

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6155187号  
(P6155187)

(45) 発行日 平成29年6月28日 (2017. 6. 28)

(24) 登録日 平成29年6月9日 (2017. 6. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/38 (2006. 01)

A 6 1 K 31/415 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4196 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

C O 7 D 231/38 Z

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 19 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-502815 (P2013-502815)  
 (86) (22) 出願日 平成23年3月30日 (2011. 3. 30)  
 (65) 公表番号 特表2013-523763 (P2013-523763A)  
 (43) 公表日 平成25年6月17日 (2013. 6. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/030585  
 (87) 国際公開番号 W02011/126903  
 (87) 国際公開日 平成23年10月13日 (2011. 10. 13)  
 審査請求日 平成26年3月27日 (2014. 3. 27)  
 審判番号 不服2016-1926 (P2016-1926/J1)  
 審判請求日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)  
 (31) 優先権主張番号 61/319, 175  
 (32) 優先日 平成22年3月30日 (2010. 3. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512252375  
 ヴァーセオン コーポレーション  
 アメリカ合衆国 94538 カリフォル  
 ニア州 フレモント, カトー ロード 4  
 8820, スイート 100ビー  
 (74) 代理人 230104019  
 弁護士 大野 聖二  
 (74) 代理人 100119183  
 弁理士 松任谷 優子  
 (74) 代理人 100149076  
 弁理士 梅田 慎介  
 (74) 代理人 100173185  
 弁理士 森田 裕  
 (74) 代理人 100133042  
 弁理士 佃 誠玄

最終頁に続く

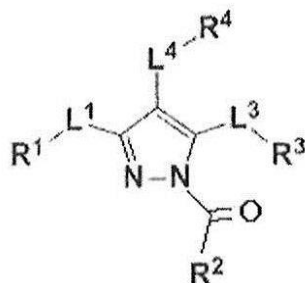
(54) 【発明の名称】 トロンビンの阻害剤としての多置換芳香族化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造を有する化合物：

【化 1】



または薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物

(式中、

L<sup>1</sup>は、結合であり、L<sup>3</sup>は、-NH-であり、L<sup>4</sup>は、結合であり、

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであ  
 り、ここで、置換アリールおよび置換ヘテロアリールは、OH、NH<sub>2</sub>、SH、CN、C  
 F<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、および非置換アルキルから選択される1以上の置換基を有し、

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換縮合環アリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、ここで、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルケニル、置換縮合環アリールおよび置換ヘテロアリールは、OH、NH<sub>2</sub>、SH、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、オキソ、ハロゲン、および非置換アルキルから選択される1以上の置換基を有し、

R<sup>3</sup>は、置換アルキルであり、ここで置換アルキルは、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される1以上の置換基を有するものであり、ここで、置換アリールおよび置換ヘテロアリールは、OH、NH<sub>2</sub>、SH、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、オキソ、ハロゲン、および非置換アルキルから選択される1以上の置換基を有し、

10

R<sup>4</sup>は、水素である)。

【請求項2】

R<sup>1</sup>がフェニルまたはピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>3</sup>が置換メチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>3</sup>が置換アルキルであり、前記置換基がヘテロ原子として窒素を含む置換または非置換のヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

R<sup>3</sup>が置換アルキルであり、前記置換アルキルは置換および非置換アリールならびに置換および非置換ヘテロアリールからなる群から選択される置換基を有するものであり、1以上の前記置換アリールおよび置換ヘテロアリール基は1以上のハロゲンで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

請求項1から5のいずれかに記載の化合物であって、

## 【化 2】

化合物番号	IUPAC名
270	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-1-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
272	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
279	N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
284	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
704	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
706	N-ベンジル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
744	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
746	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
747	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
750	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
752	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
754	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン
755	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン

10

20

のいずれかである、化合物。

## 【請求項 7】

30

請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 8】

対象において疾患または障害を治療するための医薬であって、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または請求項 7 に記載の医薬組成物を含む、医薬。

## 【請求項 9】

前記疾患または障害が血栓性障害である、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 10】

前記血栓性障害が、急性冠動脈症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症または心原性血栓塞栓症である、請求項 9 に記載の医薬。

40

## 【請求項 11】

前記疾患または障害が線維症である、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 12】

前記疾患または障害が多発性硬化症である、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 13】

前記疾患または障害が疼痛である、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 14】

前記疾患または障害ががんである、請求項 8 に記載の医薬。

## 【請求項 15】

対象において疾患または障害を予防するための医薬であって、請求項 1 から 6 のいずれ

50

かに記載の化合物または請求項 7 に記載の医薬組成物を含む、医薬。

【請求項 1 6】

前記疾患または障害が血栓性障害である、請求項 1 5 に記載の医薬。

【請求項 1 7】

前記血栓性障害が、急性冠動脈症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症または心原性血栓塞栓症である、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記血栓性障害が播種性血管内凝固症候群である、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 9】

前記血栓性障害が、血液凝塊血栓の存在もしくは潜在的形成を伴うものである、請求項 1 6 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容全体が参照により本明細書にすべての目的で援用される、2010年3月30日出願の米国仮出願第61/319,175号の権益を主張する。

【0002】

本開示は、トロンビン（活性化型血液凝固第Ⅱ因子、EC3.4.21.5）に対して生物学的活性、たとえば阻害作用を示す化合物、たとえば多置換芳香族化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

哺乳動物の系では、血管が損傷すると、血液凝固カスケードによって処理される出血事象が起こる。血液凝固カスケードは、相互に連絡した少なくとも13の因子、ならびに様々な補因子および他の調節タンパク質の活性化が関与する、外因系経路および内因系経路を包含する。血管損傷があると、血漿第ⅤⅡ因子が、露出した組織因子（TF）と相互作用し、その結果生じたTF-fⅤⅡa複合体により、一連の複雑な事象が開始される。TF-fⅤⅡa複合体のすぐ「下流」でfⅩa因子が産生され、内因性経路によって数倍に増幅される。次いでfⅩaは、トロンビン（fⅡa）生成の触媒として働くが、そのトロンビンは、線維素溶解の直接の前駆体である。その結果が線維素溶解血餅であり、これが出血を止める。高分子の血餅をフィブリンモノマーにする線維素溶解は、溶解を引き起こし、系を前血餅状態に戻す。カスケードは、因子と補因子の複雑な均衡状態であり、緻密に調節される。

【0004】

疾患状態では、いずれかの因子が好ましくない上向きまたは下向き調節を受けて、出血や血栓症などの状態に至る。抗凝血薬は、歴史的に、狭心症、卒中、心臓発作などの血栓性の合併症に罹患するリスクのある患者で使用されてきた。ワルファリンは、第一選択抗凝血治療薬として優位に立ってきた。1940年代に開発されたワルファリンは、ビタミンK拮抗薬であり、特に第Ⅱ、ⅤⅡ、ⅩおよびⅩ因子を阻害する。ワルファリンは、経口投与されるが、その使いやすさは、他の作用によって減じられる。すなわち、ワルファリンは、半減期が非常に長く（>2日）、薬物-薬物相互作用が深刻である。重要なことに、ビタミンKは、凝固カスケード内で偏在する補因子であるので、拮抗作用によって、多くの凝固因子が同時に阻害される結果となり、したがって重大な出血合併症につながりかねない。

【0005】

凝固カスケードの因子の多くの内因性阻害剤であるAT-Ⅲを活性化する、天然に存在する多糖ヘパリンには、多大な関心が寄せられた。ヘパリン由来治療薬には非経口投与が求められ、また経口的に利用可能なワルファリンには綿密に監督する不便な要件があるため、安全性および効力を求めて、治療域の広い経口的に利用可能な薬物の発見および開発が推し進められる結果となった。

10

20

30

40

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

実際に、トロンピンは、凝固カスケードにおけるその位置によって、人気のある創薬ターゲットとなった。推測に囚われるつもりはないが、直接トロンピン阻害剤(DTI)の究極の開発は、トロンピンの天然の基質であるフィブリノゲンを模倣する配列である、古典的なD-Phe-Pro-Argモチーフをベースにすることが有用であると考えられる。さらに推測に囚われるつもりはないが、DTIの使用については、ヒルジン系抗凝血薬での例など、非常によい先例があり、したがって新規のDTIの発見および開発への関心は強いと考えられる。

10

## 【0007】

トロンピンおよび凝血過程におけるその役割についての完全な論述は、その全体がすべての目的で参照により本明細書に援用される以下の文献を含めて、様々な参考文献で見ることができる。Wieland, H. A. ら、2003、Curr Opin Invest Drugs、4:264~71; Gross, P. L. および Weitz, J. I.、2008、Arterioscler Thromb Vasc Biol、28:380~6; Hirsh, J. ら、2005、Blood、105:453~63; Prezelj, A. ら、2007、Curr Pharm Des、13:287~312。

