意の置換基がアルキル、アルコキシ、OH、F、Cl、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及

10

20

30

40

50

びNR8R9 から選ばれ、R8及びR9が独立にH及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

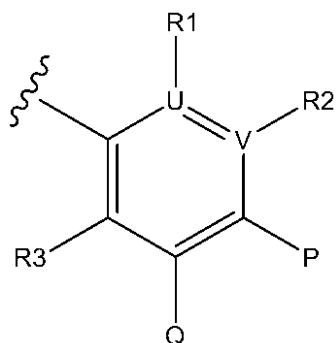
B が、一置換されていてもよいイソキノリニルであり、前記任意の置換基がアルキル、アルコキシ、OH、及びNR8R9 から選ばれ、R8及びR9が独立にH及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が、置換されていてもよい1H-ピロロ [2,3-b]ピリジンであり、1個以上の前記任意の置換基がアルキル、アルコキシ、OH、F、Cl、CN、COOR8、CONR8R9、CF₃ 及びNR8R9 から選ばれ、R8及びR9が独立にH及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物。

B が下記の基であり、

【 0 0 2 9 】

【 化 1 3 】

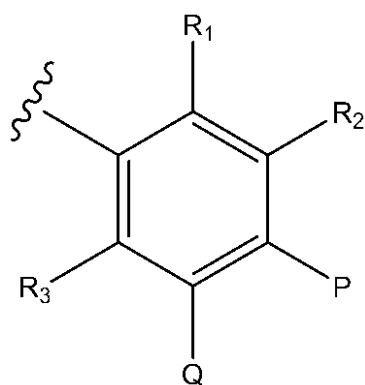


【 0 0 3 0 】

かつ、R1、R2、R3、P、Q、U及びVが上記式 (I)又は式(Ia)に従って定義されたとおりである、式 (I)の化合物。

B が下記の基であり、

【 化 1 4 】

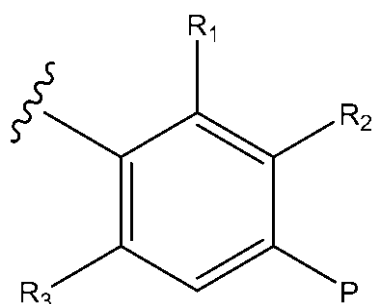


【 0 0 3 1 】

かつ、R1、R2、R3、P及びQが上記式 (I)又は式(Ia)に従って定義されたとおりである、式 (I)の化合物。

B が下記の基であり、

【 化 1 5 】



【 0 0 3 2 】

かつ、R1、R2、R3及びPが上記式 (I)又は式(Ia)に従って定義されたとおりである、式 (I)の化合物。

10

20

30

40

50

B が、一置換されていてもよいイソキノリニルであり、前記任意の置換基がNR8R9 であり、R8及びR9が独立にH及びアルキルから選ばれる、式 (I)の化合物が好ましい。

B が、一置換されていてもよいイソキノリニルであり、前記任意の置換基がNR8R9 であり、かつR8及びR9がHである、式 (I)の化合物が更に好ましい。

U及びVが独立にC及びNから選ばれ、その結果、U及びVを含む芳香族環はフェニル、ピリジン又はピラジンである、式 (I)の化合物。

U及びVが独立にC及びNから選ばれ、その結果、U及びVを含む芳香族環はフェニル又はピリジンである、式 (I)の化合物。

U及びVがCであり、その結果、U及びVを含む芳香族環がフェニルである、式 (I)の化合物が好ましい。

10

UがNである場合にR1が不在であり、VがNである場合にR2が不在であり、また存在する場合、R1及びR2が独立にH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF₃ から選ばれる、式 (I)の化合物。

存在する場合に、R1及びR2が独立にH、メチル、メトキシ、Cl、F及びCF₃ から選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

存在する場合に、R1及びR2が独立にH、メチル及びFから選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

存在する場合に、R1がH及びメチルから選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

存在する場合に、R2がH及びFから選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

R3がH、アルキル、アルコキシ、CN、ハロ及びCF₃ から選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

20

R3がH及びアルキルから選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物。

R3がH及びメチルから選ばれる、式 (I)又は式 (V)の化合物が好ましい。

Pが-C(R18)(R19)NH₂ であり、かつQがHである、式 (I)又は式 (V)の化合物が好ましい。

【 0 0 3 3 】

R20、R21及びR22が独立にH及びアルキルから選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)又は式(IV)の化合物が好ましい。

R20、R21及びR22がHである、式(II)又は式 (III)の化合物が好ましい。

R20及びR22がHである、式(IV)の化合物が好ましい。

30

R12及びR13が独立にH及びアルキルから選ばれ、又は一緒にシクロアルキル環を形成してもよい、式 (I)の化合物。

R12及びR13が独立にH及びメチルから選ばれる、式 (I)の化合物が好ましい。

R12及びR13がHである、式 (I)の化合物が最も好ましい。

nが0、1又は2である、式 (I)の化合物。

nが1又は2である、式 (I)の化合物。

nが1である、式 (I)の化合物が好ましい。

【 0 0 3 4 】

W、X、Y及びZが独立にC=N、C(R16)-C、C(R16)=C、C、N、O及びSから選ばれ、その結果、W、X、Y及びZを含む環が6員芳香族複素環である、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物。

40

W、X、Y及びZが独立にC=N、C(R16)-C、C(R16)=C及びNから選ばれ、その結果W、X、Y及びZを含む環が6員芳香族複素環であり、R16がH、アルキル及びOHから選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物。

W、X、Y及びZが独立にC、C(R16)-C、C(R16)=C及びNから選ばれ、その結果、W、X、Y及びZを含む環が6員芳香族複素環であり、R16がH、アルキル及びOHから選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物。

WがC又はNである、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物が好ましい。

XがC、C(R16)-C、C(R16)=C又はNから選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)

50

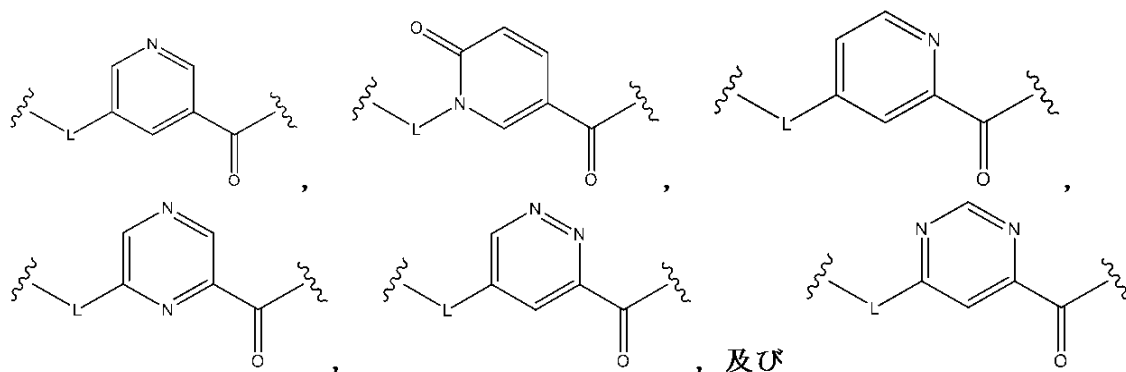
又は式 (V) の化合物が好ましい。

X が C(R16)-C 又は C(R16)=C から選ばれ、かつ R16 が H であり、Y が N であり、かつ W 及び Z が C である、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物が好ましい。

W、X、Y 及び Z が下記の基から選ばれた 6 員芳香族複素環を形成する、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物が最も好ましい。

【 0 0 3 5 】

【 化 1 6 】



10

【 0 0 3 6 】

R5、R6 及び R7 が独立に不在であり、又は独立に H、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9 及び CF₃ から選ばれる、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

20

R5、R6 及び R7 が独立に不在であり、又は独立に H、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール 及び CF₃ から選ばれる、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

R5 が H、アルキル 及び OH から選ばれ、かつ R6 及び R7 が独立に不在であり、又は H である、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

R5 が H、メチル 及び OH から選ばれ、R6 が不在であり、かつ R7 が H である、式 (I)、式 (II)、式 (III) 又は式 (IV) の化合物が好ましい。

【 0 0 3 7 】

R14 及び R15 が独立にアルキル、アリール^b 及びヘテロアリール^b から選ばれ、又は R14 及び R15 はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環 (これは飽和されていてもよく、又は 1 個もしくは 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、オキソ置換されていてもよい) を形成する、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

30

R14 及び R15 が独立にアルキル 及びヘテロアリール^b から選ばれ、又は R14 及び R15 はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環 (これは飽和されていてもよく、又は 1 個もしくは 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、オキソ置換されていてもよい) を形成する、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

R14 及び R15 はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環 (これは飽和されていてもよく、又は 1 個もしくは 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよく、オキソ置換されていてもよい) を形成する、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

40

R16 が独立に H、アルキル、アルコキシ、ハロ、OH、NR8R9、アリール、ヘテロアリール 及び CF₃ から選ばれる、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

R16 が独立に H 及びアルコキシ 及び OH から選ばれる、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

R16 が H である、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物が好ましい。

L が共有結合、-(CHR17)-、-(CH₂)₁₋₁₀-、-O-(CH₂)₂₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CONH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CO-、-SO₂- から選ばれたリンカー

50

である、式 (I) 又は式 (II) の化合物。

L が共有結合、 $-(CH_2)_{1-10}-$ 、 $-O-(CH_2)_{2-10}-$ 、 $-(CH_2)_{1-10}-O-(CH_2)_{1-10}-$ 、 $-(CH_2)_{1-10}-NH-(CH_2)_{1-10}-$ 、 $-CONH-(CH_2)_{1-10}-$ 、 $-CO-$ 、及び $-SO_2-$ から選ばれるリンカーである、式 (I) 又は式 (II) の化合物。

L が $-(CH_2)_{1-6}-$ 又は $-(CHR^{17})-$ である、式 (I) 又は式 (II) の化合物。

L が $-(CH_2)_{1-6}-$ 又は $-(CHOH)-$ である、式 (I) 又は式 (II) の化合物が好ましい。

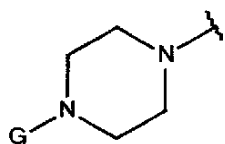
L が $-CH_2-$ である、式 (I) 又は式 (II) の化合物が最も好ましい。

A がアリール、ヘテロアリール、並びに式 (A)、(B)、(C)、及び (D) から選ばれた置換基から選ばれ、

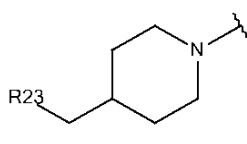
【 0 0 3 8 】

10

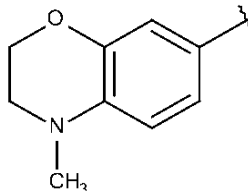
【 化 1 7 】



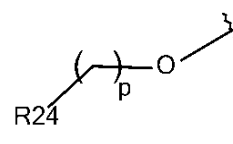
式 (A)



式 (B)



式 (C)



式 (D)

【 0 0 3 9 】

20

式中、

G が H、アルキル、シクロアルキル、CO-アリール、 SO_2 -アリール、 $(CH_2)_m$ -アリール、及び $(CH_2)_m$ -ヘテロアリールから選ばれ、

m が 0 及び 1 から選ばれ、

p が 0、1、2 及び 3 から選ばれ、

R23 がアリール及びヘテロアリールから選ばれ、

R24 がアリール及びヘテロアリールから選ばれ、

アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールが上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

A がアリール、ヘテロアリール、並びに式 (C) 及び (D) から選ばれた置換基から選ばれ、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

30

A がアリール及びヘテロアリールから選ばれ、それぞれ上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って明記されたように置換されていてもよい、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物が好ましい。

【 0 0 4 0 】

A がアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、アリール、モルホリニル、ピペリジニル、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 CF_3 、及び $-NR^{10}R^{11}$ から独立に選ばれた 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、R10 及び R11 が H 及びアルキルから選ばれ、又は R10 及び R11 はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環（これは飽和されていてもよく、又は 1 個もしくは 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよい）を形成し、アルキル、アルコキシ及びアリールが式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

40

A がアルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、アリール、モルホリニル及びピペリジニルから選ばれる置換基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、アルキル、アルコキシ及びアリールが上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物。

A がフェニルにより置換されたヘテロアリールである、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 又は式 (V) の化合物が好ましい。

A がフェニルにより置換されたチアゾリルである、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)

50

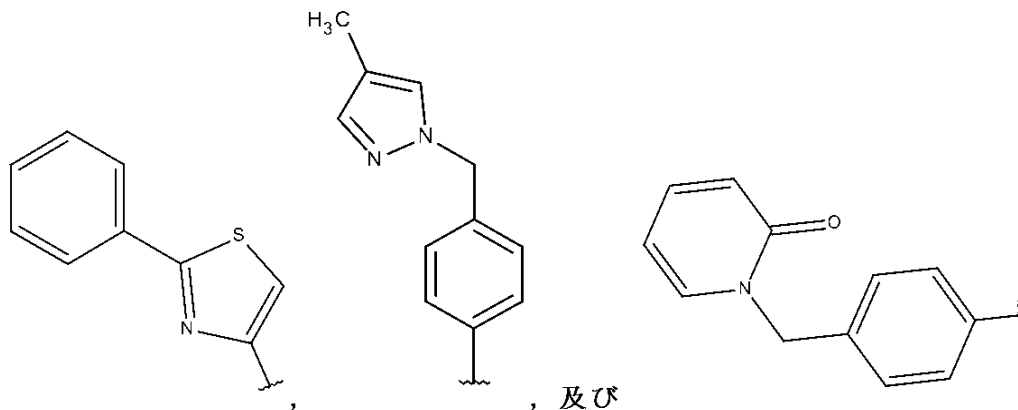
又は式 (V) の化合物が好ましい。

A がヘテロアリール、 $-(CH_2)_{1-3}$ -ヘテロアリール及び $-(CH_2)_{1-3}$ -NR14R15により置換されたフェニルであり、ヘテロアリール、R14 及びR15 が上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物が好ましい。

A が下記の基から選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物が好ましい。

【 0 0 4 1 】

【 化 1 8 】



【 0 0 4 2 】

p が 0、1、2 及び 3 から選ばれる、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物。

p が 2 である、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物が好ましい。

R23 及びR24 が独立にアリール及びヘテロアリールから選ばれ、アリール及びヘテロアリールが上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物。

R23 及びR24 がヘテロアリールであり、ヘテロアリールが上記式 (I) 又は式 (Ia) に従って定義されたとおりである、式 (I)、式(II)、式 (III)、式(IV)又は式 (V)の化合物が好ましい。

一局面において、本発明は下記の化合物から選ばれた化合物並びにその医薬上許される塩及び溶媒和物を含む。

【 0 0 4 3 】

10

20

30

【表 1】

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-4-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(ヒドロキシ(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メチル)ニコチンアミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリダジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-(メチルアミノ)-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メチル-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(キノリン-6-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({3-メトキシ-4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-7-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)エトキシ]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ジェチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[イソプロピル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]メチル]-5-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-5-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド;
 N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-6-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピラジン-2-カルボキサミド;

10

20

【 0 0 4 4 】

治療上の適用

30

既に述べたように、本発明の化合物は血漿カリクレインの強力かつ選択的阻害薬である。それ故、それらは血漿カリクレインの過剰活性が原因となる因子である疾患症状の治療に有益である。

従って、本発明は薬物中の使用のための式 (I) の化合物を提供する。

また、本発明は血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状の治療又は予防のための薬物の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。

また、本発明は血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状の治療又は予防における使用のための式 (I) の化合物を提供する。

また、本発明は治療有効量の式 (I) の化合物のそれを要する対象への投与を含む血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状の治療方法を提供する。

40

一局面において、血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状として、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵臓炎、脳出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、高血圧、癌、成人呼吸困難症候群、播種性血管内凝固、心肺バイパス手術及び術後からの出血が挙げられる。

別の局面において、血漿カリクレイン活性が関係する疾患又は症状は糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性である。

【 0 0 4 5 】

組み合わせ治療

本発明の化合物はその他の治療薬と組み合わせて投与されてもよい。好適な組み合わせ治療薬として、血小板由来成長因子(PDGF)、内皮成長因子(VEGF)を抑制する薬剤、インテ

50

グリーンアルファ 5 ベータ 1、ステロイド、血漿カリクレインを抑制するその他の薬剤及びその他の炎症の阻害薬から選ばれた一種以上の薬剤と組み合わせられた式 (I) の化合物が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせられてもよい治療薬の特別な例として、EP2281885A 及び S. Patel 著 Retina, 2009 Jun;29(6 Suppl):S45-8 に開示されたものが挙げられる。

組み合わせ治療が使用される場合、本発明の化合物及び前記組み合わせ薬剤は同じ又は異なる医薬組成物中に存在してもよく、別々に、逐次又は同時に投与されてもよい。

別の局面において、本発明の化合物は網膜のレーザー治療と組み合わせ投与されてもよい。糖尿病性黄斑浮腫の治療のための VEGF の阻害薬の硝子体内注射とのレーザー治療の組み合わせが知られている (Elman M, Aiello L, Beck R, ら著 “糖尿病性黄斑浮腫についてのラニビズマブ + プロンプト(prompt)レーザー又はディファード(deferred)レーザー又はトリウムシノロン + プロンプトレーザーを評価するランダム化試験” Ophthalmology. 2010 年 4 月 27 日)。

【 0 0 4 6 】

定義

“アルキル” という用語は下記のものを含む飽和炭化水素残基を含む：

- 10 個までの炭素原子 (C_1 - C_{10})、又は 6 個までの炭素原子 (C_1 - C_6)、又は 4 個までの炭素原子 (C_1 - C_4) の線状基。このようなアルキル基の例として、 C_1 - メチル、 C_2 - エチル、 C_3 - プロピル及び C_4 - n-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

- 3 ~ 10 個の炭素原子 (C_3 - C_{10})、又は 7 個までの炭素原子 (C_3 - C_7)、又は 4 個までの炭素原子 (C_3 - C_4) の分枝基。このようなアルキル基の例として、 C_3 - イソプロピル、 C_4 - sec-ブチル、 C_4 - イソ-ブチル、 C_4 - tert-ブチル及び C_5 - ネオペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

それぞれが上記されたように置換されていてもよい。

シクロアルキルは 3 ~ 7 個の炭素原子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 NR10R11 から選ばれた置換基で置換されていてもよく、R10 及び R11 は独立に H 及びアルキルから選ばれ、又は R10 及び R11 はそれらが結合されている窒素と一緒に 4 員、5 員、6 員又は 7 員複素環 (これは飽和されていてもよく、又は 1 個もしくは 2 個の二重結合を有して不飽和であってもよい) を形成する。シクロアルキル基は 3 個から 7 個までの炭素原子、又は 3 個から 6 個までの炭素原子、又は 3 個から 5 個までの炭素原子、又は 3 個から 4 個までの炭素原子を含んでもよい。好適な単環式シクロアルキル基の例として、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。

“アルコキシ” という用語は下記のものを含む O 結合炭化水素残基を含む：

- 1 ~ 6 個の炭素原子 (C_1 - C_6)、又は 1 ~ 4 個の炭素原子 (C_1 - C_4) の線状基。このようなアルコキシ基の例として、 C_1 - メトキシ、 C_2 - エトキシ、 C_3 - n-プロポキシ及び C_4 - n-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

- 3 ~ 6 個の炭素原子 (C_3 - C_6) 又は 3 ~ 4 個の炭素原子 (C_3 - C_4) の分枝基。このようなアルコキシ基の例として、 C_3 - イソ-プロポキシ、及び C_4 - sec-ブトキシ及び tert-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

それぞれが上記されたように置換されていてもよい。

特にことわらない限り、ハロは Cl、F、Br 及び I から選ばれる。

アリールは先に定義されたとおりである。典型的には、アリールは 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されていてもよいであろう。任意の置換基は上記されたものから選ばれる。好適なアリール基の例として、フェニル及びナフチルが挙げられる (それぞれが上記されたように置換されていてもよい)。アリールはフェニル、置換フェニル (上記されたように置換されている) 及びナフチルから選ばれることが好ましい。

【 0 0 4 7 】

ヘテロアリールは先に定義されたとおりである。好適なヘテロアリール基の例として、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリ

10

20

30

40

50

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（上記されたように置換されていてもよい）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、ピラゾール及び置換ピラゾールから選ばれることが好ましく、置換基は上記されたとおりである。

“N-結合ヘテロシクロアルキル”中のような“N-結合”という用語は、ヘテロシクロアルキル基が環窒素原子を介して分子の残部に結合されることを意味する。

“O結合炭化水素残基”中のような“O-結合”という用語は、炭化水素残基が酸素原子を介して分子の残部に結合されることを意味する。

-COOR*の如き基中で、“-”は分子の残部への置換基の結合の位置を表す。

“医薬上許される塩”は生理学又は毒物学上許される塩を意味し、適当な場合には、医薬上許される塩基付加塩及び医薬上許される酸付加塩を含む。例えば、(i)本発明の化合物が1個以上の酸性基、例えば、カルボキシ基を含む場合、生成し得る医薬上許される塩基付加塩はナトリウム塩、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、又は無機アミン、例えば、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又はアミノ酸（例えば、リシン）等との塩を含み、(ii)本発明の化合物が塩基性基、例えば、アミノ基を含む場合、生成し得る医薬上許される塩は塩酸塩、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、メシレート、コハク酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、エシレート、トシレート、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、ショウノウ酸塩、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、ヒドロキシナフトエ酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、硫酸水素塩等を含む。

酸及び塩基の半塩、例えば、半硫酸塩及び半カルシウム塩がまた生成し得る。

好適な塩の総説につき、“医薬塩のハンドブック：性質、選択及び使用”Stahl 及びWermuth 著(Wiley-VCH, Weinheim, ドイツ, 2002年)を参照のこと。

【0048】

“プロドラッグ”は生体内で代謝手段（例えば、加水分解、還元又は酸化）により本発明の化合物に変換し得る化合物を表す。プロドラッグを生成するのに適した基がThe Practice of Medicinal Chemistry, 第2編、561-585 頁(2003)及びF.J.Leinweber 著, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379に記載されている。

本発明の化合物は非溶媒和形態及び溶媒和形態の両方で存在し得る。“溶媒和物”という用語は本発明の化合物及び化学量論量の一種以上の医薬上許される溶媒分子、例えば、エタノールを含む分子錯体を記載するために本明細書に使用される。“水和物”という用語は溶媒が水である場合に使用される。

本発明の化合物はシス形態及びトランス形態、E-形態及びZ-形態、R-形態、S-形態及びメソ-形態、ケト形態、及びエノール形態を含むが、これらに限定されない、一種以上の幾何形態、光学形態、鏡像体形態、ジアステレオマー形態及び互変異性体形態で存在する。特にことわらない限り、特別な化合物についての言及はそのラセミ混合物及びその他の混合物を含む、全てのこのような異性体形態を含む。適当な場合、このような異性体が既知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶技術）の適用又は適応によりそれらの混合物から分離し得る。適当な場合、このような異性体が既知の方法（例えば、非対称合成）の適用又は適応により調製し得る。

本発明の状況において、“治療”についての言及は治療、緩和治療及び予防措置についての言及を含む。

【0049】

一般方法

式(1)の化合物は提案された指示の治療の最も適した剤形及び投与の経路を選ぶためにそれらの生物医薬特性、例えば、溶解性及び溶液安定性(pHにわたる)、透過性等について評価されるべきである。それらは単独で、又は本発明の一種以上のその他の化合物と組

10

20

30

40

50

み合わせて、又は一種以上のその他の薬物と組み合わせ（又はこれらのあらゆる組み合わせとして）投与されてもよい。一般に、それらは一種以上の医薬上許される賦形剤と混在して製剤として投与されるであろう。“賦形剤”という用語は機能特性（例えば、薬物放出速度制御）及び／又は非機能特性（例えば、加工助剤又は希釈剤）を製剤に付与し得る本発明の一種以上の化合物以外のあらゆる成分を記載するために本明細書に使用される。賦形剤の選択は投与の特別な様式、溶解性及び安定性についての賦形剤の効果、並びに剤形の性質の如き因子に大きな程度に依存するであろう。

医薬上の使用について意図される本発明の化合物は固体又は液体、例えば、錠剤、カプセル又は溶液として投与されてもよい。本発明の化合物の送出に適した医薬組成物及びそれらの調製方法は当業者に直ぐに明らかになるであろう。このような組成物及びそれらの調製方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19編 (Mack Publishing Company, 1995)に見られるかもしれない。

従って、本発明は式 (I) の化合物及び医薬上許される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫と関連する網膜血管透過性の如き症状の治療のために、本発明の化合物は患者の眼の領域への注射に適した形態、特に、硝子体内注射に適した形態で投与されてもよい。このような使用に適した製剤は好適な水性ビヒクル中の本発明の化合物の無菌溶液の形態をとることが考えられる。組成物は担当医師の指示のもとに患者に投与されてもよい。

【0050】

また、本発明の化合物は血流、皮下組織、筋肉、又は内部器官に直接投与されてもよい。非経口投与に適した手段として、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内及び皮下が挙げられる。非経口投与に適した装置として、ニードル（マイクロニードルを含み）注射器、無ニードル注射器及び注入技術が挙げられる。

非経口製剤は典型的には水溶液又は油性溶液である。溶液が水性である場合、賦形剤、例えば、糖（グルコース、マニトール、ソルビトール等を含むが、これらの限定されない）、塩、炭水化物及び緩衝剤（好ましくは3から9までのpHに）が使用し得るが、或る適用について、それらは更に好適には無菌非水性溶液又は乾燥形態として製剤化されて好適なビヒクル、例えば、無菌の発熱物質を含まない水と連係して使用されてもよい。

非経口製剤は分解性ポリマー、例えば、ポリエステル（即ち、ポリ乳酸、ポリラクチド、ポリラクチド共グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート）、ポリオルトエステル及びポリ酸無水物から誘導されたインプラントを含んでもよい。これらの製剤は外科的切開により皮下組織、筋肉組織又は直接に特別な器官に投与されてもよい。

無菌条件下の、例えば、凍結乾燥による非経口製剤の調製は当業者に公知の通常の製薬技術を使用して直ぐに達成し得る。

非経口溶液の調製に使用される式 (I) の化合物の溶解性は適当な製剤化技術、例えば、補助溶媒及び／又は溶解性増強剤、例えば、表面活性剤、ミセル構造及びシクロデキストリンの混入の使用により増大されてもよい。

一実施態様において、本発明の化合物は経口投与されてもよい。経口投与は飲み込み（その結果、化合物が胃腸道に入る）、及び／又は頬、舌、舌下の投与（それにより化合物が口から血流に直接入る）を伴ってもよい。

経口投与に適した製剤として、固体プラグ、固体微粒子、半固体及び液体（多相又は分散系を含む）、例えば錠剤；多粒状物又はナノ粒状物、液体、エマルション又は粉末を含む軟質又は硬質のカプセル；ロゼンジ（充填された液体を含む）；チュー；ゲル；迅速分散性剤形；フィルム；小卵；スプレー；及び頬／粘着性パッチが挙げられる。

【0051】

経口投与に適した製剤はまた本発明の化合物を即時放出様式又は速度持続様式で送出するように設計されてもよく、その放出プロファイルは遅延、パルス化、制御、持続、又は遅延かつ持続又は前記化合物の治療効力を最適にするような様式で変更し得る。化合物を

速度持続様式で送出するための手段は当業界で知られており、前記化合物とともに製剤化されてそれらの放出を制御し得る遅い放出のポリマーを含む。

速度持続ポリマーの例として、前記化合物を拡散又は拡散とポリマー侵食の組み合わせにより放出するのに使用し得る分解性ポリマー及び非分解性ポリマーが挙げられる。速度持続ポリマーの例として、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ポリエチレンオキサイド及びポリエチレングリコールが挙げられる。

液体（多相及び分散系を含む）製剤として、エマルション、溶液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。このような製剤は軟質又は硬質カプセル（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つくられる）中の充填剤として提供されてもよく、典型的には担体、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、又は好適な油、及び一種以上の乳化剤及び/又は懸濁剤を含む。液体製剤はまた、例えば、サッシェからの固体の再生により調製されてもよい。

本発明の化合物はまた迅速溶解剤形、迅速崩壊剤形、例えば、Liang 及びChen著, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986に記載された剤形中で使用されてもよい。

錠剤の製剤化はPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1巻, H.Lieberman 及びL.Lachman 著(Marcel Dekker, New York, 1980)に説明されている。

ヒト患者への投与のために、本発明の化合物の毎日の全用量は、勿論、投与の様式に応じて、典型的には0.01 mg ~ 1000 mg、又は0.1 mg ~ 250 mg、又は1 mg ~ 50 mg の範囲である。

全用量は単一用量又は分割用量で投与されてもよく、医師の判断で、本明細書に示された典型的な範囲の外に入ってもよい。これらの用量は約60kg ~ 70kgの体重を有する平均のヒトに基づく。医師は体重がこの範囲の外に入る対象、例えば、幼児及び老人について用量を直ぐに決めることができるであろう。

【 0 0 5 2 】

合成方法

本発明の化合物は本明細書に以下に提示される特別な実施例により例示される操作に従って調製し得る。更に、本明細書に記載される操作を利用することにより、当業者は本明細書に特許請求される本発明の範囲内に入る付加的な化合物を直ぐに調製し得る。しかしながら、実施例に示される化合物は発明と考えられる概念のみを形成すると見なされるべきではない。実施例は本発明の化合物の調製につき詳しく更に説明する。当業者は下記の調製操作の条件及びプロセスの既知の変化がこれらの化合物を調製するのに使用し得ることを直ぐに理解するであろう。

本発明の化合物はそれらの医薬上許される塩、例えば、本明細書に先に既に記載されたものの形態で単離されてもよい。

本発明の化合物の調製に使用される中間体中の反応性官能基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、チオ又はカルボキシ）を保護して化合物の生成をもたらす反応におけるそれらの望ましくない関与を回避することが必要であるかもしれない。通常の保護基、例えば、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts著“有機化学における保護基” John Wiley and Sons, 第4編, 2006により記載されたものが、使用されてもよい。例えば、本明細書中の使用に適した普通のアミノ保護基はtert-ブトキシカルボニル (Boc)であり、これはジクロロメタンの如き有機溶媒中で酸、例えば、トリフルオロ酢酸又は塩化水素による処理により直ぐに除去される。また、アミノ保護基はベンジルオキシカルボニル (Z)基（これは水素雰囲気下でパラジウム触媒による水素化により除去し得る）又は9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基（これは有機溶媒中で二級有機アミン、例えば、ジエチルアミン又はピペリジンの溶液により除去し得る）であってもよい。カルボキシル基は典型的にはエステル、例えば、メチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル又はtert-ブチルエステルとして保護され、これは塩基、例えば、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムの存在下で

加水分解により全て除去し得る。ベンジル保護基はまた水素雰囲気下でパラジウム触媒による水素化により除去でき、一方、tert-ブチル基はまたトリフルオロ酢酸により除去し得る。また、トリクロロエチルエステル保護基は酢酸中で亜鉛で除去される。本明細書中の使用に適した普通のヒドロキシ保護基はメチルエステルであり、脱保護条件は48% HBr水溶液中で1-24時間にわたる還流を含み、又はジクロロメタン中で三臭化ホウ素とともに1-24時間にわたっての攪拌による。また、ヒドロキシ基がベンジリエーテルとして保護される場合、脱保護条件は水素雰囲気下のパラジウム触媒による水素化を含む。

【0053】

一般式 (I) の化合物は通常の合成方法を使用して調製し得る。例えば、アミンが通常のペプチドカップリング条件を使用して活性化アルファカルボン酸にカップリングし得る。存在する場合、付加的なアミン官能基が通常の保護基、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Z) 又は9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) で好適にアミノ保護されてもよい。活性剤はN-ヒドロキシスクシンイミドであってもよい。このような基の使用は当業界で公知である。その他の通常のペプチドカップリング方法として、ヒドロキシベンゾトリアゾール及びカルボジイミド、例えば、水溶性カルボジイミド、又は有機塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンの存在下の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又は2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (HATU) の存在下の酸とアミンの反応が挙げられる。典型的な第二工程において、保護基 (存在する場合) が既に記載された通常の方法を使用して除去される。

アミンは典型的にはアルキル化又はアシル化されてもよい。アシル化は塩基、典型的には三級アミン塩基、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下でアシル化剤、例えば、アシルクロリド、例えば、塩化アセチル又は塩化ベンゾイルによる処理により行なわれてもよい。アルキル化は典型的にはアルキルハライドによる処理又は還元アルキル化により行なわれてもよい。典型的には、還元アルキル化操作において、アミンが好適な溶媒、例えば、メタノール中で室温で好適な還元剤、例えば、シアノホウ水素化ナトリウム又はアセトキシホウ水素化ナトリウムの存在下でアルデヒド又はケトンと反応させられる。

ニトリル化合物は典型的には水素化により還元されてもよい。変換は単一工程で好適な溶媒、例えば、メタノール中で好適な触媒、例えば、パラジウム/木炭の存在下で酸、例えば、塩酸の存在下で水素化によるニトリルの直接の還元により、又は好適な溶媒、例えば、メタノール中で室温で好適な遷移金属、例えば、塩化コバルトもしくは塩化ニッケルの存在下で好適なホウ水素化物による還元により達成し得る。また、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 保護アミンは単離され (例えば、S.Caddick ら著, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3513 に記載された方法を使用して)、続いて既に記載された通常的手段により脱保護されてアミンを得てもよい。

【実施例】

【0054】

本発明が下記の非限定実施例により説明され、実施例中、下記の略号及び定義が使用される。

【表 2】

DCM	ジクロロメタン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
HATU	2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V)
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
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- 特に示されない限り、NMR スペクトルを400MHzの周波数で記録した
Pet.エーテル	60-80 °Cで沸騰する石油エーテル留分
Ph	フェニル
rt	室温
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸

10

20

【0055】

特に明記されない限り、全ての反応を窒素雰囲気下で行なった。

¹H NMRスペクトルを重水素化溶媒を基準として室温でブルカー (400MHz) スペクトロメーターで記録した。

分子イオンをLCMSを使用して得、これを13分間にわたって、流量1.5 mL/分で線形勾配10% ~ 90% 0.1% HCO₂H/MeCN から0.1% HCO₂H/H₂Oまでのクロモリス・スピードロッドRP-18eカラム, 50 x 4.6 mm を使用して、又は4分間にわたってアギレント、X-セレクト、酸性、5-95% MeCN/ 水を使用して行なった。データをサーモフィニガン・サーベイヤーLCシステムと連係して電子噴霧イオン化とともにサーモフィニガン・サーベイヤーMSQ 質量スペクトロメーターを使用して集めた。

30

化学名をMDL インフォーメーション・システムズからISISドローパッケージの一部として提供されたオートノム・ソフトウェアを使用して、又はケマソン・ソフトウェアを使用するIUPAC 形式で作成した。

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”はクロマトグラフィー用のシリカゲル、0.035 ~ 0.070 mm (220 ~ 440 メッシュ)(例えば、メルクシリカゲル60), 0.7kg/cm² (10p.s.i) までの窒素の適用圧力、加速カラム溶離を表す。逆相分取HPLC精製をウォーターズ2996フォトダイオードアレイ検出器を使用して典型的には20 mL/分の流量でウォーターズ2525バイナリー勾配ポンピングシステムを使用して行なった。