## 【課題を解決するための手段】

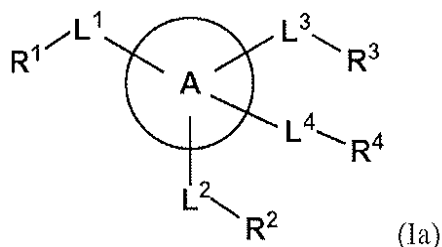
20

## 【0008】

第一の態様では、式(Ia)の構造を有する化合物

## 【0009】

## 【化1】



30

または薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。環Aは、置換もしくは非置換のピラゾリルまたは置換もしくは非置換のトリアゾリルである。L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は、独立に、結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-NH-SO<sub>2</sub>-または-NR<sup>5</sup>-である。L<sup>4</sup>は、不存在(存在しない)、結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-O-、-NH-SO<sub>2</sub>-または-NR<sup>5</sup>-である。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立に、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。R<sup>4</sup>は、不存在、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、但し、L<sup>4</sup>が存在しないとき、R<sup>4</sup>は不存在である。R<sup>5</sup>は、独立に、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。本明細書に記載の化合物は、トロンピンの阻害に有用であることが見出された。

40

## 【0010】

別の態様では、本明細書で開示する化合物と薬学的に許容される添加剤(excipient)とを含む医薬組成物が提供される。その化合物は、本明細書で開示するような式

50

( I a )、( I b )、( I I a )、( I I b )、( I I I a )、( I I I b )、( I V )  
もしくは( V )のいずれかの化合物または本明細書で表 A、B もしくは C のいずれかに記  
載するような化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロ  
ドラッグである。

【 0 0 1 1 】

さらに別の態様では、対象において疾患または障害を治療する方法が提供される。その  
方法は、本明細書で開示するような式( I a )、( I b )、( I I a )、( I I b )、( I  
I I a )、( I I I b )、( I V )もしくは( V )のいずれかの化合物、本明細書で表  
A、B もしくは C に記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒  
和物もしくはプロドラッグまたはその医薬組成物を、疾患または障害の治療に有効な量で  
、その必要のある対象に投与することを含む。

10

【 0 0 1 2 】

また別の態様では、対象において疾患または障害を予防する方法が提供される。その方  
法は、本明細書で開示するような式( I a )、( I b )、( I I a )、( I I b )、( I  
I I a )、( I I I b )、( I V )もしくは( V )のいずれかの化合物、本明細書で表  
A、B もしくは C に記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒  
和物もしくはプロドラッグまたはその医薬組成物を、疾患または障害の予防に有効な量で、  
その必要のある対象に投与することを含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 3 】

該当なし

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

I . 定義

本明細書で使用する略語は、化学および生物学の技術の範囲内のその通常の意味を有す  
る。本明細書に記載する化学構造および化学式は、化学業界で知られている化学原子価の  
標準規則に従って作成したものである。

【 0 0 1 5 】

置換基( s u b s t i t u e n t g r o u p s )を、左から右に書かれたその従来の  
化学式によって指定する場合、その置換基は、構造を右から左に書いてできる化学的に同  
一の置換分( s u b s t i t u e n t s )を同等に包含し、たとえば、- C H <sub>2</sub> O - は -  
O C H <sub>2</sub> - に等しい。

30

【 0 0 1 6 】

本明細書では、用語「結合している」とは、安定な共有結合を意味し、好ましい特定の  
結合点は、当業者には明白である。

【 0 0 1 7 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を包含する。  
加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを包  
含するものとする。たとえば、用語「ハロ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>4</sub> )アルキル」は、限定されるわけ  
ではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - ト  
リフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピルなどを包含する。

40

【 0 0 1 8 】

用語「アルキル」とは、それ自体でまたは別の置換分の一部として、別段記載しない限  
り、完全飽和、一不飽和もしくは多不飽和でよく、二価および多価のラジカル( r a d i  
c a l s )基を包含する場合があります、特定数の炭素原子を有する(すなわち、C <sub>1</sub> ~ C <sub>1</sub>  
<sub>0</sub> は 1 ~ 1 0 個の炭素を意味する)、直鎖(すなわち、非分枝鎖)もしくは分枝鎖または  
これらの組合せを意味する。飽和炭化水素ラジカル为例としては、限定されるわけではな  
いが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブ  
チル、s e c - ブチル、(シクロヘキシル)メチル、その同族体および異性体、たとえば  
n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチルなどの基が挙げられる。不飽

50

和アルキル基は、1または複数の二重結合または三重結合を有するアルキル基である。不飽和アルキル基の例としては、限定されるわけではないが、ビニル、2 - プロペニル、クロチル、2 - イソペンテニル、2 - (ブタジエニル)、2, 4 - ペンタジエニル、3 - (1, 4 - ペンタジエニル)、エチニル、1 - および 3 - プロピニル、3 - ブチニル、ならびにより高級の同族体および異性体が挙げられる。したがって、用語「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する、 $C_1 \sim C_{16}$  直鎖飽和、 $C_1 \sim C_{16}$  分枝鎖飽和、 $C_3 \sim C_8$  環状飽和、および  $C_3 \sim C_8$  環状飽和脂肪族炭化水素基で置換されている  $C_1 \sim C_{16}$  直鎖または分枝鎖飽和の脂肪族炭化水素基を指し得る。たとえば、この定義は、限定されるわけではないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (Pr)、ブチル (Bu)、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、イソプロピル (i - Pr)、イソブチル (i - Bu)、tert - ブチル (t - Bu)、sec - ブチル (s - Bu)、イソペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロピルメチルなどを包含するものとする。

#### 【0019】

用語「アルキレン」とは、別段記載しない限り、それ自体でまたは別の置換分の一部として、これに限定されるわけではないが例えば  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  のような、アルキルから導かれる二価のラジカルを意味する。通常、アルキル (またはアルキレン) 基は、1 ~ 24 個の炭素原子を有し、本明細書で開示する化合物では、10 個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、より短い鎖のアルキル基またはアルキレン基であり、一般に 8 個以下の炭素原子を有する。

#### 【0020】

用語「ヘテロアルキル」とは、別段記載しない限り、それ自体でまたは別の用語と組み合わせられて、少なくとも 1 個の炭素原子と、O、N、P、Si、および S からなる群から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子とからなり、窒素および硫黄原子は、酸化されていてもよく、また窒素ヘテロ原子は、第四級化されていてもよい、安定な直鎖もしくは分枝鎖またはこれらの組合せを意味する。(1または複数の)ヘテロ原子O、N、P、S、およびSiは、ヘテロアルキル基内部のいずれかの位置にまたはアルキル基が分子残部 (remainder of the molecule) に結合している位置に配置されていてよい。例としては、これらに限定されるわけではないが、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、および  $-CN$  が挙げられる。たとえば  $-CH_2-NH-OCH_3$  のように、2 個までのヘテロ原子が連続してよい。

#### 【0021】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」とは、別段記載しない限り、それ自体でまたは別の置換分の一部として、これらに限定されるわけではないが例えば  $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$  および  $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$  のような、ヘテロアルキルから導かれる二価のラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が、鎖末端の一方または両方を占めていてもよい (たとえば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。さらにまた、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基の配向 (orientation of the linking group) が、連結基の式が書かれる方向によって示唆されることはない。たとえば、式  $-C(O)_2R'$  は、 $-C(O)_2R'$  および  $-R'C(O)_2-$  の両方を表す。上述のとおり、ヘテロアルキル基は、本明細書では、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、および / または  $-SO_2R'$  など、分子残部にヘテロ原子を介して結合している基を包含する。「ヘテロアルキル」を列挙するのに伴って、 $-NR'R''$  などの特定のヘテロアルキル

基を列挙する場合、用語ヘテロアルキルと -NR'R' は、重複せずまたは相互排他的でないことは理解されよう。特定のヘテロアルキル基は、むしろ、明瞭さを加えるために列挙される。したがって、用語「ヘテロアルキル」は、本明細書では、-NR'R' などの特定のヘテロアルキル基を除外すると解釈すべきでない。

#### 【0022】

用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」とは、別段記載しない限り、これら自体でまたは他の用語と組み合わせられて、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状版を意味する。加えて、ヘテロシクロアルキルについては、複素環が分子残部に結合している位置をヘテロ原子が占めていてもよい。シクロアルキルの例としては、限定されるわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、限定されるわけではないが、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられる。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換分の一部として、それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから導かれる二価のラジカルを意味する。

#### 【0023】

用語「アルケニル」は、特定数の炭素原子を有する、 $C_2 \sim C_{16}$  直鎖不飽和、 $C_2 \sim C_{11}$  分枝鎖不飽和、 $C_5 \sim C_8$  環状不飽和、ならびに  $C_3 \sim C_8$  飽和および不飽和環状脂肪族炭化水素基で置換されている  $C_2 \sim C_{16}$  直鎖または分枝鎖不飽和の脂肪族炭化水素基を包含する。二重結合は、鎖に沿ったいずれかの安定な点に存在してよく、炭素-炭素二重結合は、シスまたはトランスのいずれの立体配置も取る得る。たとえば、この定義は、限定されるわけではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、1,5-オクタジエニル、1,4,7-ノナトリエニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、1-ペンテニル-3-シクロヘキセニルなどを包含するものとする。同様に、「ヘテロアルケニル」とは、1または複数の二重結合を有するヘテロアルキルを指す。

#### 【0024】

用語「アルキニル」とは、通常通りの意味で、1または複数の三重結合をさらに有するアルキルを指す。用語「シクロアルケニル」とは、1または複数の二重結合をさらに有するシクロアルキルを指す。用語「ヘテロシクロアルケニル」とは、1または複数の二重結合をさらに有するヘテロシクロアルキルを指す。