40

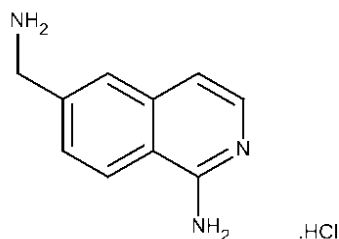
全ての溶媒及び市販試薬を受け取ったまま使用した。

下記の方法 I ~ V は実施例の調製に有益な中間体の合成を記載する。

1.6-アミノメチル-イソキノリン-1-イルアミン塩酸塩

【0056】

【化 19】



【 0 0 5 7 】

10

A. 2-((E)-2-ジメチルアミノ-ビニル)-テレフタロニトリルエステル

メチルテレフタロニトリル (1.42g, 9.99ミリモル) 及びブレデレック試薬 (3.48g, 19.98ミリモル) をDMF (15mL) に溶解した。その反応混合物を窒素雰囲気下で72時間にわたって75℃で加熱し、その時間後に溶媒を真空で除去した。石油エーテルですり碎いて2-((E)-2-ジメチルアミノ-ビニル)-テレフタロニトリルエステルとして同定された明黄色の固体 (1.88g, 0.95ミリモル, 95%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD) : 3.20 (6H, s), 5.34 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1.4Hz), 7.9 (1H, d, 13.4Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$)

【 0 0 5 8 】

B. 1-アミノ-2-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボニトリル

20

2-((E)-2-ジメチルアミノ-ビニル)-テレフタロニトリルエステル (1.85g, 9.38ミリモル) を1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン (5mL) に溶解し、2,4-ジメトキシベンジルアミン (2.35g, 14.07ミリモル) を添加した。その反応混合物を窒素雰囲気下で75℃で加熱した。3時間後に、その反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル/Petエーテル (15:85) を添加した。黄色の固体を濾過し、真空で乾燥させ、1-アミノ-2-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボニトリル (2.65g, 8.38ミリモル, 89%) として同定した。

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.0$

^1H NMR (CD_3OD) : 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.66 (1H, d, 2.4Hz), 7.18 (1H, d, 8.4Hz), 7.24 (1H, d, 7.4Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.5\text{Hz}$, 1.4Hz), 7.93 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

30

【 0 0 5 9 】

C. 1-アミノ-イソキノリン-6-カルボニトリル

1-アミノ-2-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボニトリル (1.6g, 5.0ミリモル) をアニソール (17mL) 及びトリフルオロ酢酸 (20mL) に溶解した。その反応混合物を窒素雰囲気下で12時間にわたって105℃で加熱し、その時間後にその反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル/Petエーテル (3:7) を添加し、得られる固体を濾過し、真空で乾燥させ、1-アミノ-イソキノリン-6-カルボニトリル (770mg, 4.54ミリモル, 91%) として同定した。

40

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 170.0$

^1H NMR (CD_3OD) : 7.23 - 7.25 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

【 0 0 6 0 】

D. (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

1-アミノ-イソキノリン-6-カルボニトリル (200mg, 1.18ミリモル) をメタノール (20mL) に溶解した。この溶液を0℃に冷却した。塩化ニッケル(II) 6水和物 (28mg, 0.12ミリモル) 及びジ-tertブチルジカーボネート (516g, 2.36ミリモル) を添加し、続いてホウ水素化ナトリウム (313g, 8.22ミリモル) を少しずつ添加した。その反応混合物を0℃ ~

50

室温で3日間攪拌した。MeOHを蒸発により除去した。残渣をCHCl₃ (70mL)に溶解し、飽和NaHCO₃ (1x30mL)、水 (1x30mL)、食塩水 (1x30mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させて (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとして同定された黄色の油 (110mg, 0.4ミリモル, 34%)を得た。

[M+H]⁺ = 274.1.

【0061】

E. 6-アミノメチル-イソキノリン-1-イルアミン塩酸塩

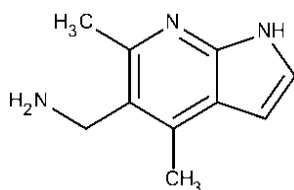
(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル (110mg, 0.40ミリモル) をジオキサン中の4M HCl (40mL) に溶解した。室温で18時間後に、溶媒を真空中で除去して6-アミノメチル-イソキノリン-1-イルアミン塩酸塩として同定された淡褐色の固体 (67mg, 0.39ミリモル, 96%)を得た。

[M+H]⁺ = 174.3

II. C-(4,6-ジメチル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-5-イル)-メチルアミン塩酸塩

【0062】

【化20】



【0063】

A. 1-tert-ブチル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

5-アミノ-1-tert-ブチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル (2.6g, 15.93 ミリモル) 及びペンタン-2,4-ジオン (1.595g, 15.93ミリモル) の混合物をエタノール (80mL) に溶解し、濃HCl (0.2mL)を添加した。その反応混合物を18時間にわたって加熱、還流した。その混合物を真空中で濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製し、ステップ勾配95:5~9:1 のPet.エーテル/酢酸エチルで溶離して1-tert-ブチル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルとして同定された黄色の油 (3.05 g, 13ミリモル, 収率84%)を得た。

[M+H]⁺ = 228.4

¹H NMR: (CDCl₃), : 1.81 (9H, s), 2.58 (3H, s), 2.70 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.75 (1H, s)

【0064】

B. 5-ブromo-1-tert-ブチル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

窒素雰囲気下のジクロロメタン (50mL) 中の1-tert-ブチル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (2.820g, 12.4 ミリモル) の溶液を少なくとも-5 (氷/NaCl, 3:1) に冷却した。次いで1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (1.774g, 6.203ミリモル) を添加し、その反応液を-5 以下で攪拌した。-5 で攪拌した後、更に1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン (88mg, 0.31ミリモル) を添加し、攪拌を-5 で更に3時間続けた。その反応混合物をNa₂SO₃ (水溶液) で反応停止し、その後に反応液を室温に温めた。1M NaOH を添加し、層を分離した。水相をジクロロメタン (2x10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出液を食塩水 (2x10 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカによるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、Pet.エーテル/酢酸エチル95:5で溶離した。生成物を含む画分を濃縮し、残渣を酢酸エチル/Pet.エーテルから再結晶して5-ブromo-1-tert-ブチル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルとして同定された白色の固体 (3.19g, 10.42ミリモル, 収率84%)を得た。

[M+H]⁺ = 305.7

¹H NMR: (CDCl₃), : 1.81 (9H, s), 2.78 (3H, s), 2.82 (3H, s), 7.78 (1H, s)

【0065】

C.5- ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

5-ブロモ-1-(tert-ブチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (2.1 g, 6.87 ミリモル) をクロロベンゼン (160 mL) 中の三塩化アルミニウム (2.75 g, 20.6 ミリモル) の攪拌懸濁液に少しずつ添加した。添加後、その混合物を一夜にわたって 100 °C に加熱し、黒色のガム状溶液を生成した。24 時間後、その反応液を冷却し、次いで水 (300 mL) 及びジクロロメタン (300 mL) に注いだ。その混合物を濃 HCl (135 mL) で慎重に処理し、その混合物を 30 分間攪拌し、次いで濾過し、水及びジクロロメタンで洗浄した。得られる固体を週末にわたって真空中で CaCl_2 の存在下で乾燥させて 5-ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルとして同定された淡灰色の固体 (1.56 mg, 6.16 ミリモル, 収率 90%) を得た。

10

【 0 0 6 6 】

D.5- ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

濃塩酸、37% (235 mL) 中の 5-ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (1.56 g, 6.16 ミリモル) の懸濁液を一夜にわたって加熱、還流した。更に濃 HCl (100 mL) を添加し、その反応液を更に 20 時間にわたって加熱、還流した。その混合物を冷却し、氷-水 (1 L) に注ぎ、2N NaOH で pH 9 まで中和し、沈澱を生成した。これを濾過し、水で洗浄し、次いで真空中で CaCl_2 の存在下で乾燥させて 5-ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンとして同定された灰色の固体 (1.3 g, 5.72 ミリモル, 収率 92%) を得た。

20

 $[M+H]^+ = 225.1$

^1H NMR: (CDCl_3), δ : 2.66 (3H, s), 2.82 (3H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 3.5, 2.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 3.4, 2.7$ Hz), 11.14 (1H, br.s)

【 0 0 6 7 】

E.4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

5-ブロモ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.3 g, 5.72 ミリモル) を N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) に溶解した。その溶液を N_2 で脱気し、その後に亜鉛粉末 (45 mg, 0.693 ミリモル)、酢酸亜鉛 (127 mg, 0.693 ミリモル)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (128 mg, 0.23 ミリモル)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (339 mg, 2.888 ミリモル) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (106 mg, 0.116 ミリモル) を添加した。その反応液を 48 時間にわたって 120 °C で加熱した。室温に冷却した後、その反応液を酢酸エチルで希釈し、2M NH_4OH 及び食塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。真空中で濃縮した後、粗生成物をシリカによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、9:1, 8:2, 7:3, 1:1 (Pet. エーテル / 酢酸エチル) で溶離した。画分を集め、真空中で濃縮した。黄色の固体をジエチルエーテル中ですり碎いて 4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリルとして同定されたオフホワイトの固体 (660 mg, 3.83 ミリモル, 収率 67%) を得た。

30

 $[M+H]^+ = 172.1$

^1H NMR: (CDCl_3), δ : 2.76 (3H, s), 2.86 (3H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 3.5, 2.4$ Hz), 10.86 (1H, br.s)

【 0 0 6 8 】

40

F. (4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (610 mg, 3.56 ミリモル) をメタノール (75 mL) に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却した。塩化ニッケル (II) 6 水和物 (85 mg, 0.36 ミリモル) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (1.56 g, 7.13 ミリモル) を添加し、続いてホウ水素化ナトリウム (943 mg, 24.94 ミリモル) を少しずつ添加した。その反応混合物を 0 °C ~ 室温で 18 時間攪拌した。MeOH を蒸発により除去した。残渣を CHCl_3 (70 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (1x30 mL)、水 (1x30 mL) 及び食塩水 (1x30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させて黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離剤 40% Pet. エーテル, 60% EtOAc により精製して (4,6-ジメチル-1H-ピロ

50

ロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとして同定された白色の固体 (710mg, 2.56ミリモル, 収率72%) を得た。

$[M+H]^+ = 276.1$

1H NMR: ($CDCl_3$), 1.49 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.46 (1H, br.s), 4.51 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 3.4, 2.5$ Hz), 9.64 (1H, br.s).

【 0 0 6 9 】

G.C-(4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メチルアミン塩酸塩

4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (710mg, 2.56ミリモル) をジオキサン中の4M HCl (10mL)に溶解した。室温で2時間後、溶媒を真空で除去してC-(4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-メチルアミン塩酸塩として同定された黄色の固体 (360mg, 2.00ミリモル, 収率80%) を得た。

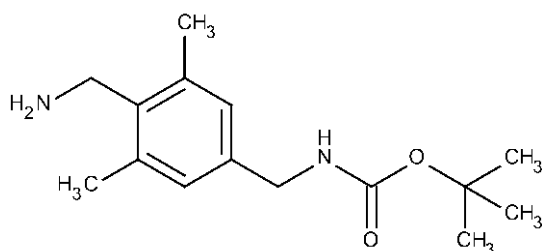
$[M+H]^+ = 176.4$

1H NMR: (d_6 -DMSO), 2.53 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.76 (2H, br.s), 6.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz), 11.32 (1H, br.s)

【 0 0 7 0 】

III.(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

【 化 2 1 】



【 0 0 7 1 】

A.(4-ブromo-2,6-ジメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

4-ブromo-2,6-ジメチルベンゾニトリル (2.5g, 11.9ミリモル) をメタノール (150ml) に溶解した。この溶液を 0 に冷却した。塩化ニッケル (II) 6水和物 (238mg, 1.19ミリモル) 及びジ-tertブチルジカーボネート (5.19g, 23.80ミリモル) を添加し、続いてホウ水素化ナトリウム (3.15g, 83.30ミリモル) を少しずつ添加した。その反応混合物を 0 ~ 室温で3日間攪拌した。MeOHを蒸発により除去した。残渣を $CHCl_3$ (70ml)に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ (1x30ml)、水 (1x30ml)、食塩水 (1x30ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で蒸発させて(4-ブromo-2,6-ジメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとして同定された無色の油 (3.0g, 9.55ミリモル, 80%) を得た。

【 0 0 7 2 】

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

N,N-ジメチルアセトアミド (30ml)中の(4-ブromo-2,6-ジメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.0g, 9.55ミリモル) の脱気溶液に、亜鉛粉末 (75mg, 1.15ミリモル)、酢酸亜鉛 (210mg, 1.15ミリモル)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (635mg, 1.15ミリモル)、シアン化亜鉛 (560mg, 4.77ミリモル)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (524mg, 0.57ミリモル) を添加した。その反応液を4時間にわたって120 で加熱した。その後、その反応混合物を室温に冷却し、余分の1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (423mg, 0.77ミリモル) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (350mg, 0.38ミリモル) を添加し、その反応液を更に28時間にわたって120 で加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過し、酢酸エチル (250 ml) で洗浄した。濾液を飽和 $NaHCO_3$ (1x30ml)、水 (1x30ml)、食塩水 (1x30ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離剤80%Pet.エーテル (60-80), 20% EtOAc により精製して(4-シアノ-2,6-ジメチル-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエ

10

20

30

40

50

ステルとして同定されたオフホワイトの固体 (630mg, 2.42ミリモル, 25%)を得た。

$[M+H]^+ = 261.06$.

【 0 0 7 3 】

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 tert-ブチルエステル (630mg, 2.42ミリモル) をジオキサン中の4M HCl (10ml)に溶解した。室温で1時間後、溶媒を真空で除去して4-アミノメチル-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル塩酸塩として同定された淡褐色の固体 (470mg, 2.39ミリモル, 99%)を得た。

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 (470mg, 2.39ミリモル) をジクロロメタン (50ml) に溶解し、その溶液を0℃に冷却した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (679mg, 5.26ミリモル) を添加し、続いてベンジルクロロホルメート (489mg, 2.87ミリモル) を添加した。0℃～室温で1時間後に、その反応混合物をクロロホルムで希釈し、この溶液を飽和NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、食塩水 (1x30ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で蒸発させて (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として同定された褐色の油 (700mg, 2.38ミリモル, 99%)を得た。

$[M+H]^+ = 295.04$

【 0 0 7 4 】

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 (700mg, 2.38ミリモル) をメタノール (75ml)に溶解した。この溶液を0℃に冷却した。塩化ニッケル (II) 6水和物 (57mg, 0.24ミリモル) 及びジ-tertブチルジカーボネート (1.04g, 4.76ミリモル) を添加し、続いてホウ水素化ナトリウム (630mg, 16.65ミリモル) を少しずつ添加した。その反応混合物を0℃～室温で3日間撹拌した。MeOHを蒸発により除去した。残渣をCHCl₃ (70ml)に溶解し、飽和NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、食塩水 (1x30ml) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離剤65%Pet.エーテル (60-80℃), 35% EtOAc により精製して [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として同定されたオフホワイトの固体 (600mg, 1.51ミリモル, 63%)を得た。

$m/z = 421.05$ (M+Na).

【 0 0 7 5 】

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 (600mg, 1.51ミリモル) をメタノール (60ml)に溶解した。この溶液を大気圧で室温で1時間にわたって10% Pd/C (100mg) で水素化し、その時間後に触媒を濾別し、メタノール (30ml) で洗浄し、合わせた濾液を真空で蒸発させて(4-アミノメチル-3,5-ジメチル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルとして同定された白色の固体 (350mg, 1.32ミリモル, 88%)を得た。

$m/z = 287.07$ (M+Na).

【 0 0 7 6 】

IV.5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチン酸

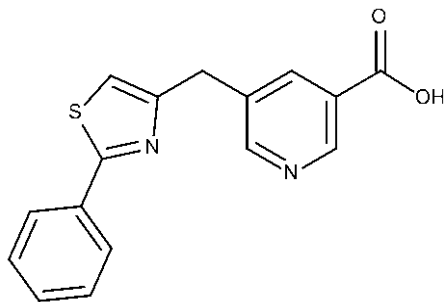
10

20

30

40

【化 2 2】



10

【 0 0 7 7】

A. メチル 5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチネート

マイクロウェーブバイアルに (5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (540 mg, 2.089 ミリモル)、炭酸カリウム (412 mg, 2.98 ミリモル)、4-(プロモメチル)-2-フェニルチアゾール (379 mg, 1.492 ミリモル)、THF (3 mL) 及び水 (0.3 mL) を添加した。その混合物を10分間にわたって脱気し、その後にPd(Ph₃)₄ 触媒 (172 mg, 0.149 ミリモル) を添加した。CEM ディスカバーマイクロウェーブ中で80 /300Wで20分間加熱した。反応混合物をEtOAc (80 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。有機抽出液を合わせ、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いでMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (イソヘキサン中の20-60% EtOAc) により精製してメチル 5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチネート (184 mg, 0.545 ミリモル, 収率36.6%) を黄色の粘稠な油として得た。

20

[M+H]⁺ = 311.1

【 0 0 7 8】

B. 5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチン酸

THF (4 mL) 及びMeOH (2 mL) 中のメチル 5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチネート (189 mg, 0.609 ミリモル) の攪拌溶液にNaOH 2M (913 µl, 1.827 ミリモル) を添加し、室温で1.5 時間放置した。反応混合物を酢酸 (3 mL) の添加により酸性にし、溶媒を真空中で除去した。トルエン (2 x 30 mL) とともに共沸して酢酸を除去して5-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ニコチン酸 (98 mg, 0.298 ミリモル, 収率48.9%) をオフホワイトの固体として得た。

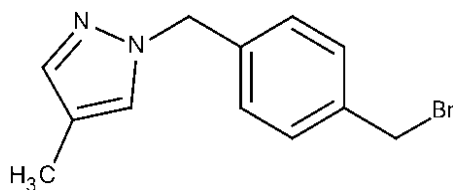
30

[M+H]⁺ = 297.1

【 0 0 7 9】

V. 1-(4-(プロモメチル)ベンジル)-4-メチル-1H-ピラゾール

【化 2 3】



40

【 0 0 8 0】

A. (4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール

窒素雰囲気下の丸底フラスコに(4-(クロロメチル)フェニル)メタノール (10.04 g, 60.9 ミリモル)、4-メチル-1H-ピラゾール (5.05 ml, 60.9 ミリモル) 及び乾燥MeCN (100 mL) を添加した。次に、炭酸カリウム (9.26 g, 67.0 ミリモル) を添加し、その白色の懸濁液を18時間にわたって60 に加熱した。揮発物を真空中で除去した。残渣をEtOAc (100 mL) と水 (150 mL) の間に分配した。水層を1 N HCl でpH 7に中和し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (イソヘキサン中

50

の10-80% EtOAc) により精製して(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール (2.9 g, 14.05 ミリモル, 収率23.07 %) を易流動性油として得、これは放置すると固化した。

$[M+H]^+ = 203.2$

【0081】

B.1-(4-(プロモメチル)ベンジル)-4-メチル-1H-ピラゾール

窒素雰囲気下のフラスコに(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール (250 mg, 1.236 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (373 mg, 1.421 ミリモル) 及び乾燥DCM (5.0 mL)を添加した。氷浴中で冷却し、その後にペルプロモメタン (451 mg, 1.360 ミリモル) を添加した。室温で1時間撹拌した。真空で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (イソヘキサン中の0-20% EtOAc)により精製して1-(4-(プロモメチル)ベンジル)-4-メチル-1H-ピラゾール (0.33 g, 1.182 ミリモル, 収率96 %) を油として得、これは放置すると白色の固体に固化した。

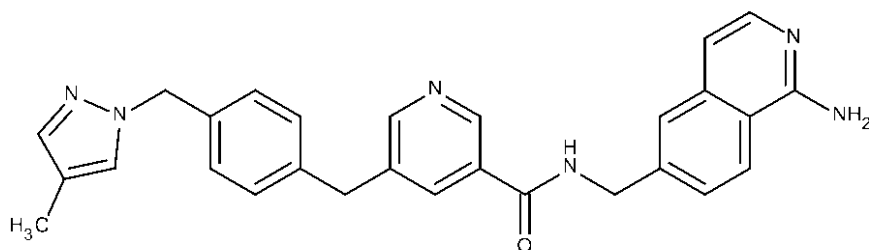
$[M+H]^+ = 265.1/267.1$

【0082】

実施例 1

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化24】



【0083】

A.5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ニコチン酸メチルエステル

窒素雰囲気下の乾燥フラスコに4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (0.441 g, 1.736 ミリモル)、メチル 5-プロモニコチネート (0.25 g, 1.157 ミリモル)、酢酸カリウム (0.341 g, 3.47 ミリモル) 及び乾燥ジオキサン (10 mL) を添加した。その反応液を窒素雰囲気下で5分間にわたって脱気し、その後にPd(dppf)Cl₂ (0.085 g, 0.116 ミリモル) を添加して明赤色の溶液を得た。その反応液を16時間にわたって80 に加熱した。その反応混合物をEtOAc (50 mL) と飽和NH₄Cl 水溶液(30 mL) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 次いで食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮して褐色の油を得、これを更に精製しないで次の工程で使用した。

【0084】

B.5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチン酸メチルエステル

マイクロウェーブバイアルにメチル 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチネート (0.5 g, 0.760 ミリモル)、炭酸カリウム (0.150 g, 1.086 ミリモル)、1-(4-(プロモメチル)ベンジル)-4-メチル-1H-ピラゾール (0.144 g, 0.543 ミリモル)、THF (10 mL) 及び水 (1.0 mL)を添加した。溶媒を10分間にわたって脱気し、その後にPd(PPh₃)₄ (0.063 g, 0.054 ミリモル) を添加した。その反応液をマイクロウェーブ中で20分間にわたって80 で加熱し、その時間後にLC-MS が生成物への完全な変換を示した。その反応混合物をEtOAc (50 mL) と水 (20 mL)の間に分配した。有機層を分離し、水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (レジセプ12 g, イソヘキサン中の0-80% EtOA

c)により精製し、生成物を1時間にわたって真空中で乾燥させた(40)。5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチン酸メチルエステルを褐色として同定した(151 mg, 0.460 ミリモル, 収率85 %)。

$[M+H]^+ = 322.2$

【0085】

C.5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチン酸

丸底フラスコにメチル 5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ニコチネート (0.19 g, 0.591 ミリモル)、THF (7.0 mL)、MeOH (3.0 mL)次いで水 (3.0 mL) 中の水酸化リチウム (0.042 g, 1.774 ミリモル) を添加した。その明褐色の溶液を1時間にわたって65 に加熱した。その反応混合物をEtOAc (20 mL)と水 (20 mL)の間に分配した。水層を真空中で黒色の油に濃縮し、1 N HCl でpH 3に酸性にし、EtOAc (4 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL)、食塩水 (20 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、次いで真空中で濃縮して淡黄色の固体を得た。生成物を真空中で一夜乾燥させて5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチン酸を淡黄色の粉末(0.145 g, 0.462 ミリモル, 収率78 %)として得た。

$[M+H]^+ = 308.2$

【0086】

D.N-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチンアミド

バイアルに5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ニコチン酸 (45 mg, 0.146 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン (26.6 mg, 0.154 ミリモル)、HATU (61.2 mg, 0.161 ミリモル) 及びDCM (3.0 mL)を添加してオレンジ色の懸濁液を得た。次に、DIPEA (77 μ l, 0.439 ミリモル) を添加して淡オレンジ色の溶液を得た。室温で2時間攪拌し、その時間にわたってオレンジ色の沈澱が生成した。LC-MS が所望の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物をDCM (10 mL) と飽和NH₄Cl (20 mL) の間に分配した。MeOH (1 mL) を添加して溶解を助けた。水層をDCM (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をレジセブによるクロマトグラフィー (カラム12 g, DCM 中の0-10% MeOH (1% NH₃))により精製した。生成物をデシケーター中で一夜乾燥させてN-(1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ニコチンアミドとして同定されたオフホワイトの固体 (57 mg, 0.121 ミリモル, 収率82 %) を得た。

$[M+H]^+ = 463.3$

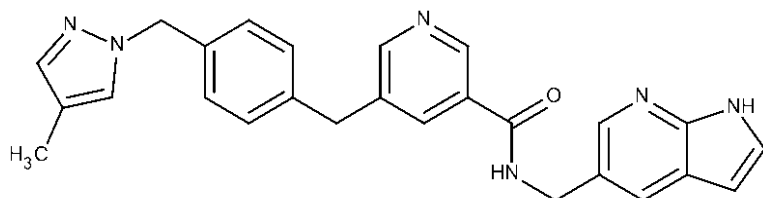
¹H NMR (d₆-DMSO) : 1.97 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.18 (2H, s), 6.71 (2H, br.s), 6.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 - 7.24 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.8 Hz), 7.56 (1H, br.s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.06 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.27 (1H, t, J = 5.9 Hz).

【0087】

実施例 2

5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-3-カルボキサミド

【化25】



10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

バイアルに5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ニコチン酸 (48 mg, 0.156 ミリモル)、(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタンアミン塩酸塩 (28.7 mg, 0.156 ミリモル)、HATU (65.3 mg, 0.172 ミリモル) 及びDCM (3.0 mL)を添加して白色の懸濁液を得た。次に、DIPEA (82 μ l, 0.469 ミリモル) を添加して無色の溶液を得た。その反応液を室温で2時間攪拌し、その時間にわたって色がオレンジ色に変化した。LC-MS が所望の生成物への完全な変換を示した。その反応液をDCM (10 mL) と飽和NH₄Cl (20 mL) の間に分配した。MeOH (1 mL) を添加して溶解を助けた。水層をDCM (10 mL) で抽出し、その後に合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をレジセブによるクロマトグラフィー (カラム12 g, DCM 中の0-10% MeOH (NH₃)) により精製し、デシケーター中で一夜乾燥させた。生成物を白色の固体として単離し、5-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-ニコチンアミド (57 mg, 0.128 ミリモル, 収率82 %) として同定した。

m/z 437.3 (M+H)⁺ (ES⁺) at 1.49

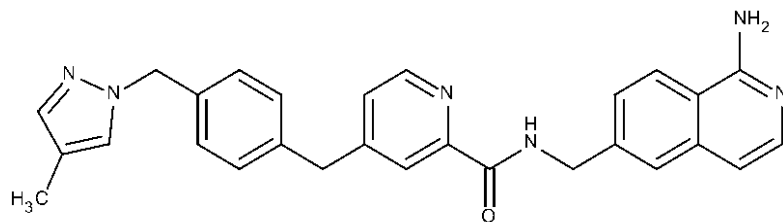
NMR (d6-DMSO) : 1.97 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J = 1.9, 3.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 - 7.23 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 3.2 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 11.57 (1H, s).

【 0 0 8 9 】

実施例 3

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-4-({4-[4-(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-2-カルボキサミド

【 化 2 6 】



【 0 0 9 0 】

A. 4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

オープン乾燥フラスコにメチル 4-ブromopicoリネート (0.5 g, 2.314 ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (0.705 g, 2.78 ミリモル)、酢酸カリウム (0.681 g, 6.94 ミリモル) 及び乾燥ジオキサン (20 mL) を添加した。溶媒を10分間にわたって脱気し(N₂)、その後にPdCl₂(dppf) (0.085 g, 0.116 ミリモル) を添加した。その暗赤色の溶液を20時間にわたって80 (ベースプレート温度) に加熱した。その反応混合物をEtOAc (100 mL) と飽和NH₄Cl 水溶液(50 mL) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 30 mL) 次いで食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。真空で濃縮して4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルとして同定された褐色の油 (1.0 g, 2.281 ミリモル, 収率99 %)を得た。生成物を更に精製しないでその後の反応に使用した。

[M+H]⁺ = 182.1

【 0 0 9 1 】

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

10

20

30

40

50

マイクロウェーブバイアルにメチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリネート (0.77 g, 1.756 ミリモル)、炭酸カリウム (0.347 g, 2.509 ミリモル)、1-(4-(プロモメチル)ベンジル)-4-メチル-1H-ピラゾール (0.333 g, 1.254 ミリモル)、THF (10.0 mL) 及び水 (0.5 mL) を添加した。溶媒を10分間にわたってN₂で脱気し、その後にPd(PPh₃)₄ (0.072 g, 0.063 ミリモル) を添加した。その反応液をマイクロウェーブ中で35分間にわたって80 に加熱した。その反応混合物をEtOAc (50 mL) と水 (30 mL) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 20 mL) 次いで食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (レジセブ40 g, 乾式装填、イソヘキサン中の10-100% EtOAc) により精製した。生成物を100% EtOAcで溶離して4-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルとして同定された褐色の固体 (0.111 g, 0.321 ミリモル, 収率25.6 %) を得た。

[M+H]⁺ = 322.2

【0092】

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

丸底フラスコにメチル 4-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ピコリネート (0.19 g, 0.503 ミリモル)、THF (6.0 mL)、MeOH (2.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の溶液としての水酸化リチウム (0.036 g, 1.508 ミリモル) を添加した。得られる褐色の溶液を1時間にわたって65 に加熱した。LC-MS が所望の酸への完全な変換を示した。その反応混合物を真空中で濃縮し、次いでEtOAc (20 mL) と水 (20 mL) の間に分配した。その水溶液を1 N HCl でpH 4-5に酸性にし、層をEtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。生成物はかろうじて可溶性であった。合わせた有機層を水 (25 mL) で洗浄し、次いで真空中で濃縮して白色の固体を得た。固体をトルエン (2 x 20 mL) とともに共沸して水を除去した。生成物を真空オープン (40) 中で週末にわたって乾燥させて4-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ピリジン-2-カルボン酸として同定されたオフホワイトの固体 (0.3 g, 0.436 ミリモル, 収率87 %) を得た。

[M+H]⁺ = 308.2

【0093】

D. 4-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ピリジン-2-カルボン酸 (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-アミド

バイアルに4-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ピコリン酸 (50 mg, 0.065 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン (11.27 mg, 0.065 ミリモル)、HATU (27.2 mg, 0.072 ミリモル) 及び乾燥DCM (2.5 mL) を添加した。次に、DIPEA (114 µl, 0.651 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で攪拌した。1時間後のLC-MS が所望の生成物への完全な変換を示した。その反応混合物をDCM (20 mL) と飽和NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の間に分配した。水層をDCM (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、次いで食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、次いで真空中で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (レジセブ4 g, 乾式装填, DCM中の0-10% MeOH (1% NH₃)) により精製した。純粋な生成物を真空オープン中で一夜乾燥させて4-[4-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンジル]-ピリジン-2-カルボン酸 (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-アミドとして同定された無色のガラス (7.7 mg, 0.013 ミリモル, 収率20.47 %) を得た。

[M+H]⁺ = 463.2

NMR (d6-DMSO) : 1.98 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.13 - 7.15 (2H, m), 7.22 - 7.25 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 1.7, 5.0 Hz), 7.50 - 7.51 (1H, m), 7.57 (1H, br.s), 7.71 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.87 - 7.88 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 0.6, 4.9 Hz), 9.43 (1H, t, J = 6.6 Hz)

【0094】

実施例 4

10

20

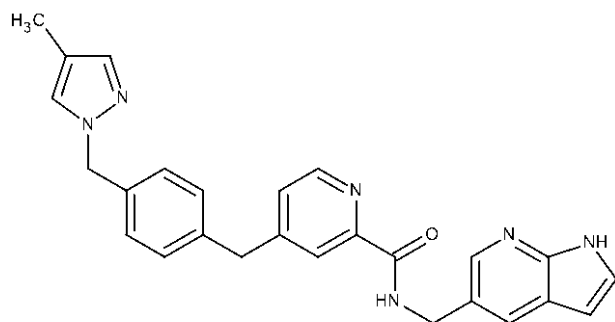
30

40

50

4-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-2-カルボキサミド

【化 2 7】



10

【 0 0 9 5 】

バイアルに4-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンジル)ピコリン酸, HCl (100 mg, 0.145 ミリモル)、(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタンアミン塩酸塩 (28.0 mg, 0.153 ミリモル)、HATU (60.8 mg, 0.160 ミリモル) 及び乾燥DCM (2.5 mL) を添加した。次に、DIPEA (254 μ l, 1.454 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で一晩撹拌した。LC-MS が所望の化合物への完全な変換を示し、こうして反応混合物をDCM (10 mL) と飽和NH₄Cl (10 mL) の間に分配した。水層をDCM (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中に濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (レジセプ4 g, 乾式装填, DCM中の0-10% MeOH (1% NH₃)) により精製した。生成物を真空中で一晩乾燥させて (40

20

[M+H]⁺ = 437.20

NMR (d6-DMSO) : 1.98 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.19 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 1.9, 3.4 Hz), 7.12 - 7.14 (2H, m), 7.21 - 7.23 (3H, m), 7.41 - 7.44 (2H, m), 7.51 - 7.52 (1H, m), 7.86 - 7.88 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 0.6, 4.9 Hz), 9.30 (1H, t, J = 6.4 Hz), 11.54 (1H, br .s)

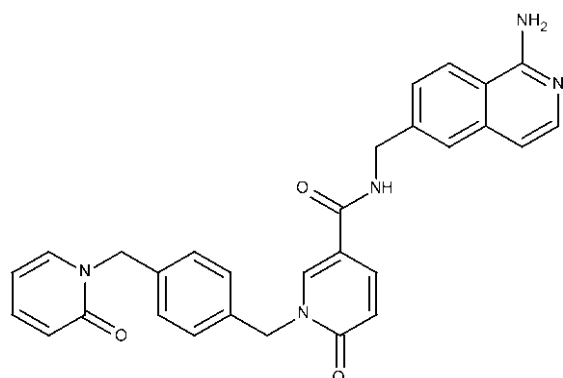
30

【 0 0 9 6 】

実施例 5

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 2 8】



40

【 0 0 9 7 】

A.6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

50

窒素雰囲気下の丸底フラスコにメチル 1-(4-(クロロメチル)ベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (0.45 g, 1.234 ミリモル)、ピリジン-2-オール (0.129 g, 1.357 ミリモル)、炭酸カリウム (0.341 g, 2.468 ミリモル) 及び乾燥MeCN (8 mL)を添加して金オレンジ色の反応混合物を得た。反応液を一夜にわたって88 (ベースプレート温度) に加熱した。完結後、その反応混合物をEtOAc (50 mL) と水 (30 mL)の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水 (20 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をレジセブによるクロマトグラフィー (カラム12 g, EtOAc 中の0-10% EtOH) により精製して、6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステルとして同定された粉末状の白色の固体 (0.37 g, 1.035

10

[M+H]⁺ = 351.2 (M+H)⁺

【0098】

B.6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸

丸底フラスコにメチル 6-オキソ-1-(4-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ベンジル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (0.37 g, 1.035 ミリモル)、THF (1.0 mL)、MeOH (1.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の溶液としての水酸化リチウム (0.124 g, 5.17 ミリモル) を添加した。その反応液を16時間にわたって65 に加熱し、その時間後にLC-MS が所望の化合物への完全な変換を示した。揮発物を真空中で除去し、残渣を水 (20 mL) とEtOAc (20 mL) の間に分配した。水層を真空中で濃縮、乾燥させた。残渣を水 (3.0 mL) に再度溶解し、1 N HCl でpH 3-4に酸性にして生成物を沈澱させた。その懸濁液を室温で30分間攪拌し、その後に固体を濾過により集め、水 (2 x 3.0 mL) で洗浄し、15分間にわたって吸引により乾燥させ、次いで週末にわたって真空オープン (40) 中で乾燥させた。生成物を6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸として同定された白色の固体 (0.28 g, 0.816 ミリモル, 収率 79 %)として単離した。