#### 【0025】

用語「アシル」とは、別段記載しない限り、-C(O)Rを意味し、ここでRは、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。

#### 【0026】

上記用語（たとえば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）はそれぞれ、表記するラジカルの置換および非置換の両方の形態を包含する。それぞれのタイプのラジカルの好ましい置換分を、本明細書において示す。

#### 【0027】

アルキルラジカルおよびヘテロアルキルラジカル（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロシクロアルケニルと呼ばれることの多いこれらの基を含める）の置換分は、 $0 \sim (2m' + 1)$  個の範囲の数 [ここで  $m'$  は、そのラジカルにある炭素原子の総数である] で、限定されるわけではないが、-OR'、=O、=NR'、=N

10

20

30

40

50



-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NR'C(O)<sub>2</sub>R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-NRSO<sub>2</sub>R'、-CNおよび-NO<sub>2</sub>から選択される様々な基の1種または複数にすることができる。R'、R''、R'''およびR''''は、それぞれ独立に、水素、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール（たとえば、1～3個のハロゲンで置換されているアリール）、置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基またはアリールアルキル基を指すことが好ましい。たとえば、本明細書で開示する化合物が1より多くのR基を含むとき、R基はそれぞれが独立に選択され、各R'、R''、R'''、およびR''''基も、これらの基が2つ以上存在するときは同様である。R'およびR''は、同じ窒素原子に結合しているとき、その窒素原子と合体して、4員、5員、6員または7員環を形成することができる。たとえば、-NR'R''として、限定されるわけではないが、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルが挙げられる。置換分についての上記論述から、当業者なら、用語「アルキル」は、水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基、たとえば、ハロアルキル（たとえば-CF<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）やアシル（たとえば、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>など）を包含するものであることが理解されよう。

#### 【0028】

アルキルラジカルについて述べた置換分と同様に、アリール基およびヘテロアリール基の置換分も多様であり、たとえば、-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NR'C(O)<sub>2</sub>R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-NRSO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R'、-N<sub>3</sub>、-CH(Ph)<sub>2</sub>、フルオロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシおよびフルオロ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルから、0から芳香環系上の空いている原子価の総数までの範囲の数が選択され、R'、R''、R'''およびR''''は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立に選択されることが好ましい。たとえば、本明細書で開示する化合物が1より多くのR基を含むとき、R基はそれぞれが独立に選択され、各R'、R''、R'''、およびR''''基も、これらの基が1より多く存在するときは同様である。

#### 【0029】

2個以上の置換分が一緒になって、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。そのようないわゆる環形成置換分は通常、但し必須ではないが、環状基部構造(cyclic base structure)に結合している。一実施形態では、環形成置換分は、基部構造の近接する複数の構成員(adjacent members)に結合している。たとえば、環状基部構造の近接する複数の構成員に結合している2個の環形成置換分が、縮合環構造を作る。別の実施形態では、環形成置換分は、基部構造の1個の構成員に結合している。たとえば、環状基部構造の1個の構成員に結合している2個の環形成置換分が、スピロ環式の構造を作る。さらに別の実施形態では、環形成置換分は、基部構造の近接しない構成員に結合している。

#### 【0030】

アリール環またはヘテロアリール環の近接する原子上の置換分2個は、式-T-C(O)-(CR'R'')<sub>q</sub>-U-の環を形成してもよい(式中、TおよびUは、独立に、-NR

10

20

30

40

50

-、-O-、-CRR'-または単結合であり、qは、0～3の整数である)。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の近接する原子上の置換分2個は、式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-の置換分で置き換えられていてもよい[式中、AおよびBは、独立に、-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR'-または単結合であり、rは、1～4の整数である]。そのように形成された新しい環の単結合の1つは、二重結合で置き換えられていてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の近接する原子上の置換分2個は、式-(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C'RR')<sub>d</sub>-の置換分で置き換えられていてもよい[ここで、sおよびdは、独立に、0～3の整数であり、X'は、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-または-S(O)<sub>2</sub>NR'-である]。置換分R、R'、R''およびR'''は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立に選択されることが好ましい。

10

## 【0031】

本明細書では、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)およびケイ素(Si)を包含するものとする。

## 【0032】

用語「アルキルオキシ」(たとえば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、シクロヘキシルオキシ)は、酸素橋(-O-)を介して結合している、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を表す。

20

## 【0033】

用語「アルキルチオ」(たとえば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、シクロヘキシルチオなど)は、硫黄橋(-S-)を介して結合している、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を表す。

## 【0034】

用語「アルキルアミノ」は、アミン橋を介して結合している、表示される数の炭素原子を有する1個または2個の上記で定義したようなアルキル基を表す。2個のアルキル基は、これらが結合している窒素と一緒になって環系を形成していてもよく、この環系は3～8個の炭素原子を含み、1個のC<sub>1</sub>～C<sub>16</sub>アルキル、アリールC<sub>0</sub>～C<sub>16</sub>アルキルまたはC<sub>0</sub>～C<sub>16</sub>アルキルアリール置換分を有するかまたは有しない。

30

## 【0035】

用語「アルキルアミノアルキル」は、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を介して結合しているアルキルアミノ基を表す。

## 【0036】

用語「アルキルオキシ(アルキル)アミノ」(たとえば、メトキシ(メチル)アミン、エトキシ(プロピル)アミン)は、アミノ基を介して結合しており、そのアミノ基自体がアルキル置換分を有する、上記で定義したようなアルキルオキシ基を表す。

## 【0037】

用語「アルキルカルボニル」(たとえば、シクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル)は、カルボニル基を介して結合している、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を表す。

40

## 【0038】

用語「アルキルカルボキシ」(たとえば、ヘプチルカルボキシ、シクロプロピルカルボキシ、3-ペンテニルカルボキシ)は、カルボニルがさらに酸素を介して結合している、上記で定義したようなアルキルカルボニル基を表す。

## 【0039】

用語「アルキルカルボキシアルキル」は、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を介して結合しているアルキルカルボキシ基を表す。

## 【0040】

用語「アルキルカルボニルアミノ」(たとえば、ヘキシルカルボニルアミノ、シクロペ

50

ンチルカルボニルアミノメチル、メチルカルボニルアミノフェニル)は、カルボニルがさらにアミノ基の窒素原子を介して結合している、上記で定義したようなアルキルカルボニル基を表す。

#### 【0041】

窒素基は、それ自体が、アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい。

#### 【0042】

用語「アリール」とは、別段記載しない限り、単環でもよいしまたは縮合(すなわち、縮合環アリール)もしくは共有結合した多環でもよい(1~3環が好ましい)、多不飽和の芳香族炭化水素置換分を意味する。縮合環アリールとは、縮合した環の少なくとも1つがアリール環である、縮合した多環を指す。用語「ヘテロアリール」とは、N、O、およびSから選択される1個~4個のヘテロ原子を含んでおり、窒素原子および硫黄原子が酸化されていてもよく、(1または複数の)窒素原子が四級化されていてもよいアリール基(または環)を指す。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環ヘテロアリール基(すなわち、縮合した環の少なくとも1つがヘテロ芳香環である、縮合した多環)を包含する。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンとは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンとは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。さらに6, 5-縮合環ヘテロアリーレンとは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。ヘテロアリール基は、分子残部に、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合することができる。アリール基およびヘテロアリール基の非限定的な例として、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。上記アリール環およびヘテロアリール環系それぞれの置換分は、以下に記載する許容される置換分の群から選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換分の一部として、それぞれアリールおよびヘテロアリールから導かれる二価のラジカルを意味する。したがって、用語「アリール」は、安定な共有結合を形成することのできる任意の環位置で共有結合によって結合している、非置換、一置換、二置換または三置換の単環式、多環式、ビアリールおよびヘテロ環式芳香族基を表す場合があり、ある特定の好ましい結合点は、当業者には明白である(たとえば、3-インドリル、4-イミダゾリル)。アリール置換分は、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、 $C_{1-16}$ アルキル、アリール $C_{1-16}$ アルキル、 $C_{0-16}$ アルキルオキシ $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{0-16}$ アルキルオキシ $C_{0-16}$ アルキル、 $C_{0-16}$ アルキルチオ $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{0-16}$ アルキルチオ $C_{0-16}$ アルキル、 $C_{0-16}$ アルキルアミノ $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{0-16}$ アルキルアミノ $C_{0-16}$ アルキル、ジ(アリール $C_{1-16}$ アルキル)アミノ $C_{0-16}$ アルキル、 $C_{1-16}$ アルキルカルボニル $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{1-16}$ アルキルカルボニル $C_{0-16}$ アルキル、 $C_{1-16}$ アルキルカルボキシ $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{1-16}$ アルキルカルボニルアミノ $C_{0-16}$ アルキル、アリール $C_{1-16}$ アルキルカルボニルアミノ $C_{0-16}$ アルキル、 $-C_{0-16}$ アルキル $COOR_4$ 、 $-C_{0-16}$ アルキル $CONR_5R_6$ からなる群から独立に選択され、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_6$ は、水素、 $C_{1-11}$ アルキル、アリール $C_0 \sim C_{11}$ アルキルから独立に選択され、あるいは $R_5$ および $R_6$ は、これらが結合している窒素と一緒に