20

[M+H]⁺ = 337.1 (M+H)⁺

【0099】

C.6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-アミド

30

バイアルに6-オキソ-1-(4-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ベンジル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (50 mg, 0.149 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン二塩酸塩 (40.2 mg, 0.164 ミリモル)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (65.0 mg, 0.171 ミリモル) 及び乾燥DCM (2.5 mL) を添加して白色の懸濁液を得た。次に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン -2-アミン (104 µl, 0.595 ミリモル) を添加し、得られる懸濁液を室温で2時間攪拌した。LC-MS が生成物への変換を示した。その反応混合物をDCM (30 mL) と飽和NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の間に分配した。DCM/IPA (20:1, 2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)及び食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をクラムクロマトグラフィー (レジセブ12 g, 乾式装填, DCM 中の0-10% MeOH(1% NH₃)) により精製した。生成物を真空中で6時間にわたって乾燥させて (40) 6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 (1-アミノ-イソキノリン-6-イルメチル)-アミドとして同定された淡黄色の固体 (32 mg, 0.062 ミリモル, 収率42.0 %)を得た。

40

[M+H] = 492.3

NMR (d₆-DMSO) : 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.06 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.21 (1H, dt, 1.3, 6.7 Hz), 6.38 (1H, br d, J = 9.1 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.87 - 6.89 (3H, m), 7.24 - 7.29 (4H, m), 7.38 - 7.42 (2H, m), 7.55 (1h, br s), 7.74

50

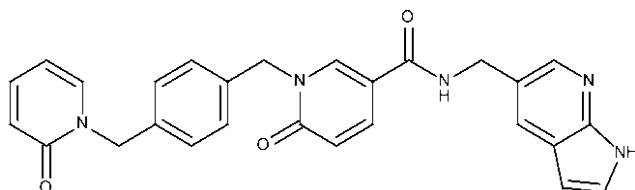
- 7.76 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 2.6, 9.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.89 (1H, t, J = 5.8 Hz)

【0100】

実施例 6

6-オキソ-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-{7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル}ピリジン-3-カルボキサミド

【化29】



10

【0101】

バイアルに6-オキソ-1-(4-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ベンジル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (75 mg, 0.223 ミリモル)、(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタンアミン (36.1 mg, 0.245 ミリモル)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (98 mg, 0.256 ミリモル) 及び乾燥DCM (3.0 mL) を添加して白色の懸濁液を得た。次に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン -2-アミン (97 μ l, 0.557 ミリモル) を添加して淡黄色の不透明の溶液を得た。その反応液を室温で2時間攪拌した。更に (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタンアミン (9.85 mg, 0.067 ミリモル) を添加し、攪拌を1時間続け、黄褐色の懸濁液が生成した。その反応混合物をMeOH (5.0 mL) で希釈し、SCX捕獲及び放出により単離した。次いで粗物質をカラムクロマトグラフィーレジセブ (シリカ12 g, 乾式装填, DCM 中の0-10% MeOH(1% NH₃)) により精製した。生成物を真空オーブン (40) 中で週末にわたって乾燥させて6-オキソ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルメチル)-アミドとして同定された淡黄色の固体 (80 mg, 0.167 ミリモル, 収率74.8 %)を得た。

20

[M+H]⁺ = 466.2

30

NMR (d6-DMSO) : 4.50 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.05 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.21 (1H, dt, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.37 - 6.41 (2H, m), 6.43 (1H, d, 9.5 Hz), 7.23 - 7.27 (4H, m), 7.40 (1H, dq, J = 2.1, 9.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 2.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6, 6.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.6, 9.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.76 (1H, t, J = 5.6 Hz), 11.58 (1H, s).

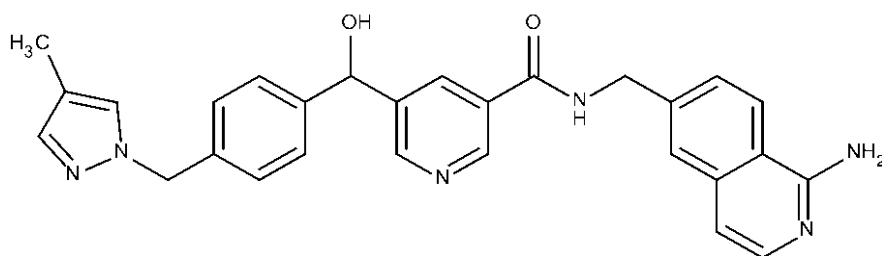
【0102】

実施例 7

N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(ヒドロキシ(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メチル)ニコチンアミド

40

【化30】



【0103】

50

A. 4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンズアルデヒド

DCM (85 mL) 中の4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール (2.54 g, 12.56 ミリモル) の溶液を活性化された、酸化マンガン(IV) (21.84 g, 251 ミリモル) で処理し、その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その混合物をセライトのパッドにより濾過し、DCM (200 mL) で洗浄し、次いで真空中で濃縮して4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンズアルデヒド (2.04 g, 9.68 ミリモル, 収率77 %) を透明な油として得た。

$[M+H]^+ = 201.2$ (M+H)⁺

【0104】

B. (5-プロモピリジン-3-イル)(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール

温度を-70 より下に保って、ヘキサン中2.5Mのブチルリチウム (4.08 mL, 10.19 ミリモル) を乾燥エーテル (50 mL) 中の3,5-ジプロモピリジン (2.390 g, 10.09 ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に滴下して添加した。その混合物を15分間攪拌し、温度を-70 より下に保って、乾燥エーテル (5 mL) 中の4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンズアルデヒド (2.04 g, 10.19 ミリモル) の溶液を滴下して添加した。その混合物を15分間攪拌し、1時間にわたって周囲温度に温めた。その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その混合物を氷浴中で冷却し、飽和NH₄Cl 水溶液 (50 mL) の添加により反応停止した。層を分離し、水相をEtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をDCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~ 100% EtOAc/イソヘキサンの勾配で溶離して(5-プロモピリジン-3-イル)(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール (1.30 g, 3.27 ミリモル, 収率32.4 %) を乾燥後に粘着性の黄色のガムとして得た。

$[M+H]^+ = 358.1/360.1$ (M+H)⁺

【0105】

C. (5-プロモピリジン-3-イル)(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノン

クロロホルム (35 mL) 中の(5-プロモピリジン-3-イル)(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノール (1.08 g, 2.261 ミリモル) の溶液を活性化された、酸化マンガン(IV) (3.93 g, 45.2 ミリモル) で処理し、その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。その混合物をセライトにより濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をDCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~ 70% EtOAc/イソヘキサンの勾配で溶離して標題化合物を得た。

$[M+H]^+ = 356.1/358.1$ (M+H)⁺

【0106】

D. 5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチノニトリル

無水DMA (9 mL) 中の(5-プロモピリジン-3-イル)(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メタノン (0.500 g, 1.404 ミリモル) の攪拌溶液をジシアノ亜鉛 (0.379 g, 3.23 ミリモル) で処理し、N₂ で吹き込むことにより脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.081 g, 0.070 ミリモル) を仕込み、その混合物を更にN₂ で脱気し、次いで5時間にわたって110 (ドライシン浴温度) に加熱し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。その混合物を10分間にわたってN₂ で脱気し、更にPd(PPh₃)₄ (0.081 g, 0.070 ミリモル) を添加し、その反応液を2時間にわたって110 で加熱した。その混合物を冷却し、更にジシアノ亜鉛 (0.379 g, 3.23 ミリモル) 及びPd(PPh₃)₄ (0.081 g, 0.070 ミリモル) で処理し、次いで攪拌し、3時間にわたって110 で、2時間にわたって120 に加熱し、次いで周囲温度で週末にわたって攪拌した。その混合物をDCM (50 mL) で希釈し、セライトで濾過し、DCM (100 mL) で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~ 50% EtOAc/DCM の勾配で溶離して標題化合物 (353 mg) を得た。

$[M+H]^+ = 303.2$ (M+H)⁺

【 0 1 0 7 】

E.5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチン酸

THF (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチン酸 (248 mg, 0.574 ミリモル) の溶液を水酸化リチウム (68.8 mg, 2.87 ミリモル) で処理し、その混合物を21時間にわたって80 °Cに加熱した。有機溶媒を真空で除去し、残渣をEtOAc (15 mL)と水 (10 mL, pH 10で) の間に分配した。水層を更にEtOAc (10 mL) で抽出し、水層を1M HCl でpH 3に調節した。水層を再度EtOAc (3 x 15 mL)で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチン酸 (138 mg, 0.408 ミリモル, 収率71.1 %) を黄色のフォームとして得た。

[M+H]⁺ = 322.1 (M+H)⁺

【 0 1 0 8 】

F.N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチンアミド

シンチレーションバイアルに5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチン酸 (134 mg, 0.417 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン二塩酸塩 (113 mg, 0.459 ミリモル)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (174 mg, 0.459 ミリモル)、乾燥DCM (3 mL)及びDMF (0.3 mL)を仕込んだ。次に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (291 µl, 1.668 ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮し、SCX (約3.5 g) により精製し、MeOHで洗浄し、1% NH₃/MeOH で溶離した。粗残渣をDCM (微量のMeOH) 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~7% MeOH/DCM (0.3% NH₃を含む)の勾配で溶離した。生成物を含む画分を合わせ、DCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより再度精製し、0 ~30% EtOH/EtOAcで溶離した。最もきれいな画分を合わせてN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチンアミド (34 mg, 0.070 ミリモル, 収率16.77 %)を淡黄色の粉末として得た。

[M+H]⁺ = 477.3 (M+H)⁺

【 0 1 0 9 】

G.N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(ヒドロキシ(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メチル)ニコチンアミド

無水MeOH (1.5 mL) 中のN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル)ニコチンアミド (50 mg, 0.105 ミリモル) の溶液をホウ水素化ナトリウム (11.91 mg, 0.315 ミリモル) で処理し、その混合物を周囲温度で2.5 時間攪拌した。LCMSが所望の生成物へのきれいな変換を示した。溶媒を真空で除去し、残渣をEtOAc (30 mL) と水 (20 mL)の間に分配した。水層をEtOAc (30 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (20 mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をDCM (微量のMeOH) 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0 ~10% MeOH/DCM (0.3% NH₃を含む) の勾配で溶離してN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-(ヒドロキシ(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)メチル)ニコチンアミド (34 mg, 0.070 ミリモル, 収率67.0 %) を透明なガラスとして得た。

[M+H]⁺ = 479.3

NMR (d₆-DMSO) : 1.97 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.19 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 3.9Hz), 6.19 (1H, d, J = 3.9Hz), 6.72 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.33-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.20 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.32 (1H, t, J = 5.9Hz).

【 0 1 1 0 】

実施例 44

10

20

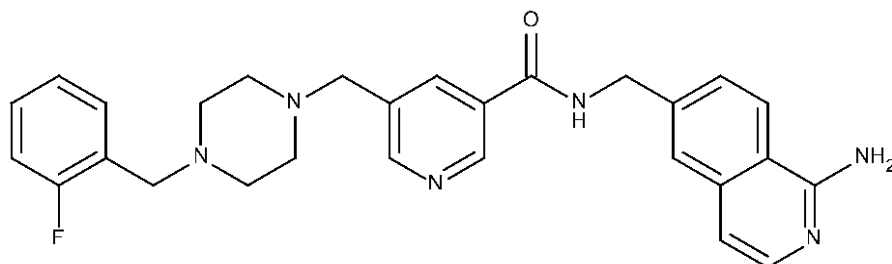
30

40

50

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 3 1】



10

【 0 1 1 1】

A. tert-ブチル 4-((5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

メチル 5-ブromoニコチネート (2.95 g, 13.67 ミリモル)、ジアセトキシパラジウム (0.153 g, 0.683 ミリモル)、カリウム (4-boc-ピペラジン-1-イル)メチルトリフルオロボレート (5.022 g, 16.40 ミリモル)、炭酸セシウム (11.13 g, 34.2 ミリモル) 及び X-Phos (0.652 g, 1.367 ミリモル) を THF (40 mL) に溶解し、水 (10 mL) を添加した。得られる混合物を10分間にわたって N_2 でパージし、攪拌し70 °C で加熱した。その混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (イソヘキサン (1% Et₃N を含む) 中の EtOAc 0-100) により精製して tert-ブチル 4-((5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (4.81 g, 13.62 ミリモル, 収率100 %) を明褐色の固体として得た。

20

[M+H]⁺ = 336.1

【 0 1 1 2】

B. メチル 5-(ピペラジン-1-イルメチル)ニコチネート

室温の DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-((5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (4.81 g, 14.34 ミリモル) の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (10 mL, 130 ミリモル) を添加した。得られる溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物をトルエン (20 mL) で希釈し、SCX (28 g) に装填し、MeOH で洗浄し、MeOH 中の1% NH₃ で溶離した。溶媒を減圧で蒸発させてメチル 5-(ピペラジン-1-イルメチル)ニコチネート (3.55 g, 14.34 ミリモル, 収率100 %) を淡黄色の固体として得た。

30

[M+H]⁺ = 236.0 (M+H)⁺

【 0 1 1 3】

C. メチル 5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチネート

DCM (4mL) 中の2-フルオロベンズアルデヒド (79 mg, 0.638 ミリモル) 及びメチル 5-(ピペラジン-1-イルメチル)ニコチネート (150 mg, 0.638 ミリモル) の攪拌溶液に1滴の酢酸を添加し、室温で1時間放置した。これにメチル 5-(ピペラジン-1-イルメチル)ニコチネート (150 mg, 0.638 ミリモル) を添加し、室温で一夜放置した。反応混合物を DCM (5 mL) で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を添加した。層を分離し、水層を DCM (2 x 5 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧で蒸発させてメチル 5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチネート (160 mg, 0.410 ミリモル, 収率64.3 %) を淡黄色の濃厚な油として得た。

40

[M+H]⁺ = 344.1

【 0 1 1 4】

D. 5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチン酸

室温の THF (2 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル 5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチネート (147 mg, 0.428 ミリモル) の攪拌溶液に水酸化リチウム (51.3 mg, 2.140 ミリモル) を添加した。得られる溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合

50

物をSCX (2g) に装填し、MeOHで洗浄し、MeOH中の1% NH₃で溶離した。溶媒を減圧で蒸発させて5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチン酸 (130 mg, 0.395 ミリモル, 収率92 %)を無色の粘着性の油として得た。

[M+H]⁺ = 330.0

【0115】

E.N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド

DCM (2 mL)中の5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチン酸 (18 mg, 0.358 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン二塩酸塩 (97 mg, 0.394 ミリモル)、HATU (163 mg, 0.430 ミリモル)の攪拌溶液にジイソプロピルエチルアミン (250 μ l, 1.433 ミリモル)を添加した。得られる混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をEtOAc (20 mL)で希釈し、1M NaOH(水溶液) (2 x 10 mL)で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧で蒸発させて粗化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc 中のEtOH 0-50%)により2回精製してN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-((4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ニコチンアミド (39.3 mg, 0.079 ミリモル, 収率22.07 %)を淡黄色の固体として得た。

m/z 485.1 (M+H)⁺

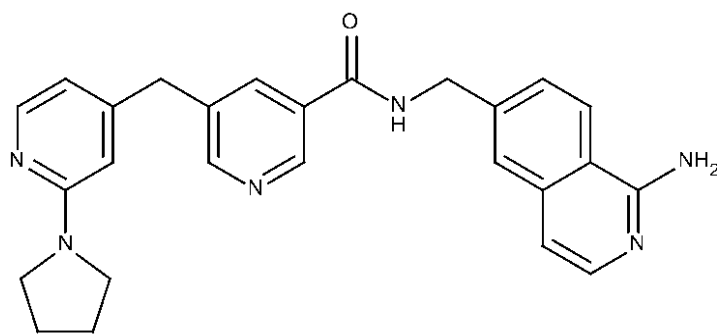
NMR (d₆-DMSO) : 2.20-2.47 (8H, m), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.72 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10 - 7.19 (2H, m), 7.26 - 7.34 (1H, m), 7.35 - 7.45 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.12 - 8.17 (2H, m), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.32 (1H, t, J = 5.9 Hz).

【0116】

実施例 77

N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{{2-[(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド

【化32】



【0117】

A.4-(クロロメチル)-2-フルオロピリジン

500mlのフラスコに2-フルオロ-4-メチルピリジン (25 g, 225 ミリモル)、N-クロロスクシンイミド (45.1 g, 337 ミリモル)、過酸化ベンゾイル、ルペロクス (1.453 g, 4.50 ミリモル)、酢酸 (1mL, 17.47 ミリモル) 及びアセトニトリル (132 mL, 2527 ミリモル)を仕込んだ。その反応混合物を加熱して穏やかに還流して淡黄色の溶液を得、これを5時間還流させ、次いで周囲温度で一夜置いた。その混合物を水 (20 mL)とEtOAc (30 mL)の間に分配した。食塩水 (30 mL)を添加して二つの層を生成した。これらを分離し、水層を更にEtOAc (2 x 30 mL)で再度抽出した。合わせた有機物を食塩水 (30 mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。冷却後、沈澱を濾過し、DCM (40 mL)で洗浄し、真空で再度濃縮した。残渣を最小量のDCM中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより再度精製し、0 ~ 15% EtOAc/イソヘキサンの勾配で溶離し (6%で保持して生成物を溶離し) 4-(クロロメチル)-2-フルオロピリジン (11.8 g, 78 ミリモル, 収率34.6 %

) を透明な油として得た。

【 0 1 1 8 】

B. メチル 5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート

THF (40 mL) 及び水 (1 mL) 中の4-(クロロメチル)-2-フルオロピリジン (2.012 g, 13.82 ミリモル) 及びメチル 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチネート (4.00 g, 15.20 ミリモル) の溶液を炭酸カリウム (3.82 g, 27.6 ミリモル) で処理し、その混合物を5分間にわたってN₂で脱気した。Pd(Ph₃)₄ 触媒 (1.597 g, 1.382 ミリモル) を添加し、その混合物を素早く再度脱気し、その後に2時間にわたって90 (ドライシン浴温度) に加熱した。その反応液をEtOAc (150 mL) と水 (75 mL) の間に分配した。水層を更にEtOAc (2 x 70 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (75 mL) で洗淨し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をDCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、10~70% EtOAc/イソヘキサンの勾配で溶離し (55% で保持して生成物を溶離し) メチル 5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート (1.99 g, 8.00 ミリモル, 収率57.9 %) を黄色のガムとして得た。

m/z = 247.1 (M+H)⁺

【 0 1 1 9 】

C. アンモニウム5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート

MeOH (25 mL) 及びTHF (60 mL) 中のメチル 5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート (2.45 g, 9.95 ミリモル) の溶液を水 (20 mL) 及び水酸化リチウム (0.286 g, 11.94 ミリモル) で処理し、次いで周囲温度で一晩攪拌した。更に水酸化リチウム (0.286 g, 11.94 ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一晩攪拌した。有機溶媒の大半を真空で除去し、水 (25 mL) を添加した。pHを約5に調節し、その混合物をSCX (45 g) により直接精製し、MeOHで洗淨し、1% NH₃/MeOH で溶離した。単離された生成物をDCM (30 mL) ですり碎き、濾過してアンモニウム5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート (1.85 g, 7.35 ミリモル, 収率73.9 %) を白色の粉末として得た。

m/z = 233.1 (M+H)⁺

【 0 1 2 0 】

D. N-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチンアミド

無水DCM (20 mL) 及び無水DMF (2 mL) の混合物中のアンモニウム5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチネート (1.40 g, 5.62 ミリモル)、6-(アミノメチル)イソキノリン-1-アミン二塩酸塩 (1.521 g, 6.18 ミリモル) 及び2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (2.349 g, 6.18 ミリモル) の混合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.28 mL, 30.3 ミリモル) で処理し、得られる懸濁液を素早く音波処理し、その後に周囲温度で一晩攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣をEtOAc (50 mL, 溶解のための微量のMeOH) と飽和NH₄Cl 水溶液 (50 mL) の間に分配した。水層を更にEtOAc (6 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗物質をDCM (微量のMeOH) 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0~30% EtOH/EtOAc の勾配で溶離してN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチンアミドを淡黄色の粉末として得た。

m/z = 388.2 (M+H)⁺

【 0 1 2 1 】

E. N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド

無水ジオキササン (200 µL) 中のN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-((2-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ニコチンアミド (100 mg, 0.258 ミリモル) 及びピロリジン (424 µL, 5.16 ミリモル) の混合物を5時間にわたって90 で一緒に加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣をDCM 中で装填してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0~7.5% MeOH/DCM (0.3% NH₃ を含む) の勾配で溶離した。化合物を最小量のDCM に溶解

し、Et₂O を添加して沈澱させた。この混合物を音波処理し、約30分間攪拌し、次いで濾過してN-((1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル)-5-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ニコチンアミド (73 mg, 0.165 ミリモル, 収率63.8 %)を白色の粉末として得た。

(M+H)⁺ = 439.1

NMR (d6-DMSO) : 1.90 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.37 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J = 5.1, 1.4Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.32 (1H, t, J = 5.9Hz).

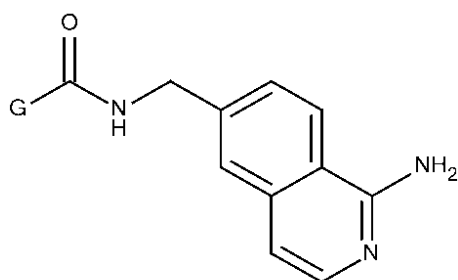
10

下記の表中の化合物を実施例1-7 並びに44及び77について記載されたように合成した。

【 0 1 2 2 】

表 1

【表 3】



20

実施例 番号	G	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
8		463.5	464.3
9		463.5	464.3
10		434.5	435.1
11		463.5	464.3

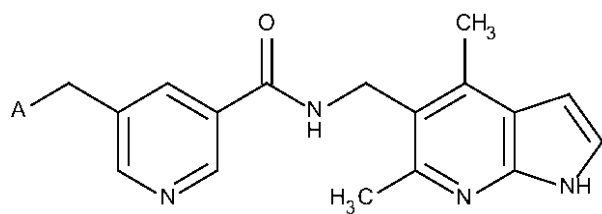
30

40

【 0 1 2 3 】

表 2

【表 4】



実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
12		464.6	465.3
13		435.5	436

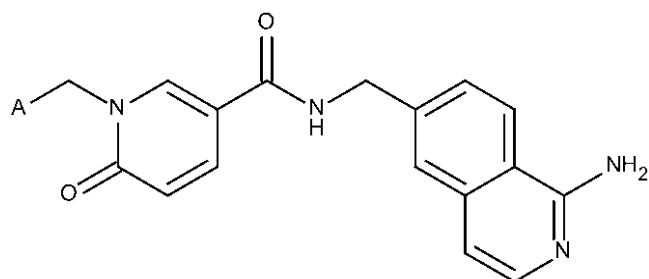
10

【 0 1 2 4 】

表 3

20

【表 5】



30

実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
14		467.5	468.2
15		478.6	479.3
16		449.5	449.6

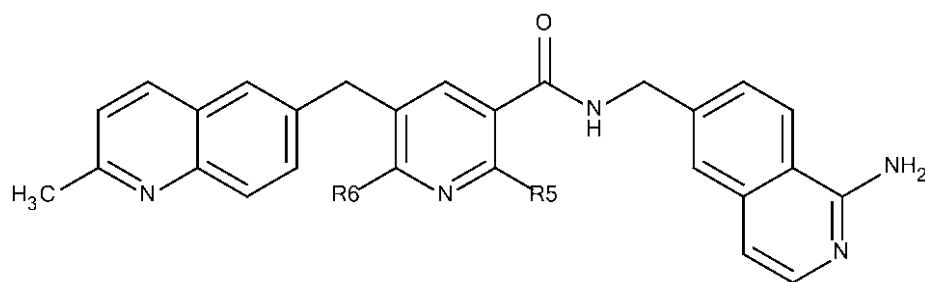
40

【 0 1 2 5 】

表 4

50

【表 6】

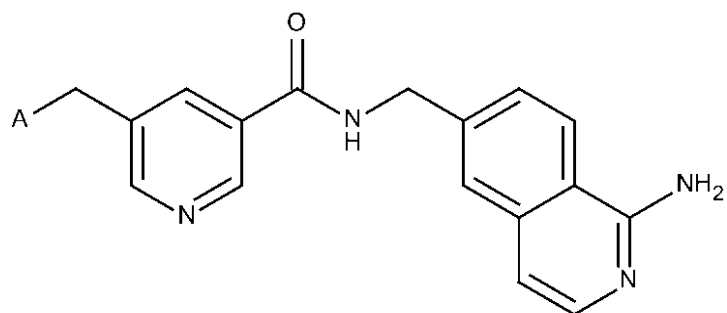


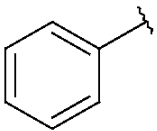
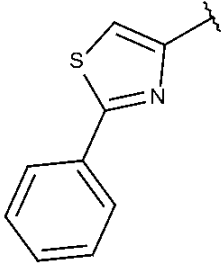
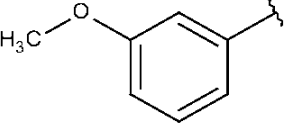
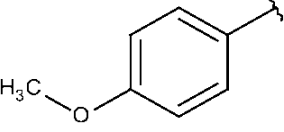
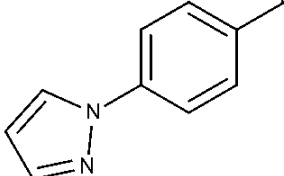
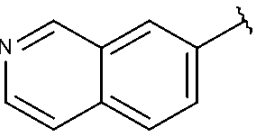
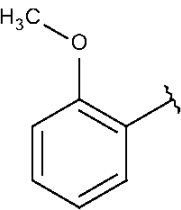
実施例 番号	R6	R5	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
17	H	H	433.5	434.2
18	OCH ₃	H	463.5	463.7
19	H	OCH ₃	463.5	464.2
20	H	OH	449.5	450.3
21	NHCH ₃	H	462.55	463.1
22	H	CH ₃	447.5	448.1

【 0 1 2 6 】

表 5

【表 7】



実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
23		368.4	369.2
24		451.5	452.2
25		398.5	398.8
26		398.5	398.7
27		434.5	434.8
28		419.5	419.6
29		398.5	398.8

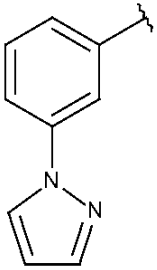
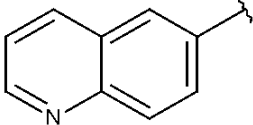
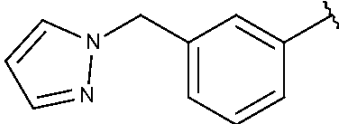
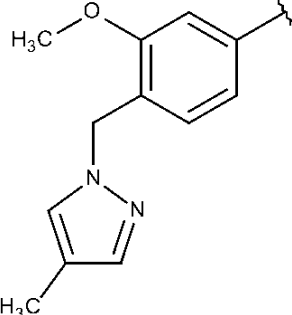
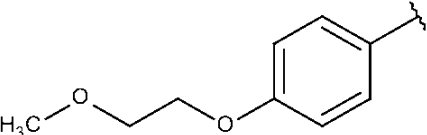
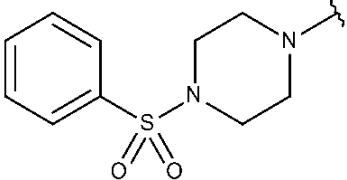
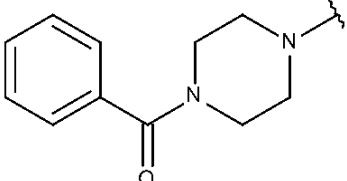
【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

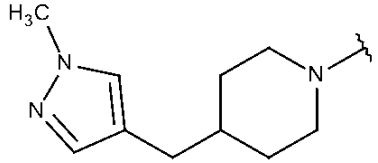
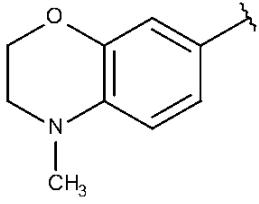
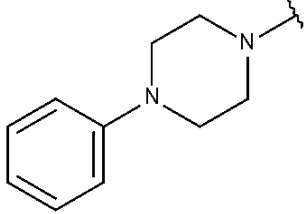
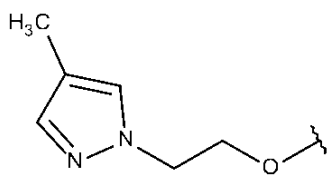
30		434.5	435.3
31		419.5	420.2
32		448.5	449.1
33		492.6	493.1
34		442.5	443.1
35		516.6	517.2
36		480.6	481.3

10

20

30

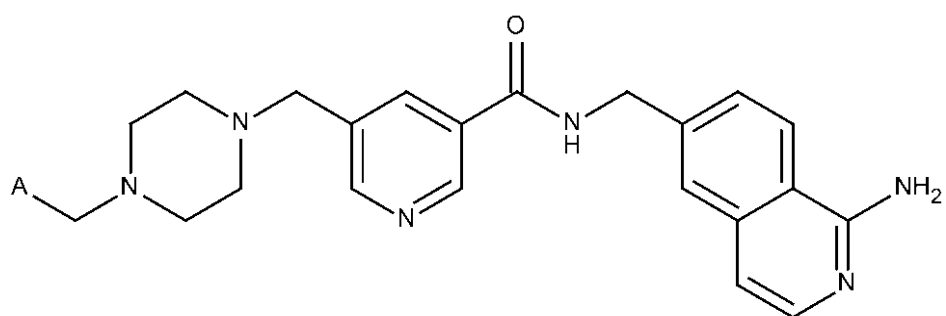
40

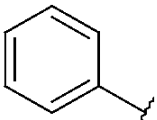
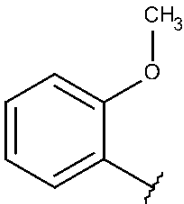
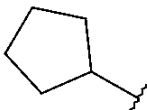
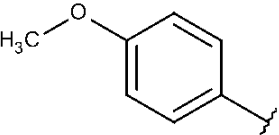
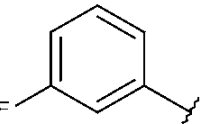
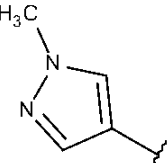
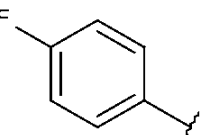
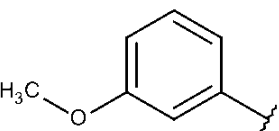
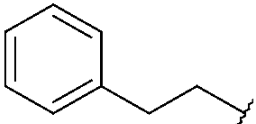
37		469.6	470.3
38		439.51	440
39		452.6	453.1
40		416.5	417.1

【 0 1 2 9 】

表 6

【 表 8 】



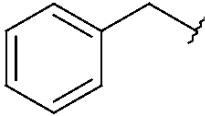
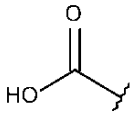
実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
41		466.6	467.3
42		496.6	497.2
43		458.6	459.1
45		496.6	497.1
46		484.6	485.1
47		470.6	469.2
48		484.6	485.3
49		496.6	495.1
50		494.6	495.3

10

20

30

40

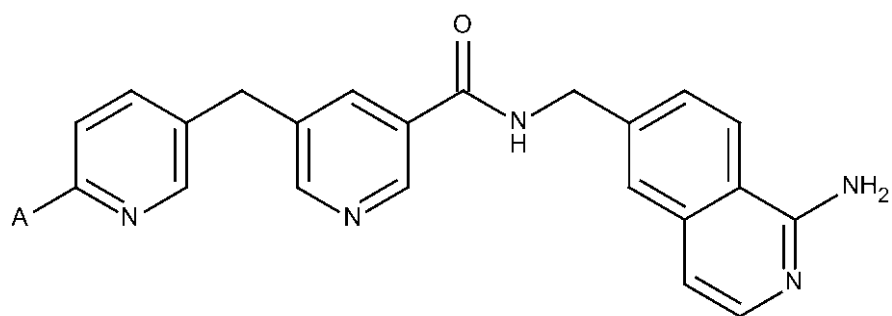
51		480.6	481.1
52		434.5	435.1

10

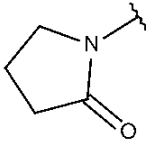
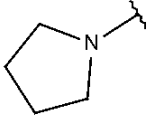
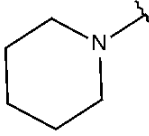
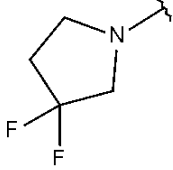
【 0 1 3 0 】

表 7

【表 9】



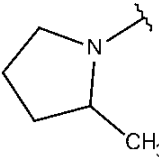
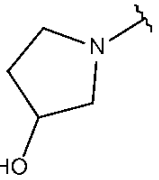
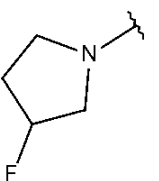
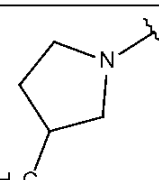
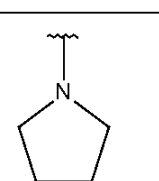
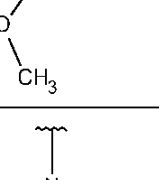
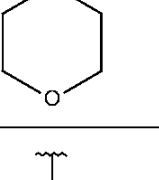
20

実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
53		452.5	452.6
54	F	387.4	388.2
55		438.5	438.8
56		452.6	453.3
57		474.5	475

30

40

【 0 1 3 1 】

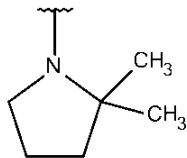
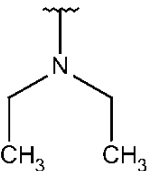
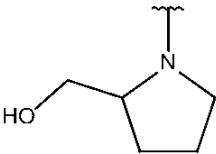
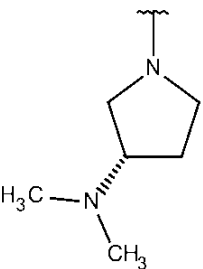
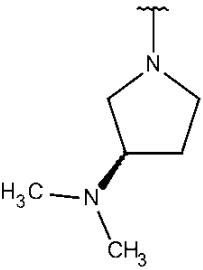
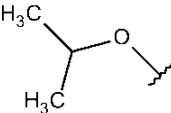
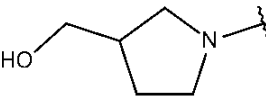
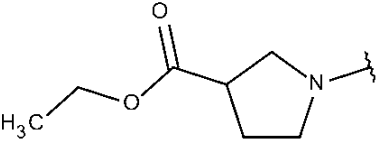
58		452.6	453.1
59		454.5	455
60		456.5	457.1
61		452.6	453.1
62		468.6	469.1
63		454.5	455.1
64		467.6	468.1

10

20

30

40

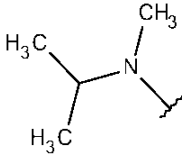
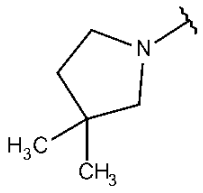
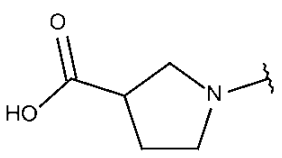
65		466.6	467.1
66		440.5	441.1
67		468.6	469.1
68		481.6	482.2
69		481.6	482.2
70		427.5	428.1
71		468.6	469.1
72		510.6	511.1