10

20

30

40

50

になって、3～8個の炭素原子を含んでおり、1個の $C_{1-16}$ アルキル、アリール $C_0 \sim C_{16}$ アルキルまたは $C_0 \sim C_{1-16}$ アルキルアリール置換分を有するまたは有しない、環系を形成している。アリールには、限定されるわけではないが、ピラゾリルおよびトリアゾリルが含まれる。

#### 【0043】

簡潔に、用語「アリール」は、他の用語と組み合わせて使用するとき（たとえば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、上記で定義したようなアリール環およびヘテロアリール環の両方を包含する。したがって、用語「アリールアルキル」、「アラルキル」などは、アリール基がアルキル基に結合しているラジカル（たとえばベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）を包含し、ここにおいてアルキル基は、炭素原子（たとえば、メチレン基）が例えば酸素原子で置き換えられていたり（たとえば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-（1-ナフチルオキシ）プロピルなど）または硫黄原子で置き換えられている場合も包含するものとする。よって、用語「アリールアルキル」など（たとえば、（4-ヒドロキシフェニル）エチル、（2-アミノナフチル）ヘキシル、ピリジルシクロペンチル）は、表示される数の炭素原子を有する上記で定義したようなアルキル基を介して結合している、上記で定義したようなアリール基を表す。

10

#### 【0044】

用語「オキシ」とは、本明細書では、炭素原子に二重結合した酸素を意味する。

#### 【0045】

用語「アルキルスルホニル」とは、本明細書では、式 $-S(O_2)-R'$ を有する部分を意味する（ここで $R'$ は、上記で定義したようなアルキル基である）。 $R'$ は、特定数の炭素を有してもよい（たとえば、「 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル」）。

20

#### 【0046】

用語「カルボニルオキシ」は、酸素橋を介して結合しているカルボニル基を表す。

#### 【0047】

上の定義において、用語「アルキル」および「アルケニル」は、当業者には明白となるように、安定な化学的存在が形成できる限り、区別なく使用することができる。

#### 【0048】

用語「リンカー」とは、置換分、たとえば、本明細書、たとえば式(Ia)に記載され、総称して $R^n$ と呼ぶ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ と、置換を受ける基、たとえば式(Ia)のたとえば「環A」基とに挟まれた連結の基を指す。いくつかの実施形態では、リンカーとして、アミド（ $-CONH-R^n$ または $-NHCO-R^n$ ）、チオアミド（ $-CSNH-R^n$ または $-NHCS-R^n$ ）、カルボキシル（ $-CO_2-R^n$ または $-OCOR^n$ ）、カルボニル（ $-CO-R^n$ ）、尿素（ $-NHCONH-R^n$ ）、チオ尿素（ $-NHCSNH-R^n$ ）、スルホンアミド（ $-NHSO_2-R^n$ または $-SO_2NH-R^n$ ）、エーテル（ $-O-R^n$ ）、スルホニル（ $-SO_2-R^n$ ）、スルホキシル（ $-SO-R^n$ ）、カルバモイル（ $-NHCO_2-R^n$ または $-OCONH-R^n$ ）あるいはアミノ（ $-NHR^n$ ）連結部分が挙げられる。

30

#### 【0049】

「置換基」(substituent group)とは、本明細書では、以下の部分(moieties)から選択される基を意味する。

40

(A)  $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキシ、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

(B) (i) および (ii) から選択される少なくとも1個の置換分で置換されているアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール、

(i) オキシ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

50

( i i ) ( a ) および ( b ) から選択される少なくとも 1 個の置換分で置換されているアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール、

( a ) オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

( b ) オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、および非置換ヘテロアリールから選択される少なくとも 1 個の置換分で置換されているアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール。

10

#### 【 0 0 5 0 】

本明細書において、「サイズ限定置換分」( size - limited substituent ) または「サイズ限定置換基」( size - limited substituent group ) とは、「置換基」について上述した置換分のすべてから選択される基を意味し、ここで、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換の 2 ~ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換の  $C_4 \sim C_8$  シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換の 4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。

20

#### 【 0 0 5 1 】

本明細書において、「低級置換分」( lower substituent ) または「低級置換基」( lower substituent group ) とは、「置換基」について上述した置換分のすべてから選択される基を意味し、ここで、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換の  $C_5 \sim C_7$  シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換の 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルである。

#### 【 0 0 5 2 】

数値の文脈において使用する用語「約」は、別途そうではないと明記しない限り、その数値の  $+/-10\%$  の範囲を示す。

30

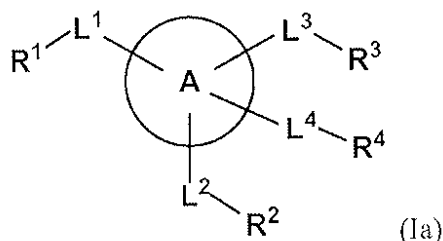
#### 【 0 0 5 3 】

#### II . 化合物

一態様では、式 ( I a ) の構造を有する化合物

#### 【 0 0 5 4 】

#### 【 化 2 】



40

または薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグが提供される。環 A は、置換もしくは非置換のピラゾリルまたは置換もしくは非置換のトリアゾリルである。 $L^1$ 、 $L^2$  および  $L^3$  は、独立に、結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH$ 、 $SO_2-$  または  $-NR^5-$  である。 $L^4$  は、不存在、結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$

50

、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ または $-\text{NR}^5-$ である。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、独立に、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。 $\text{R}^4$ は、不存在、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、但し、 $\text{L}^4$ が不存在であるとき、 $\text{R}^4$ は不存在である。 $\text{R}^5$ は、独立に、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。

【0055】

10

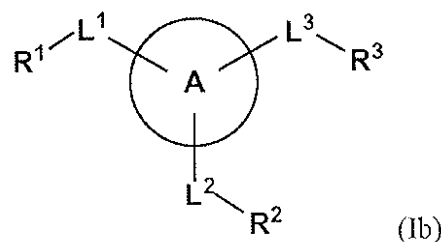
いくつかの実施形態では、化合物は、式(I a)の化合物の薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物またはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、エステルでなく、溶媒和物でなく、プロドラッグでない。

【0056】

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^4$ および $\text{R}^4$ は不存在であり、以下の式(I b)の構造を有する化合物となる。

【0057】

【化3】



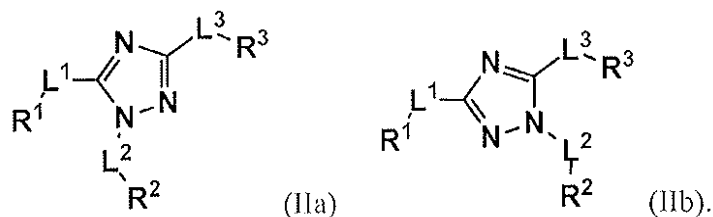
20

【0058】

いくつかの実施形態では、以下の式(II a)または(II b)のいずれかの構造を有する、式(I b)による化合物が提供される。

【0059】

【化4】



30

【0060】

いくつかの実施形態では、化合物は式(II a)の構造を有し、ここで、 $\text{L}^3$ が結合であり、 $\text{R}^3$ が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ペンダント基である(pendant)ヘテロアリール $\text{R}^3$ は、置換もしくは非置換のピリジル、チエニルまたはフリルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^3$ は、非置換のピリジル、チエニルまたはフリルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^3$ は、非置換のアリール、好ましくはフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^3$ は、置換されたアリール、好ましくはハロゲンで置換されたフェニルである。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^3$ が、結合、置換もしくは非置換のアルキレンであり、 $\text{R}^3$ が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである式(II a)の構造を有する化合物が提供される。

50

## 【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $L^3$  が  $-C(O)O-$  であり、 $R^3$  が、置換もしくは非置換のアルキル、好ましくは非置換のアルキル、より好ましくは非置換の低級アルキルである、式 (I I a) の構造を有する。

## 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $L^3$  が  $-C(O)NR^5-$  であり、 $R^5$  が水素またはアルキルであり、 $R^3$  が、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである、式 (I I a) の構造を有する。

## 【 0 0 6 4 】

上記いずれかの実施形態に加えて、いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、 $-S-$ 、 $-NR^5-$ 、置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり、 $R^1$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は  $-NC(O)-$  である。いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は結合である。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は結合であり、 $R^2$  は水素である。

## 【 0 0 6 5 】

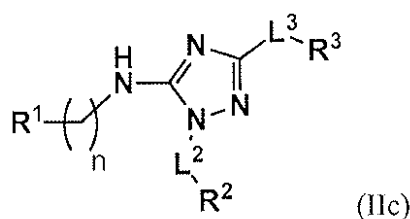
上記いずれかの実施形態に加えて、いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、置換もしくは非置換のアルキレンまたは  $-C(O)-$  であり、 $R^2$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。

## 【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物は、以下の式 (I I c) の構造を有し、 $L^1$  は  $-NH-(CH_2)_n-$  であり、 $n$  は 0 ~ 6、好ましくは 1 であり、 $R^1$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。

## 【 0 0 6 7 】

## 【化 5】



## 【 0 0 6 8 】

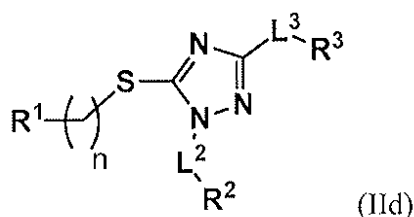
式 (I I c) の化合物のいくつかの実施形態では、 $L^1$  は、 $-NHCH_2-$  または  $-NH(CH_2)_2-$  であり、 $R^1$  は、置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、ハロゲン、 $-CN$  またはアルキルオキシ (好ましくはメトキシ) で置換されているアリール、好ましくはフェニルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、非置換のアルキル、好ましくは低級アルキル、より好ましくはメチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、 $n$  は 0 であり、 $R^1$  は水素である。

## 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物は、以下の式 (I I d) の構造を有し、 $L^1$  は結合であり、 $R^1$  は、非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、非置換のアルキル、好ましくは低級アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、置換されたアリール、好ましくはハロゲンで置換されたフェニルである。

【 0 0 7 0 】

【 化 6 】



【 0 0 7 1 】

10

いくつかの実施形態では、式 ( I I b ) の構造を有する化合物が提供される。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、結合または置換もしくは非置換のアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は結合であり、 $R^2$  は、アルキル、好ましくは低級アルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、置換されたアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、非置換のアルキレン、好ましくはメチレンまたはエチレンである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、非置換のアルキレンであり、 $R^2$  は、非置換のアリール、好ましくはフェニルである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。

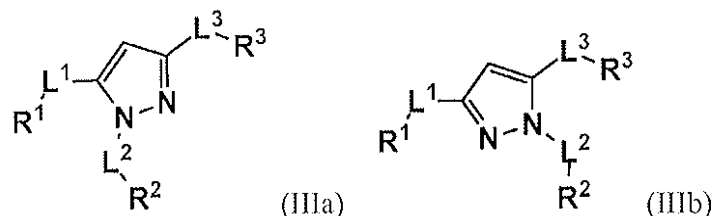
【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、以下の式 ( I I I a ) または ( I I I b ) のいずれかの構造を有する、式 ( I b ) による化合物が提供される。

20

【 0 0 7 3 】

【 化 7 】



30

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 ( I I I a ) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 $L^3$  は、結合または置換もしくは非置換のアルキレンであり、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換のピリジルである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、非置換のピリジルである。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $L^3$  が  $-C(O)O-$  であり、 $R^3$  が、置換もしくは非置換のアルキルである、式 ( I I I a ) の構造を有する。

40

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、化合物は、 $L^3$  が  $-C(O)NR^6$  であり、 $R^6$  は水素またはアルキルであり、 $R^3$  が、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである、式 ( I I I a ) の構造を有する。

【 0 0 7 7 】

化合物が式 ( I I I a ) の構造を有する上記いずれかの実施形態に加えて、いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり、 $R^1$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は結合で

50



ある。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は水素である。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、置換もしくは非置換のアルキレンまたは  $-C(O)-$  であり、 $R^2$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。

【0078】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIb) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、結合または置換もしくは非置換のアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は結合である。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は非置換のアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、置換されたアルキレンである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。特定のいずれかの  $L^2$  に加えて、いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、非置換のアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、置換されたアリールである。

10

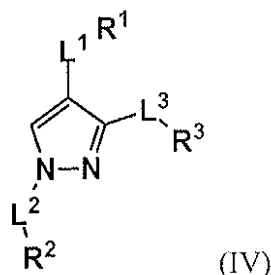
【0079】

いくつかの実施形態では、以下の式 (IV) の構造を有する、式 (Ib) による化合物が提供される。

【0080】

【化8】

20



【0081】

いくつかの実施形態では、 $L^3$  が、結合、置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキレンであり、 $R^3$  が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、式 (IV) による化合物が提供される。いくつかの実施形態では、 $L^3$  は、結合、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$  または  $-NH(CH_2)_2-$  である。

30

【0082】

式 (IV) の構造を有する化合物のいずれかの実施形態に加えて、いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^6-$  である。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、水素、 $-COOH$ 、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^6$  は、水素または置換もしくは非置換アルキルである。

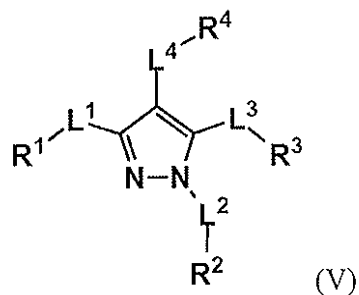
40

【0083】

いくつかの実施形態では、以下の式 (V) の構造を有する、式 (Ia) による化合物が提供される。

【0084】

## 【化 9】



10

## 【0085】

いくつかの実施形態では、 $L^4$  が結合であり、 $R^4$  が、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキルである式 (V) による化合物が提供される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、非置換のアルキルである。

## 【0086】

本開示による、好適となる化合物、たとえば多置換芳香族化合物をここで示す。以下の表 A において、化合物 (Cmpd) 番号、化学名 (すなわち、国際純正応用化学連合 [IUPAC] 名)、分子量 ( $MW_{\text{計算}}$  計算質量、および  $MW_{\text{測定}}$  測定質量)、および生物学的活性 (すなわち、トロンビンアッセイにおける阻害活性) を開示する。

## 【0087】

20

表 A も含めて本明細書に記載される、質量分析により得られた実験的分子量に関しては、測定した化学種は、別段指摘しない限り、当業界でよく知られているように、測定された質量が化合物の計算質量より 1 原子単位大きいプロトン化された化合物 (たとえば  $[M + H]^+$ ) の場合もあると理解される。

## 【0088】

以下の表 A では、開示される化合物によるトロンビンのプロテアーゼ活性の阻害について、本明細書に記載するとおりに検定した。表 A において、トロンビンアッセイにおける阻害のレベルを次のように表記する。すなわち、 $a: IC_{50} = 0.1 \mu M$ 、 $b: 0.1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$ 、 $c: IC_{50} > 1 \mu M$ 。したがって、いくつかの実施形態では、以下の表 A に特に記載するような化合物が提供される。

30

## 【0089】

【表 1 - 1】

表A.

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
4	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	269	270	c
5	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	251	252	c
6	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	269	270	c
7	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	325	326	a
9	1-(5-[(2-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	325	326	b
10	4-([1-プロパノイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル	332	333	c
11	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	345	346	a
12	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン	383	384	a
13	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379	380	a
14	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	373	374	a
15	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379	380	a
16	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	365	366	a
17	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	382	383	c
18	N-(2-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド	406	407	c
19	5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド	326	327	c
20	メチル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミ	327	328	b

10

20

30

40

【表 1 - 2】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	ノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-1-カルボキシレート			
21	2-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-1-フェニルエタン-1-オン	387	388	c
22	1-5-[(2-フェニルエチル)アミノ]-3-(ピリジ ン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルプ ロパン-1-オン	321	322	c
23	1-(5-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)プロパン-1-オン	330	331	c
24	1-[5-(ジメチルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル )-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン- 1-オン	245	246	c
26	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(フラン- 2-イル)-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	392	393	a
27	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メト キシフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2- イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	408	409	b
28	3-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]スルファ ニル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン	420	421	a
29	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-5-(メ チルスルファニル)-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール	331	332	a
30	メチル5-(ベンジルアミノ)-1-[(4-クロロフェ ニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3- カルボキシレート	371	371, 37 3	a
32	メチル5-アミノ-1-[(2-クロロフェニル)カル ボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキ シレート	281	281, 28 3	a
33	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリミジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン	386	387	a
34	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリミジン-5-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン	386	387	a
35	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリミジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン	386	387	a
36	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメ チルプロパン-1-オン	351	352	c
37	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-	352	353	c

10

20

30

40

【表 1 - 3】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル )-2,2-ジメチルプロパン-1-オン			
38	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル )-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	365	366	c
39	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル )-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	352	353	a
40	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オン	324	325	b
41	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フ ルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル )-1H-ピラゾール-5-アミン	407	407, 40 9	b
42	1-(2-クロロフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-5-アミン	271	271, 27 3	c
43	N-[1-(2-クロロフェニル)-3-(ピリジン-2-イ ル)-1H-ピラゾール-5-イル]-4-フルオロベン ズアミド	393	393, 39 5	c
44	1-(2-クロロフェニル)-N,N-ビス[(4-フルオロ フェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H- ピラゾール-5-アミン	487	487, 48 9	c
45	1-(2-クロロフェニル)-N-[(4-フルオロフェニ ル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-5-アミン	379	379, 38 1	c
46	エチル3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミ ノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カ ルボキシレート	340	341	c
47	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-( ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン 酸	312	313	c
48	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-メ トキシ-N-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピ ラゾール-4-カルボキサミド	355	356	c
49	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N,N- ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-4-カルボキサミド	339	340	c
50	1-(3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) プロパン-1-オン	324	325	c
51	エチル1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3- (ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボ キシレート	339	340	c
52	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリ ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	311	312	c

10

20

30

40

【表 1 - 4】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
53	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	354	355	c
54	2-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イルピリジン	378	379	c
55	1-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルプロパン-1-オール	325	326	c
56	1-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルプロパン-1-オン	323	324	c
57	エチル1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	339	340	c
58	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	311	312	c
59	2-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-イルピリジン	378	379	c
60	1-(3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン	310	311	c
61	1-(3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン	309	310	c
62	1-(3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン	323	324	c
63	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	314	315	a
64	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	353	354	a
65	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	339	340	a
66	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	387	388	a
67	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	353	354	a
68	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-	401	402	a