10

20

30

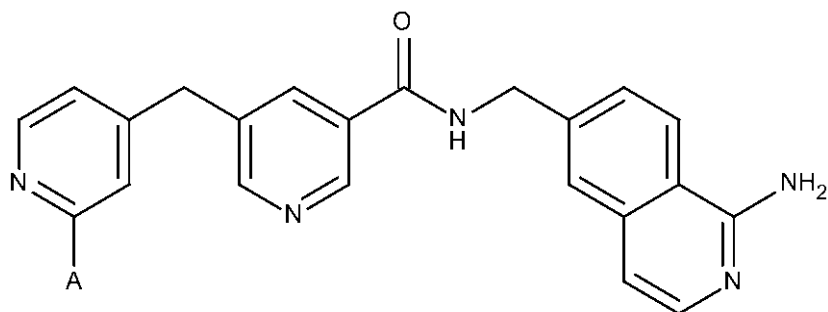
40

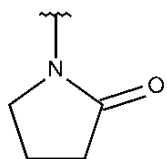
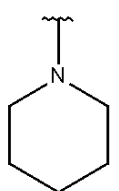
73		440.5	441.2
74		466.6	467.1
75		482.5	483.1

【 0 1 3 4 】

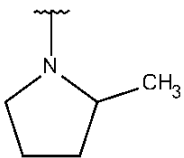
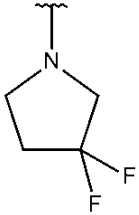
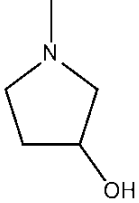
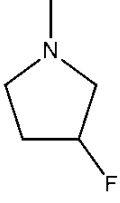
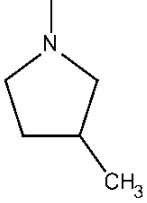
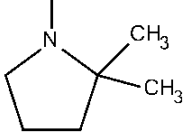
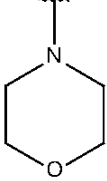
表 8

【表 1 0 】



実施例 番号	A	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
76		452.5	453.3
78		452.6	453.3

【 0 1 3 5 】

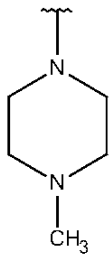
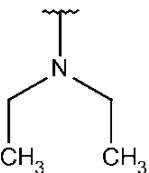
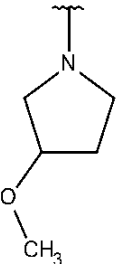
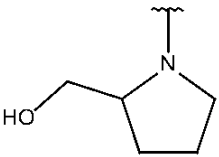
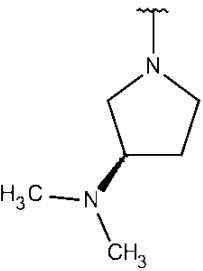
79		452.6	453.1
80		474.5	475.1
81		454.5	455.1
82		456.5	457.1
83		452.6	453.1
84		466.6	467.2
85		454.5	455.1

10

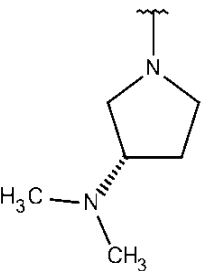
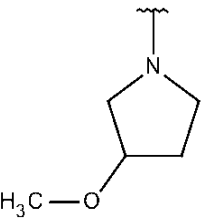
20

30

40

86		467.6	468.1
87		440.5	441.2
88		468.6	469.2
89		468.6	469.1
90		481.6	482.2

【 0 1 3 7 】

91		481.6	482.2
92		468.6	469.1

10

20

30

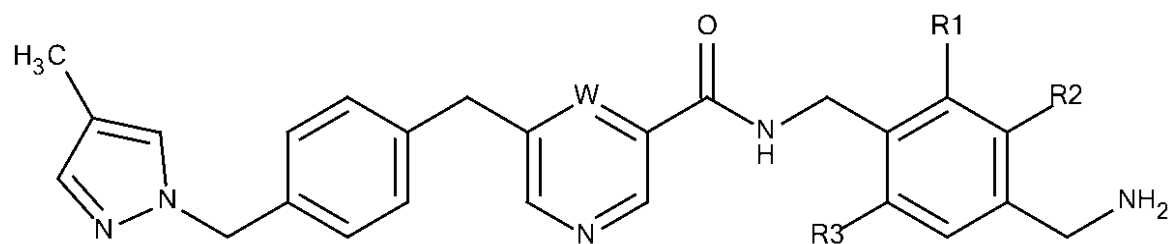
40

50

【 0 1 3 8 】

表 9

【表 1 1 】



10

実施例 番号	R1	R2	R3	W	遊離塩基 MW	[M+H] ⁺
93	H	H	CH ₃	CH	439.6	440.0
94	CH ₃	H	CH ₃	CH	453.6	454.1
95	CH ₃	H	CH ₃	N	454.6	455.1
96	H	F	H	CH	443.5	444.1

20

【 0 1 3 9 】

表10

【表 1 2】

実施例 番号	名称	
8	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド	
9	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラジン-2-カルボキサミド	
10	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキサミド	
11	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリダジン-3-カルボキサミド	10
12	N-({2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}メチル)-5-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
13	N-({2,4-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}メチル)-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
14	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソ-1-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
15	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	20
16	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド	
17	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
18	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-メトキシ-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
19	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メトキシ-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
20	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]-2-オキソ-1H-ピリジン-3-カルボキサミド	
21	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-6-(メチルアミノ)-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	30
22	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-2-メチル-5-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
23	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-ベンジルピリジン-3-カルボキサミド	
24	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
25	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(3-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
26	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	40
27	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-{{4-(ピラゾール-1-イル)フェニル}メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
28	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(イソキノリン-7-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	

29	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
30	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[3-(ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
31	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-(キノリン-6-イルメチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
32	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[3-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
33	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([3-メトキシ-4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	10
34	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
35	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(ベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
36	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
37	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
38	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-7-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	20
39	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
40	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(4-メチルピラゾール-1-イル)エトキシ]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
41	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
42	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
43	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
45	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	30
46	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
47	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
48	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
49	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-([4-[(3-メトキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-3-カルボキサミド	
50	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	40
51	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	

52	{4-[(5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}酢酸	
53	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
54	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド	
55	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
56	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	10
57	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
58	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
59	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
60	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
61	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	20
62	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
63	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
64	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
65	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
66	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(ジエチルアミノ)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
67	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	30
68	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
69	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
70	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-イソプロポキシピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
71	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
72	エチル 1-{5-[(5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)メチル}ピリジン-2-イル}ピロリジン-3-カルボキシレート	40
73	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-イソプロピル(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	

74	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[6-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
75	1-[5-[(5-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-3-イル)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-3-カルボン酸	
76	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
78	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
79	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	10
80	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
81	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
82	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
83	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
84	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
85	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	20
86	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
87	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(ジエチルアミノ)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
88	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
89	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
90	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	30
91	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
92	N-[(1-アミノイソキノリン-6-イル)メチル]-5-[[2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-4-イル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
93	N-[[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]メチル]-5-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
94	N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-5-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	
95	N-[[4-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル]メチル]-6-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピラジン-2-カルボキサミド	40
96	N-[[4-(アミノメチル)-3-フルオロフェニル]メチル]-5-[[4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル}ピリジン-3-カルボキサミド	

【 0 1 4 3 】

表11

実施例の¹H NMRデータ (溶媒d6-DMSO)

【表 1 3】

実施例 番号	化学シフト (ppm)
8	4.22 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.3Hz), 6.72 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 0.8Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.31-7.34 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.92 (1H, d, J = 1.3Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 9.24 (1H, d, J = 1.3Hz), 9.68 (1H, t, J = 6.4Hz).
9	1.96 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.65 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.18 (2H, s), 6.78 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.21 (1H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.7, 1.7Hz), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.80 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.46 (1H, t, J = 6.3Hz)
10	2.63 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.66 (2H, d, J = 6.3Hz), 6.71 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.44 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.56 (1H, s), 7.72-7.80 (2H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.14 (2H, 重なり d, J = 7.4, 8.6Hz), 8.88 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.47 (1H, t, J = 6.3Hz).
11	1.98 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.20 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.7, 1.7Hz), 7.49-7.55 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 9.36 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.90 (1H, t, J = 6.3Hz).
12	1.97 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, d), 5.17 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J = 3.5, 1.9Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.17-7.24 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J = 3.5, 2.4Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 8.00 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.61 (1H, t, J = 4.7Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.1Hz), 11.33 (1H, s).
13	2.51 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 4.6Hz), 6.43 (1H, dd, J = 1.9, 3.5Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.4, 3.5Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.63-8.69 (2H, m), 8.84 (1H, d, J = 2.1Hz), 11.35 (1H, s).
14	4.58 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.31 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.74 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 4.6Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.82-7.95 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.6 & 9.6Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.89-9.02 (1H, m).
15	1.98 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.14 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.73 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6 & 8.6Hz), 7.53 (2H, d, J = 6.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2.6 & 9.5Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.90 (1H, t, J = 5.9Hz).

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

16	2.64 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.34 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.73 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J = 0.8, 6.0Hz), 7.35–7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.0, 8.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.6, 9.5Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.20–8.26 (1H, m), 8.52–8.63 (1H, m), 8.93 (1H, t, J = 5.9Hz).
17	2.63 (3H, s); 4.24 (2H, s); 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz); 6.72 (2H, s); 6.85 (1H, d, J = 5.8Hz); 7.37 – 7.43 (2H, m); 7.56 (1H, s); 7.63 (1H, dd, J = 2.0 & 8.6Hz); 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz); 7.79 (1H, d, J = 1.9Hz); 7.86 (1H, d, J = 8.6Hz); 8.10 – 8.17 (2H, m); 8.19 (1H, d, J = 8.4Hz); 8.74 (1H, d, J = 2.1Hz); 8.95 (1H, d, J = 2.1Hz); 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz).
18	2.62 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, d, J = 1.3Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.73 (2H, s), 6.82–6.88 (1H, m), 7.33–7.43 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.7Hz), 7.70 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.08–8.20 (2H, m), 8.65 (1H, d, J = 2.3Hz), 9.12 (1H, t, J = 5.9Hz).
19	2.62 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.1Hz), 6.69 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 0.8, 5.9Hz), 7.36–7.42 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 7.72–7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.15–8.20 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.87 (1H, t, J = 6.1Hz).
20	2.63 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.93 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.30 (2H, s), 7.42 (2H, dd, J = 8.7, 22.5Hz), 7.55–7.63 (2H, m), 7.68–7.78 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.15–8.27 (3H, m), 10.32 (1H, t, J = 6.0Hz), 12.50 (1H, d, J = 6.4Hz).
21	2.63 (3H, s), 2.89 (3H, d, J = 4.5Hz), 3.98 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.69 (3H, d, J = 3.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 0.8, 6.0Hz), 7.34–7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.0, 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.70 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.80 (1H, t, J = 6.0Hz).
22	2.48 (3H, s), 2.63 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.71 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 0.8, 5.9Hz), 7.36–7.43 (2H, m), 7.51–7.57 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.74–7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.16 (2H, dd, J = 8.5, 13.6Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.03 (1H, t, J = 6.0Hz).
23	4.05 (2H, s); 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz); 6.72 (2H, s); 6.84 – 6.89 (1H, m); 7.14 – 7.26 (1H, m); 7.26 – 7.35 (4H, m); 7.38 – 7.45 (1H, m); 7.57 (1H, s); 7.77 (1H, d, J = 5.8Hz); 8.10 (1H, t, J = 2.2Hz); 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz); 8.67 (1H, d, J = 2.1Hz); 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz); 9.30 (1H, t, J = 6.0Hz).

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

24	4.25 (2H, s); 4.63 (2H, d, J = 5.9Hz); 6.71 (2H, s); 6.85 (1H, d, J = 5.6Hz); 7.42 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6Hz); 7.44 – 7.52 (4H, m); 7.57 (1H, s); 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz); 7.88 – 7.94 (2H, m); 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz); 8.21 (1H, t, J = 2.1Hz); 8.74 (1H, d, J = 2.1Hz); 8.97 (1H, d, J = 2.1Hz); 9.32 (1H, t, J = 5.9Hz).
25	9.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.78 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
26	3.71 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.71 (2H, s), 6.81 – 6.92 (3H, m), 7.14 – 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.54 – 7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.05 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9 Hz).
27	2.50 (4H, s), 4.09 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.52 (1H, d of ds, J = 1.8 & 2.4 Hz), 6.78 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.37 – 7.45 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.69 – 7.81 (4H, m), 8.09 – 8.18 (2H, m), 8.42 – 8.48 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9 Hz).
28	4.28 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.70 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 1.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.78 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.00 (1H, s), 8.09–8.19 (2H, m), 8.46 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.23–9.32 (2H, m).
29	3.77 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.77 (2H, s), 6.83 – 6.93 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.17 – 7.27 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.03 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9 Hz).
30	4.13 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.51 – 6.55 (1H, m), 6.77 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 – 7.46 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.66 – 7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.81 (1H, s), 8.14 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9 Hz).
31	4.27 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.79 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 4.2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11 – 8.16 (2H, m), 8.31 (1H, dd, J = 8.4, 1.0 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.2, 1.7 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9 Hz).

10

20

30

40

32	4.02 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.29 (2H, s), 6.23 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.72 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 - 7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.76 (1H, d, 5.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2.3, 0.6 Hz), 8.07 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
33	1.97 (3H, d, J = 0.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.13 (2H, s), 6.72 - 6.82 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.37 - 7.44 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.14 (1H, d, 8.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.27 (1H, t, J = 5.9 Hz).	10
34	3.28 (3H, s); 3.59 - 3.65 (2H, m); 3.97 (2H, s); 4.00 - 4.08 (2H, m); 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz); 6.71 (2H, s); 6.83 - 6.91 (3H, m); 7.14 - 7.22 (2H, m); 7.40 (1H, dd, J = 1.6 & 8.7 Hz); 7.56 (1H, s); 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz); 8.06 (1H, t, J = 2.1 Hz); 8.13 (1H, d, J = 8.5 Hz); 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.91 (1H, d, J = 2.1 Hz); 9.28 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
35	2.42 -2.50 (4H, m), 2.77 -3.08 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 0.8, 6.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.7 Hz), 7.54 -7.60 (1H, m), 7.60 -7.70 (2H, m), 7.69 -7.84 (4H, m), 8.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9 Hz).	20
36	2.35 -2.50 (4H, m), 3.62 (4H, br s), 4.65 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.00 (2H, s), 7.33 - 7.52 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.09 - 8.23 (2H, m), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.00 (1H, d, J = 2.1 Hz); 9.35 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
37	1.13 -1.27 (2H, m), 1.37 -1.48 (2H, m), 1.67 -1.81 (1H, m), 1.86 -1.96 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.53 (2H, s), 3.90 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.73 (2H, s); 6.88 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.40 -7.45 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.11 -8.18 (2H, m), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 6.0 Hz).	30
38	2.77 (3H, s), 3.133.19 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.16-4.21 (2H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.0, 8.2Hz), 6.72 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 0.8, 5.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.04 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)	
39	2.51 - 2.57 (4H, m), 3.09 - 3.17 (4H, m), 3.63 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.71 (2H, s), 6.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.91 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, dd, J = 7.3 & 8.7 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.34 (1H, t, J = 5.9 Hz).	40

40	1.99 (3H, s); 2.11 (3H, s); 4.43 (2H, t, J = 5.3 Hz); 4.61 (4H, d of ts, J = 4.4 & 5.7 Hz); 6.81 (2H, s); 6.85 – 6.93 (1H, m); 7.23 (1H, s); 7.41 (1H, dd, J = 1.8 & 8.7 Hz); 7.50 (1H, t, J = 0.9 Hz); 7.56 (1H, d, J = 1.7 Hz); 7.75 (1H, d, J = 5.8 Hz); 8.03 (1H, dd, J = 1.0 & 2.4 Hz); 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz); 8.53 – 8.58 (1H, m); 9.08 (1H, t, J = 6.0 Hz).
41	2.40 (8H, s), 3.46 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.72 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20 – 7.35 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.12 – 8.18 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 5.9 Hz).
42	2.45 (8H, s), 3.55 (4H, d, J = 19.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.88 – 6.99 (5H, m), 7.18 – 7.26 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1.8 & 7.4 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.13 – 8.21 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.34 (1H, t, J = 5.9 Hz).
43	1.08–1.19 (2H, m), 1.39–1.57 (4H, s), 1.59–1.69 (2H, s), 2.02 (1H, 五重線, J = 7.4 Hz), 2.16 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.22–2.47 (8H, m), 3.55 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.73 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 3.2 & 5.3 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 6.0 Hz).
45	2.18–2.46 (8H, m), 3.38 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.75 (2H, s), 6.86 (3H, dd, J = 3.2 & 9.9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 2.9 & 5.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.32 (1H, t, J = 5.9 Hz).
46	2.23–2.47 (8H, s), 3.47 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.73 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.02 – 7.15 (3H, m), 7.34 (1H, td, J = 6.4 & 8.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.12 – 8.20 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.32 (1H, t, J = 5.9 Hz).
47	2.16–2.47 (8H, m), 3.31 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.74 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J = 1.6 & 8.7 Hz), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.09 – 8.19 (2H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.32 (1H, t, J = 6.0 Hz).
48	2.39 (8H, s), 3.44 (2H, s), 3.56 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.73 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 0.8, 5.9 Hz), 7.07 – 7.18 (2H, m), 7.26 – 7.36 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 3.1, 5.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 5.9 Hz).