10

20

30

40

【表 1 - 5】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW 計算	MW 測定	トロンビ ン活性
	3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン			
69	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)ブタン-1-オン	339	340	a
70	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)プロパン-1-オン	325	326	a
71	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	353	354	a
72	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-3, 3-ジメチルブタン-2-オン	367	368	c
73	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)プロパン-2-オン	325	326	c
74	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-1-オン	324	325	c
75	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	353	354	a
76	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	339	340	a
77	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	387	388	a
78	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	353	354	a
79	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン	401	402	a
80	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)ブタン-1-オン	339	340	a
81	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)プロパン-1-オン	325	326	a
82	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ- 3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾー ル-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	358	359	a
83	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-	330	331	b

10

20

30

40

【表 1 - 6】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン			
84	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オン	323	324	c
85	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オン	337	338	c
86	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]スルファニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	342	343	a
87	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	365	366	a
88	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	351	352	a
89	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	399	400	a
90	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	365	366	a
91	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン	413	414	b
92	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-1-オン	351	352	a
93	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	337	338	a
94	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	365	366	a
95	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	351	352	a
96	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	399	400	a
97	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	365	366	a
98	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-	413	414	c

10

20

30

40



【表 1 - 7】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
	3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン			
99	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)ブタン-1-オン	351	352	a
100	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -1-イル)プロパン-1-オン	337	338	b
101	1-[(2, 2-ジフルオロ-2H-1, 3-ベンゾジオキソ ール-4-イル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフ ェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	452	453	c
102	1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5- イル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル) メチル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール- 5-アミン	430	431	a
103	1-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)カルボニ ル]-N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1H- ピラゾール-5-アミン	416	417	c
104	1-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)カルボニ ル]-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	400	401	a
105	1-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)カルボニ ル]-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピ ラゾール-5-アミン	399	400	b
106	1-[(2-アミノ-4-メチルフェニル)カルボニル ]-N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピ ラゾール-5-アミン	400	401	c
107	1-[(2-アミノ-4-メチルフェニル)カルボニル ]-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	384	385	a
108	1-[(2-アミノ-4-メチルフェニル)カルボニル ]-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラ ゾール-5-アミン	383	384	b
109	1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-N-ベンジ ル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-5-アミン	370	371	a
110	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-(メチ ルスルファニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール	336	336, 33 8	a
111	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フ ルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	408	408, 41 0	a
112	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フ ルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル	408	408, 41 0	a

10

20

30

40

【表 1 - 8】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
113	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	413	413, 415	a
114	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	406	406, 408	c
115	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	a
116	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン	390	391	b
117	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-N-(チオフェン-3-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	a
118	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-N-(チオフェン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン	390	391	b
119	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-N-(ナフタレン-1-イルメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	435	436	c
120	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-N-(ナフタレン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	435	436	c
121	1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	408	408, 410	a
122	1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	408	408, 410	b
123	1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375	376	b
124	1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375	376	b
125	1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375	376	b
126	1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375	376	b
127	1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-	375	376	c

10

20

30

40

【表 1 - 9】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
128	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N,N-ジメ チル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5- カルボキサミド	338	339	c
129	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N,N-ジメ チル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3- カルボキサミド	338	339	c
130	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-メチル -N-フェニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-5-カルボキサミド	400	401	c
131	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-メチル -N-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-3-カルボキサミド	400	401	c
132	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロフェニ ル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン -1-オン	324	325	a
133	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2, 2-ジメチルプ ロパン-1-オン	351	352	b
134	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(2-フルオロフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン- 1-オン	351	352	c
135	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(3-フルオロフェニ ル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン -1-オン	324	325	b
136	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2, 2-ジメチ ルプロパン-1-オン	324	325	a
137	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2, 2-ジメ チルプロパン-1-オン	335	336	a
138	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-メチル プロパン-1-オン	321	322	a
139	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニ ルエタン-1-オン	369	370	a
140	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-メチル ブタン-1-オン	335	336	a
141	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1- オン	321	322	a
142	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル ) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-	307	308	a

10

20

30

40

【表 1 - 10】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW 計算	MW 測定	トロンビ ン活性
	1-オン			
143	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	334	335	a
144	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン	334	335	b
145	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	335	336	a
146	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン	321	322	a
147	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン	369	370	a
148	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン	335	336	a
149	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン	383	384	b
150	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1-オン	321	322	a
151	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	307	308	a
152	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	340	341	a
153	1-[5-(メチルスルファニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	248	249	c
154	1-[5-(メチルスルファニル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	253	254	c
155	1-[5-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	217	218	c
156	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	373	374	a
157	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	385	386	b

10

20

30

40

【表 1 - 11】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
158	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	385	386	c
159	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	355	356	a
160	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	355	356	a
161	1-ベンジル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	359	360	c
162	1-ベンジル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-5-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン	359	360	c
163	1-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルエタン-1-オール	311	312	c
164	1-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルエタン-1-オン	309	310	c
165	1-5-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	324	325	b
166	1-5-[(フラン-3-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	324	325	b
167	2, 2-ジメチル-1-[3-(ピリジン-2-イル)-5-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オン	340	341	a
168	2, 2-ジメチル-1-[3-(ピリジン-2-イル)-5-[(チオフェン-3-イルメチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オン	340	341	b
169	2, 2-ジメチル-N-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルプロパンアミド	281	282	c
170	2-クロロ-N-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルベンズアミド	336	336, 338	c
171	2-クロロ-N-3-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルベンズアミド	320	320, 322	c
172	2-クロロフェニル-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート	424	424, 426	c
173	2-フルオロフェニル-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-	407	408	c

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート			
174	2-メトキシフェニル5-[(4-フルオロフェニル) メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート	419	420	c
175	2-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-[(2- メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾー ル-3-イルピリジン	401	402	c
176	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル )]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニル ベンゾニトリル	380	381	b
177	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル )]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニル フェニルアセテート	413	414	a
178	3-(ピリジン-3-イル)-N-(チオフェン-2-イル メチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	257	258	c
179	3-([1-プロパノイル-3-(ピリジン-3-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル )ベンゾニトリル	332	333	c
180	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-(メ チルスルファニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール- 3-イルピリジン	331	331, 33 3	a
181	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(4- フルオロフェニル)メチル]スルファニル-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-イルピリジン	425	425, 42 7	b
182	3-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-5-( メチルスルファニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -3-イルピリジン	326	327	a
183	3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-フ ェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール- 4-カルボキサミド	387	388	c
184	4-クロロ-N-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニ ル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルベンズア ミド	336	336, 33 8	c
185	4-メチル-N-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニ ル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルベンズア ミド	315	316	c
186	5-C-(2-クロロベンゼン)-3-N, 3-N-ジメチル- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3, 5-ジカルボキサミ ド	294	294, 29 6	c
187	5-C-(2-クロロベンゼン)-3-N-メチル-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3, 5-ジカルボキサミド	280	280, 28 2	c
188	5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N, N- ジメチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-ト リアゾール-1-カルボキサミド	340	341	c
189	5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-	418	419	c

10

20

30

40

【表 1 - 13】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	(2-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド			
190	5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-( プロパン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド	354	355	c
191	5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-N-フ ェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-1-カルボキサミド	388	389	c
192	エチル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミ ノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-1-カルボキシレート	341	342	b
193	メチル5-[(2-フルオロベンゼン)アミド]-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	264	265	c
194	メチル5-[(2-メトキシベンゼン)アミド]-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	276	277	c
195	メチル5-[(3-クロロベンゼン)アミド]-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	281	281, 28 3	c
196	メチル5-[(4-メチルベンゼン)アミド]-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	260	261	c
197	メチル5-アミノ-1-[(4-クロロフェニル)カル ボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキ シレート	281	281, 28 3	a
198	N-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリ ジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミ ン	442	442	c
199	N-(1-ベンゾチオフェン-3-イルメチル)-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリ ジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミ ン	442	442	c
200	N-(2-クロロフェニル)-5-[(4-フルオロフェ ニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド	423	423, 42 5	c
201	N-(フラン-2-イルメチル)-1-[(2-メトキシフ ェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-5-アミン	374	375	b
202	N-(フラン-3-イルメチル)-1-[(2-メトキシフ ェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-5-アミン	374	375	b
203	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-フェ ニルエチル)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-アミン	373	374	c
204	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-フェ ニルエチル)-5-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4- トリアゾール-3-アミン	373	374	c

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
205	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	416	417	b
206	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	403	404	a
207	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	403	404	a
208	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	401	402	c
209	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	386	387	b
210	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363	364	a
211	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363	364	a
212	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363	364	a
213	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363	364	a
214	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363	364	a
215	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	380	381	c
216	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-プロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	311	312	c
217	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-プロピル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン	311	312	c
218	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2, 2-ジメチル-N-(4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパンアミド	365	366	c
219	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379	380	a