10

20

30

40

49	2.25–2.47 (8H, m), 3.44 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.76 – 6.90 (6H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 2.9 & 5.0 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
50	1.67 – 1.75 (2H, m), 2.29 – 2.35 (2H, m), 2.36 – 2.47 (8H, m), 2.54 – 2.60 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.78 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (3H, dd, J = 7.0 & 15.3 Hz), 7.23 – 7.29 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1.6 & 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.15 (2H, dd, J = 2.7 & 4.7 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 5.8 Hz).	10
51	2.30 – 2.47 (8H, d), 2.51 – 2.54 (2H, m), 2.69 – 2.76 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.77 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 – 7.24 (3H, m), 7.24 – 7.30 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 1.6 & 8.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.35 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
52	2.38 – 2.48 (4H, s), 2.57 – 2.69 (4H, d, J = 48.2 Hz), 3.13 (2H, s), 3.57 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.77 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.6 & 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.13 – 8.18 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.33 (1H, t, J = 5.9 Hz).	20
53	1.98 – 2.05 (2H, m), 2.53 – 2.59 (2H, m), 3.92 – 3.99 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.71 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7 & 8.6 Hz), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 2.4 & 8.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 – 8.27 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9 Hz).	
54	4.09 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.90 (1H, td, J = 8.2, 2.6Hz), 8.09–8.18 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).	30
55	1.86–1.94 (4H, m), 3.29–3.34 (4H, m), 3.87 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 6.2Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 2.5Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 1.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00–8.07 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9Hz).	
56	1.44–1.63 (6H, m), 3.40–3.49 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.66–6.78 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.36–7.43 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.03–8.09 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz).	40

57	2.46 (1H, d, J = 7.4Hz), 2.522.56 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.78 (2H, t, J = 13.4Hz), 3.92 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.51 (1H, d, J = 0.9, 8.7Hz), 6.76 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J = 0.8, 5.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.05 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.09 (1H, dd, J = 0.8, 2.5Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz)
58	1.11 (3H, d, J = 6.2Hz), 1.59–1.69 (1H, m), 1.872.05 (3H, m), 3.17–3.24 (1H, m), 3.37–3.46 (1H, m), 3.87 (2H, s), 4.02–4.10 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.38 (1H, dd, J = 0.8, 8.6Hz), 6.72 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 0.8, 6.0Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.5, 8.6Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.99–8.08 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).
59	1.87 (1H, m), 1.98 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.37–3.46 (3H, m), 4.35 (1H, m), 4.61 (2H, 二重線, J = 5.8Hz), 4.90 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.37 (1H, dd, J = 0.8, 8.6Hz), 6.75 (2H, s), 6.84–6.89 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.50–7.61 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.98–8.07 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz)
60	2.03–2.31 (2H, m), 3.34–3.43 (1H, m), 3.47–3.71 (3H, m), 3.90 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.31–5.52 (1H, m), 6.44 (1H, dd, J = 0.8, 8.6Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 0.8, 5.9Hz), 7.41 (2H, dt, J = 2.3, 8.7Hz), 7.52–7.61 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00–8.09 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)
61	1.05 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.53 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 7.6, 10.1Hz), 3.25–3.30 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.53 (1H, dd, J = 7.2, 10.0Hz), 3.87 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.35 (1H, dd, J = 0.8, 8.7Hz), 6.76 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J = 0.8, 6.0Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.5, 8.6Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.7Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00–8.06 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz)
62	2.02 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (1H, d, J = 1.9Hz), 3.39–3.45 (3H, m), 3.88 (2H, s), 4.04 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.90 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.92 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.43 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.97–8.08 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz)

10

20

30

63	3.37 (4H, dd, J = 4.1, 5.7Hz), 3.64–3.69 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.76 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.7Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.5, 8.7Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.06 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz)
64	2.28 (3H, s), 2.45–2.49 (4H, m), 3.40–3.51 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.83 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.43 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.06 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz)
65	1.44 (6H, s), 1.78–1.90 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.70 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.5, 8.7Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.07 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz)
66	1.06 (6H, t, J = 7.0Hz), 3.44 (4H, q, J = 7.0Hz), 3.86 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.73 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.5, 8.7Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.8Hz)
67	1.80–1.99 (4H, m), 3.13–3.27 (2H, m), 3.36–3.43 (1H, m), 3.54 (1H, dt, J = 4.6, 9.7Hz), 3.88 (2H, s), 3.96 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.87 (1H, dd, J = 5.0, 6.1Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.70 (2H, s), 6.82–6.89 (1H, m), 7.39 (2H, ddd, J = 2.1, 8.6, 11.2Hz), 7.53–7.60 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.01–8.03 (1H, m), 8.05 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)
68	1.76 (1H, dq, J = 9.5, 11.9Hz), 2.08–2.14 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.66–2.77 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J = 8.1, 10.0Hz), 3.22–3.29 (1H, m), 3.51 (1H, ddd, J = 2.2, 8.8, 10.6Hz), 3.61 (1H, dd, J = 7.1, 10.0Hz), 3.88 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.39 (2H, ddd, J = 2.1, 8.6, 13.7Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.03 (2H, q, J = 2.3Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 6.0Hz)

10

20

30

【 0 1 5 1 】

69	1.76 (1H, dq, J = 9.5, 12.0Hz), 2.09–2.14 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.71 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J = 8.1, 10.1Hz), 3.24–3.29 (1H, m), 3.51 (1H, ddd, J = 2.2, 8.7, 10.6Hz), 3.61 (1H, dd, J = 7.1, 10.0Hz), 3.88 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 8.6Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.03 (2H, q, J = 2.3Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)
70	1.25 (6H, d, J = 6.2Hz), 3.97 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.19 (1H, h, J = 6.2Hz), 6.67 (1H, dd, J = 0.7, 8.5Hz), 6.71 (2H, s), 6.84–6.88 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.54–7.59 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 6.0Hz)
71	1.70 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 6.4, 10.4 Hz), 3.25–3.30 (1H, m), 3.35–3.47 (4H, m), 3.88 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.66 (1H, t, J = 5.2Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.77 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00–8.07 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)
72	1.19 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.06–2.16 (1H, m), 2.16–2.25 (1H, m), 3.19–3.27 (1H, m), 3.36–3.46 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 6.2, 10.5Hz), 3.60 (1H, dd, J = 7.9, 10.5Hz), 3.89 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.39 (2H, ddd, J = 2.1, 7.2, 8.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00–8.09 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.28 (1H, t, J = 5.9Hz)
73	1.07 (6H, d, J = 6.7Hz), 2.74 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.78 (1H, p, J = 6.7Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.98 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 7.44 (1H, dd, J = 1.8, 8.7Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.01–8.09 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz)
74	1.07 (6H, d, J = 3.3 Hz); 1.72 (2H, t, J = 7.1 Hz); 3.11 (1H, s); 3.21 – 3.27 (1H, m); 3.40 (2H, t, J = 7.0 Hz); 3.87 (2H, s); 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz); 6.34 (1H, d, J = 8.6 Hz); 6.81 (2H, s); 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz); 7.35 (1H, dd, J = 2.5 & 8.6 Hz); 7.42 (1H, dd, J = 1.8 & 8.6 Hz); 7.57 (1H, d, J = 1.7 Hz); 7.75 (1H, d, J = 5.9 Hz); 7.98 – 8.09 (2H, m); 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz); 8.63 (1H, d, J = 2.1 Hz); 8.91 (1H, d, J = 2.1 Hz); 9.29 (1H, t, J = 5.9 Hz).

10

20

30

40

75	2.07 – 2.22 (2H, m), 3.11 – 3.18 (1H, m), 3.36 – 3.45 (2H, m), 3.48 – 3.59 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.29 (2H, s), 7.38 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.04 (2H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9 Hz), 12.46 (1H, s)	
76	1.96–2.07 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 8.0Hz), 3.95 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.10 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.72 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.5, 5.2Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.6Hz), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.21 (1H, s), 8.29 (1H, ds, J = 0.8, 5.1Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9Hz).	10
78	1.45–1.64 (6H, m), 3.45–3.50 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 1.2, 5.1Hz), 6.71 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.7, 8.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.97 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.09–8.16 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).	
79	1.11 (3H, d, J = 6.2Hz), 1.57–1.69 (1H, m), 1.86–2.05 (3H, m), 3.16–3.26 (1H, m), 3.38–3.46 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.04–4.13 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.36 (1H, s), 6.40 (1H, dd, J = 5.2, 1.3Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 1.7Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.09–8.16 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz)	20
80	2.44–2.58 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.80 (2H, t, J = 13.2Hz), 3.96 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.52 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J = 5.1, 1.3Hz), 6.79 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz).	
81	1.81–1.91 (1H, m), 1.93–2.05 (1H, m), 3.23–3.29 (1H, m), 3.37–3.48 (3H, m), 3.93 (2H, s), 4.32–4.40 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.91 (1H, d, J = 3.7Hz), 6.36 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J = 5.2, 1.3Hz), 6.91 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.02 (2H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.74 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9Hz)	30
82	2.05–2.30 (2H, m), 3.35–3.44 (1H, m), 3.48–3.76 (3H, m), 3.96 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.43 (1H, d, J = 54.3Hz), 6.45 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J = 5.4, 1.4Hz), 6.79 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.2Hz), 8.12 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.31 (1H, t, J = 5.9Hz)	40

83	1.05 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.46–1.61 (1H, m), 2.00–2.11 (1H, m), 2.24–2.37 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J = 10.1, 7.6Hz), 3.26–3.33 (1H, m), 3.41–3.51 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J = 10.1, 7.2Hz), 3.92 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.34 (1H, s), 6.40 (1H, dd, J = 5.2, 1.3Hz), 6.82 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 1.8Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.2Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.1Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz).
84	1.44 (6H, s), 1.79–1.90 (4H, m), 3.30–3.34 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.32 (1H, s), 6.38 (1H, dd, J = 5.1, 1.3Hz), 6.82 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.12 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz).
85	3.38–3.45 (4H, m), 3.63–3.71 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.57 (1H, dd, J = 5.1, 1.2Hz), 6.77–6.93 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.02 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz)
86	2.23 (3H, s), 2.37–2.45 (4H, m), 3.41–3.52 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.53 (1H, dd, J = 5.1, 1.2Hz), 6.75 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).
87	1.06 (6H, t, J = 6.9Hz), 3.45 (4H, q, J = 7.0Hz), 3.92 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.37 (1H, dd, J = 5.1, 1.3Hz), 6.50 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.0Hz), 8.10–8.16 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).
88	1.98–2.07 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.28–3.47 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.01–4.08 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.39 (1H, s), 6.43 (1H, dd, J = 5.2, 1.3Hz), 6.84–7.03 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 1.7Hz), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.95 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.11 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 5.9Hz).
89	1.77–2.01 (4H, m), 3.11–3.29 (2H, m), 3.35–3.44 (1H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.93 (2H, s), 3.97–4.07 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.90 (1H, t, J = 5.7Hz), 6.40–6.47 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.07–8.19 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).

10

20

30

40

90	1.75–1.88 (1H, m), 2.11–2.21 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.84–2.94 (1H, m), 3.09–3.16 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.62–3.71 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.39–6.47 (2H, m), 6.79 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.95 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).
91	1.75–1.88 (1H, m), 2.11–2.21 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.84–2.94 (1H, m), 3.09–3.16 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.62–3.71 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.8Hz), 6.39–6.47 (2H, m), 6.79 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 1.7Hz), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.95 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.9Hz).
92	1.65–1.76 (1H, m), 1.93–2.04 (1H, m), 2.34–2.43 (1H, m), 3.07–3.15 (1H, m), 3.30–3.50 (5H, m), 3.93 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.67 (1H, t, J = 5.2Hz), 6.36 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J = 5.2, 1.4Hz), 6.84–6.94 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 1.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.94 (1H, d, J = 5.1Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.30 (1H, t, J = 6.0Hz).
93	1.98(3H,s), 2.30(3H,s), 3.18(2H,br s), 3.65(2H,s), 4.00(2H,s), 4.42(2H,d,J= 5.6Hz), 5.19(2H,s), 7.02–7.19(5H,m), 7.22(2H,s), 7.24(1H,s), 7.52(1H,s), 8.04(1H,d,J= 2.0Hz), 8.62(1H,d,J= 2.0Hz), 8.88(1H,d,J= 2.0Hz), 9.01(1H,t, J= 5.5Hz).
94	2.04(3H,s), 2.38(6H,s), 3.24(2H,br s), 3.70(2H,s), 4.03(2H,s), 4.50(2H,d,J= 4.7Hz), 5.24(2H,s), 7.04(2H,s), 7.18(2H,d,J= 8.1Hz), 7.26(1H,s), 7.28(2H,s), 7.57(1H,s), 8.05(1H,t,J= 2.0Hz), 8.63(1H,d,J= 2.0Hz), 8.66(1H,t,J= 4.6 Hz), 8.86(1H,d,J= 2.0Hz).
95	1.98 (3H, s), 2.34 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.18 (2H, s), 6.98 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, s), 8.48 (1H br.s), 8.76 (1H, s), 8.98 (1H, s).
96	1.98 (3H, s), 2.70–3.20 (2H, br s), 3.72 (2H, s), 4.00 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.18 (2H, s), 7.04–7.14 (4H, m), 7.22–7.24 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.51 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz), 9.19 (1H, t, J= 5.6Hz).

10

20

30

【 0 1 5 5 】

生物学的方法

下記の生物学的アッセイを使用して、血漿カリクレインを抑制する式 (I) の化合物の能力を測定し得る。

40

血漿カリクレインについての IC_{50} の測定

in vitro の血漿カリクレイン抑制活性を通常の公表された方法 (例えば、Johansen ら著, Int.J.Tiss.Reac.1986, 8, 185; Shori ら著, Biochem.Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher ら著, Biol.Chem.Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025 を参照のこと) を使用して測定した。ヒト血漿カリクレイン (プロトゲン) を発蛍光性基質H-DPro-Phe-Arg-AFC及び種々の濃度の試験化合物とともに37 °C でインキュベートした。残留酵素活性 (反応の初期の速度) を410nm における吸光度の変化を測定することにより測定し、試験化合物についての IC_{50} 値を測定した。

これらのアッセイから獲得されたデータを下記の表12に示す。一般に、だが専らではな

50

く、好ましい化合物は200 nM未満のIC₅₀を示す。

【 0 1 5 6 】

表12

【表 1 4】

実施例 番号	IC50 (ヒト PKal) nM
1	3.86
2	216
3	159
4	6610
5	24.7
6	580
7	35.3
8	119
9	30.8
10	194
11	82.3
12	244
13	923
14	2670
15	159
16	179
17	27.5
18	702
19	434
20	621
21	53.3
22	104
23	40000

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

24	1710
25	2640
26	941
27	1010
28	1100
29	20200
30	302
31	144
32	237
33	17.1
34	1020
35	3510
36	6650
37	1180
38	107
39	10000
40	127
41	2750
42	1830
43	11000
44	6790
45	33600
46	7510
47	40000
48	21900
49	6990
50	10000
51	8110
52	10000
53	200

10

20

30

40

54	14600
55	103
56	313
57	240
58	153
59	417
60	137
61	137
62	255
63	432
64	610
65	131
66	52.7
67	73.3
68	375
69	579
70	1740
71	306
72	860
73	51.1
74	83.1
75	6120
76	242
77	37.7
78	164
79	155
80	88.5
81	674
82	67.8

10

20

30

40

83	106
84	683
85	1670
86	395
87	358
88	234
89	104
90	1550
91	1710
92	355
93	14.4
94	7.47
95	53.6
96	365

10

20

【 0 1 6 0 】

更に、選ばれた化合物を関連酵素KLK1に対する抑制活性についてスクリーニングした。KLK1を抑制する式 (I)の化合物の能力を下記の生物学的アッセイを使用して測定し得る。KLK1についての IC_{50} の測定

in vitroのKLK1抑制活性を通常の公表された方法（例えば、Johansenら著, Int.J.Tiss.Reac.1986, 8, 185; Shori ら著, Biochem.Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher ら著, Biol.Chem.Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025 を参照のこと）を使用して測定した。ヒトKLK1（コールバイオケム）を発蛍光性基質H-DVal-Leu-Arg-AFC及び種々の濃度の試験化合物とともに37℃でインキュベートした。残留酵素活性（反応の初期の速度）を410nmにおける吸光度の変化を測定することにより測定し、試験化合物についての IC_{50} 値を測定した。

30

このアッセイから獲得されたデータを下記の表13に示す。

【 0 1 6 1 】

表13

【表 15】

実施例 番号	IC50 (ヒト KLK1) nM
1	>10,000
2	>10,000
3	>40,000
4	>40,000
5	28900
6	27800
7	8020
8	28200
9	5340
10	3020
11	37100
12	14900
13	236
14	4160
15	17600
16	2060
17	1120
18	1740
19	1210
20	2490
21	5990
22	484
23	32700
24	4000
25	6170
26	>40,000

10

20

30

40

【 0 1 6 2 】

27	12100
28	5900
29	7350
30	2850
31	4130
32	9530
33	17100
34	>40,000
35	29800
36	23800
37	29100
38	8600
39	>10,000
40	4870
41	37000
42	24300
43	17900
44	28000
45	26900
46	29200
47	>40,000
48	>40,000
49	>10,000
50	>10,000
51	>10,000
52	>10,000
53	3860
54	10700
55	4960

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

56	>40,000
57	>40,000
58	6520
59	6010
60	8690
61	6550
62	8890
63	>10,000
64	5340
65	>10,000
66	5850
67	5150
68	3510
69	2430
70	>10,000
71	3950
72	3620
73	6690
74	>10,000
75	>10,000
76	3750
77	4800
78	6930
79	7140
80	7550
81	9570
82	4000
83	2870
84	10700
85	8540

10

20

30

40

86	4460
87	4980
88	9850
89	4840
90	3880
91	2110
92	7510
93	>40,000
94	>40,000
95	>40,000
96	>40,000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 エドワーズ ハンナ ジョイ

イギリス 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 カルヴィスタ ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 エヴァンズ デイヴィッド マイケル

イギリス 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 カルヴィスタ ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 メガニ プレムジ

イギリス ノッティンガム エヌジー１ １ジーエフ ペニーフット ストリート バイオシティ シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 ノヴァク アンドリュー リチャード

イギリス ノッティンガム エヌジー１ １ジーエフ ペニーフット ストリート バイオシティ

シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

審査官 山本 昌広

- (56)参考文献 特表2010-520294(JP,A)
国際公開第2013/111108(WO,A1)
特表2008-502692(JP,A)
特表2007-532657(JP,A)
特表2016-519156(JP,A)
特表2016-504378(JP,A)
DATABASE REGISTRY (STN) RN 1434334-41-4, [online], 2013年 6月 5日, [Retrieved on 2018.07.13]
DATABASE REGISTRY (STN) RN 1422635-37-7, [online], 2013年 3月 8日, [Retrieved on 2018.07.13]

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/00 - 403/14
C07D 413/00 - 413/14
C07D 417/00 - 417/14
C07D 471/00 - 471/22
A61K 31/00 - 31/80
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)