10

20

30

40



【表 1 - 15】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
220	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379	380	a
221	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379	380	b
222	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	378	379	a
223	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	402	403	c
224	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミン	401	402	c
225	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-アミン	379	380	c
226	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	c
227	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	b
228	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	c
229	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	c
230	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391	392	b
231	N-ベンジル-1-[(2, 2-ジフルオロ-2H-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	435	436	c
232	N-ベンジル-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	413	414	a
233	N-ベンジル-1-[(2, 3-ジメトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	415	416	a
234	N-ベンジル-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル]-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラ	431	432	c

10

20

30

40

【表 1 - 16】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
	ゾール-5-アミン			
235	N-ベンジル-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	415	416	a
236	N-ベンジル-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	414	415	b
237	N-ベンジル-1-[(2,4-ジメチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	383	384	b
238	N-ベンジル-1-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	424	424, 426, 428	c
239	N-ベンジル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	391	392	b
240	N-ベンジル-1-[(2-ブロモフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	434	434, 436	a
241	N-ベンジル-1-[(2-ブロモフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	433	433, 435	b
242	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン	406	406, 408	b
243	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	390	390, 392	a
244	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	389	389, 391	b
245	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	390	390, 392	a
246	N-ベンジル-1-[(2-エチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	383	384	b
247	N-ベンジル-1-[(2-エチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	382	383	c
248	N-ベンジル-1-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	403	404	a
249	N-ベンジル-1-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-	387	388	a

10

20

30

40

【表 1 - 17】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
	1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
250	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	373	374	a
251	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール- 5-アミン	372	373	a
252	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボ ニル]-N-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	387	388	b
253	N-ベンジル-1-[(2-メトキシ-4-メチルフェニ ル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	399	400	a
254	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリダジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン	386	387	a
255	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	385	386	a
256	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール- 5-アミン	384	385	b
257	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	385	386	a
258	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン	390	391	a
259	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	369	370	a
260	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5- アミン	368	369	c
261	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	385	386	a
262	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	390	390, 39 2	a
263	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	390	390, 39 2	a
264	N-ベンジル-1-[(4-メトキシ-2-メチルフェニ ル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-	399	400	a

10

20

30

40

【表 1 - 18】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビン 活性
	1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
265	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボ ニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-5-アミン	385	386	a
266	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -5-アミン	345	346	a
267	N-ベンジル-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]- 3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -5-アミン	345	346	a
268	N-ベンジル-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]- 3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール -5-アミン	345	346	a
269	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-1-イル)カルボニ ル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-5-アミン	405	406	a
270	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-1-イル)カルボニ ル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5- アミン	404	405	c
271	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-2-イル)カルボニ ル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-5-アミン	405	406	b
272	N-ベンジル-1-[(ナフタレン-2-イル)カルボニ ル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5- アミン	404	405	c
273	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル] カルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-アミン	398	399	c
274	N-ベンジル-1-[2-(メチルアミノ)フェニル]カ ルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-ト リアゾール-5-アミン	384	385	N/A
275	N-ベンジル-1-[2-(プロパン-2-イル)フェニル ]カルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-アミン	397	398	c
276	N-ベンジル-1-[2-(プロパン-2-イル)フェニル ]カルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾ ール-5-アミン	396	397	c
277	N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1-[(2- フルオロフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾ ール-5-アミン	389	390	b
278	N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1-[(2- メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾ ール-5-アミン	401	402	c
279	N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1-[(チ オフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール	377	378	c

10

20

30

40

【表 1 - 19】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
	-5-アミン			
280	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	374	375	a
281	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	240	241	c
282	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361	362	a
283	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361	362	a
284	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	360	361	a
285	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルボニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	439	440	a
286	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	423	424	c
287	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	251	252	c
288	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361	362	a
289	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361	362	a
290	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	251	252	c
291	N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	366	367	b
292	N-ベンジル-N-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシベンズアミド	401	402	c
293	N-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	352	353	c
294	N-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	352	353	c
295	N-エチル-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	339	340	c

10

20

30

40

【表 1 - 20】

Cmpd 番号	IUPAC名	MW <sub>計算</sub>	MW <sub>測定</sub>	トロンビ ン活性
296	N-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]ア ミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-カルボキサミド	340	341	c
297	N-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]ア ミノ-N-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキサミド	354	355	c
298	フェニル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]ア ミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-カルボキシレート	389	390	a
299	プロパン-2-イル5-[(4-フルオロフェニル)メ チル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4- トリアゾール-1-カルボキシレート	355	356	c
300	tert-ブチル5-[(4-フルオロフェニル)メチル] アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-1-カルボキシレート	369	370	c
301	tert-ブチルN-(2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピ リジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イ ル]カルボニルフェニル)カルバメート	471	471	c
302	tert-ブチルN-(4-アセチル-1-フェニル-1H-ピ ラゾール-3-イル)-N-[(4-フルオロフェニル) メチル]カルバメート	409	410	c
303	tert-ブチルN-[(4-フルオロフェニル)メチル ]-N-4-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1- フェニル-1H-ピラゾール-3-イルカルバメート	502	502	c
304	1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ピリ ジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル(2-メト キシフェニル)メタノール	403	404	c

10

20

30

【0090】

いくつかの実施形態では、以下の表Bに特に記載するような化合物が提供される。

【0091】

【表 2 - 1】

表B.

Cmpd 番号	IUPAC名
413	1-[3-(4-クロロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシエタン-1-オン
414	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン
415	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン
416	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン
417	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン
418	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン
419	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン
420	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン
421	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン
422	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-1-オン
423	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オン
424	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オン
425	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン
426	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン
427	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン
428	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン
429	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン
430	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1-オン
431	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン
432	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン
433	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン
434	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ブタン

10

20

30

40

【表 2 - 2】

Cmpd 番号	IUPAC名
	-1-オン
435	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]エタン -1-オン
436	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロ パン-1-オン
437	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-フェニルエ タン-1-オン
438	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタ ン-1-オン
439	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-3-フェニルブ ロパン-1-オン
440	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-1-オン
441	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オン
442	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オ ン
443	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
444	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
445	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
446	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
447	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
448	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
449	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-アミン
450	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-1H- 1,2,4-トリアゾール-5-アミン
451	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-1H- 1,2,4-トリアゾール-5-アミン
452	1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-1H- 1,2,4-トリアゾール-5-アミン
453	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
454	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-5-アミン
455	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-5-アミン
456	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-5-アミン
457	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
458	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
459	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-5-アミン

10

20

30

40



【表 2 - 3】

Cmpd 番号	IUPAC名
460	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
461	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
462	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
463	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
464	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
465	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
466	1-ベンゾイル-3-(ピリジン-4-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
467	1-ベンゾイル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
468	1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
469	1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
470	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
471	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
472	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
473	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
474	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
475	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
476	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
477	1-ベンゾイル-3-フェニル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン
478	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
479	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
480	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
481	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
482	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
483	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
484	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-

10

20

30

40

【表 2 - 4】

Cmpd 番号	IUPAC名
	トリアゾール-5-アミン
485	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
486	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
487	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
488	1-ベンゾイル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
489	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
490	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
491	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピ ラゾール-5-アミン
492	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
493	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
494	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン
495	1-ベンゾイル-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール- 5-アミン
496	1-ベンゾイル-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-3-(フラン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
497	1-ベンゾイル-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-アミン
498	1-ベンゾイル-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
499	1-ベンゾイル-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン
500	1-ベンゾイル-N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン
501	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
502	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-アミン
503	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
504	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
505	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン
506	1-ベンゾイル-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 5】

Cmpd 番号	IUPAC名
507	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
508	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
509	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
510	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
511	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
512	1-ベンゾイル-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
513	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
514	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
515	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
516	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
517	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
518	1-ベンゾイル-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
519	1-ベンゾイル-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
520	1-ベンゾイル-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
521	1-ベンゾイル-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
522	1-ベンゾイル-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
523	1-ベンゾイル-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
524	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
525	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
526	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
527	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
528	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
529	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリ

10

20

30

40

【表 2 - 6】

Cmpd 番号	IUPAC名
	アゾール-5-アミン
530	1-ベンゾイル-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
531	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
532	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
533	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
534	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
535	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
536	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
537	1-ベンゾイル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
538	1-ベンゾイル-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
539	1-ベンゾイル-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
540	1-ベンゾイル-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
541	1-ベンゾイル-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
542	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
543	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
544	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
545	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
546	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
547	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
548	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
549	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
550	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
551	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 7】

Cmpd 番号	IUPAC名
552	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
553	1-ベンゾイル-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
554	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
555	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(2-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
556	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(3-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
557	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(3-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
558	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
559	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
560	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
561	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
562	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
563	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
564	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
565	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
566	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
567	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
568	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
569	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
570	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
571	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
572	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
573	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
574	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
575	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
576	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
577	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
578	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
579	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン
580	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 8】

Cmpd 番号	IUPAC名
	)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
581	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
582	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
583	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
584	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
585	1-ベンゾイル-N-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
586	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
587	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
588	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
589	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
590	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
591	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
592	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
593	1-ベンゾイル-N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
594	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
595	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
596	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
597	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
598	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
599	1-ベンゾイル-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
600	2-([1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
601	2-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
602	2-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル

10

20

30

40

【表 2 - 9】

Cmpd 番号	IUPAC名
603	2-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
604	2-([1-ベンゾイル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
605	2-[(1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)アミノ]メチルベンゾニトリル
606	2-[(1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]メチルベンゾニトリル
607	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
608	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
609	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
610	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
611	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
612	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
613	2-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
614	3-([1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
615	3-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
616	3-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
617	3-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
618	3-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
619	3-([1-ベンゾイル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
620	3-[(1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)アミノ]メチルベンゾニトリル
621	3-[(1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]メチルベンゾニトリル
622	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
623	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
624	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
625	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]カル

10

20

30

40

【表 2 - 10】

Cmpd 番号	IUPAC名
	ボニルベンゾニトリル
626	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
627	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
628	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
629	3-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
630	4-([1-ベンゾイル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
631	4-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
632	4-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
633	4-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
634	4-([1-ベンゾイル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
635	4-([1-ベンゾイル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノメチル)ベンゾニトリル
636	4-([1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]アミノ)メチルベンゾニトリル
637	4-([1-ベンゾイル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ)メチルベンゾニトリル
638	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
639	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
640	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
641	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
642	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
643	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
644	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
645	4-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニルベンゾニトリル
646	エチル5-[(E)-(ピリジン-3-イルメチリデン)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート
647	N-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

10

20

30

40



【表 2 - 1 1】

Cmpd 番号	IUPAC名
648	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
649	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
650	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
651	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
652	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
653	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
654	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
655	N-ベンジル-1-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
656	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
657	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
658	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
659	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
660	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
661	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
662	N-ベンジル-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
663	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
664	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
665	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
666	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
667	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
668	N-ベンジル-1-[(3-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
669	N-ベンジル-1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
670	N-ベンジル-1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

Cmpd 番号	IUPAC名
	1H-ピラゾール-5-アミン
671	N-ベンジル-1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
672	N-ベンジル-1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-ト リアゾール-5-アミン
673	N-ベンジル-1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン
674	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-5-アミン
675	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
676	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
677	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-ト リアゾール-5-アミン
678	N-ベンジル-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン
679	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
680	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-アミン
681	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
682	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
683	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン
684	N-ベンジル-1-[(3-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン
685	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3-(フラン-2-イル)-1H- 1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
686	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-アミン
687	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
688	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリ アゾール-5-アミン
689	N-ベンジル-1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン
690	N-ベンジル-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-5-アミン
691	N-ベンジル-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)- 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
692	N-ベンジル-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール -5-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

Cmpd 番号	IUPAC名
693	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
694	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
695	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
696	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
697	N-ベンジル-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
698	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
699	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
700	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
701	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
702	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
703	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
704	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
705	N-ベンジル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
706	N-ベンジル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
707	N-ベンジル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
708	N-ベンジル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
709	N-ベンジル-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
710	N-ベンジル-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
711	N-ベンジル-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
712	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
713	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
714	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
715	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-4-イ

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

Cmpd 番号	IUPAC名
	ル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
716	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
717	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
718	N-ベンジル-1-[2-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
719	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
720	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
721	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
722	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
723	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
724	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
725	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
726	N-ベンジル-1-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
727	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
728	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
729	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
730	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン
731	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
732	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
733	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
734	N-ベンジル-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]カルボニル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン
735	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(3-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
736	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン
737	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン

10

20

30

40

【表 2 - 15】

Cmpd 番号	IUPAC名	
738	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
739	N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
740	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	10
741	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
742	N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
743	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
744	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	
745	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	20
746	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	
747	N-ベンジル-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	
748	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
749	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
750	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	30
751	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
752	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	
753	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	
754	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	
755	N-ベンジル-3-フェニル-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	40

## 【0092】

本明細書で開示する化合物には、同位体標識および放射標識された化合物を含めて、化合物のラセミ混合物、立体異性体、および混合物も含まれる。たとえば、Goding、1986、MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE、Academic Press、104頁を参照されたい。そうした異性体は、たとえば、分別結晶、キラルクロマトグラフィーなどを始めとする標準の分割技術によって単離することができる。たとえば、Elie1, E. L. および Wilen S. H.、1993、STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC

COMPOUNDS、John Wiley & Sons、ニューヨークを参照されたい。  
【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する化合物は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物、および個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として存在する場合もあり、すべての異性体形態ならびにその混合物について、本明細書に記載の化合物および方法における使用が企図される。本明細書に記載の化合物および方法における使用が企図される化合物には、合成および/または単離するのに不安定すぎるものが当業界で知られている化合物は含まれない。

【0094】

本明細書で開示する化合物は、そのような化合物を構成する原子の1つまたは複数において、不自然な割合の原子同位体を含んでいてもよい。たとえば、化合物は、たとえばトリチウム ( $^3\text{H}$ )、ヨウ素125 ( $^{125}\text{I}$ )、炭素14 ( $^{14}\text{C}$ ) などの放射性同位体で放射標識されていてもよい。本明細書で開示する化合物のすべての同位体変形形態は、放射性であろうとなかろうと、企図される範囲内に含まれる。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する化合物の代謝産物は、本明細書で開示する方法に有用である。

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書で考えられる化合物は、プロドラッグの形で提供される。用語「プロドラッグ」とは、本明細書に記載の化合物（たとえば、生物学的活性化合物）に *in vivo* で変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、たとえば、経口投与における生物学的利用能の向上による投与の容易さなどを始めとする当業界で知られている様々な理由で、有用な場合がある。プロドラッグは、医薬組成物への溶解性が生物学的活性化合物より向上していることもある。限定はしないが、プロドラッグの例は、水への溶解性が移動性に不利益である細胞膜への透過を促進するためにエステル（すなわち「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで、水への溶解性が有益である細胞内部に入れば、代謝により加水分解されて、活性存在物であるカルボン酸となる化合物である。適切なプロドラッグ誘導体を選択し、調製するための従来の手順は、たとえば、DESIGN OF PRODRUGS (H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985) に記載されており、この文献は、適切なプロドラッグ誘導体の手順および調製について述べる限定された目的で、参照により本明細書に援用される。

【0097】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で考えられる化合物は、プロドラッグエステルの形で提供される。用語「プロドラッグエステル」とは、生理学的条件下で加水分解される様々なエステル形成基、たとえば、当業界で知られている基のいずれかを付加して生成される、本明細書で開示する化合物の誘導体を指す。プロドラッグエステル基の例としては、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル、およびメトキシメチル、ならびに、(5-R-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基を含めて、当業界で知られている他のそうした基が挙げられる。プロドラッグエステル基の他の例は、たとえば、T. Higuchi および V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、第14巻、A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)、ならびに BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION、E.B. Roche 編、Pergamon Press: ニューヨーク、14~21 (1987) で見ることができる（カルボキシル基含有化合物のプロドラッグとして有用なエステルの例を示している）。上で挙げた参考文献はそれぞれ、プロドラッグエステルを生成し得るエステル形成基を開示する限定された目的で、参照により本明細書に援用される。

【0098】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチレザパーに入れると、本明細書に記載の方法に有用な本明細書に記載の化合物にゆっくりと変換させることができる。

#### 【0099】

本明細書で開示するある特定の化合物は、溶媒和していない形態で存在することもある。水和物形態を始めとする溶媒和した形態で存在することもある。一般に、溶媒和した形態は、溶媒和していない形態と同等であり、企図される化合物の範囲内に含まれる。本発明のある特定の化合物は、多数の結晶形態または非晶質形態で存在する場合がある。一般に、本明細書で考えられる化合物および方法では、すべての物理的形態が同等であり、本明細書で開示する範囲内にあるものとする。

10

#### 【0100】

##### III. 生物学的活性

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対して、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 以上、たとえば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100  $\mu\text{M}$ またはこれ以上の活性で、阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、化合物は、トロンビンに対して、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ ～ $1\text{ }\mu\text{M}$ の間、たとえば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9または1.0  $\mu\text{M}$ の活性で、阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対して、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 以下、たとえば、約1、2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90または100 nMの活性で、阻害活性を示す。ここで挙げた値のいずれかの組合せを上限および/または下限として使用する値の範囲は、たとえば、限定されるわけではないが、 $1\sim 10\text{ nM}$ 、 $10\sim 100\text{ nM}$ 、 $0.1\sim 1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\sim 10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $10\sim 100\text{ }\mu\text{M}$ 、 $100\sim 200\text{ }\mu\text{M}$ 、 $200\sim 500\text{ }\mu\text{M}$ またはさらに $500\sim 1000\text{ }\mu\text{M}$ も考えられる。いくつかの実施形態では、阻害活性は、約 $1\sim 10\text{ nM}$ 、 $10\sim 100\text{ nM}$ 、 $0.1\sim 1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\sim 10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $10\sim 100\text{ }\mu\text{M}$ 、 $100\sim 200\text{ }\mu\text{M}$ 、 $200\sim 500\text{ }\mu\text{M}$ またはさらに $500\sim 1000\text{ }\mu\text{M}$ の範囲にある。定量化の目的では、本明細書で開示する阻害化合物に関しての用語「活性」、「阻害活性」、「生物学的活性」、「トロンビン活性」などは、当業界で知られている様々な手段で定量化したものでよいと理解される。別段指摘しない限り、本明細書では、このような用語は、通例の意味の $\text{IC}_{50}$ （すなわち、最大値の半分の阻害を実現する濃度）を指す。

20

30

#### 【0101】

トロンビンに対する阻害活性は、ひいては血液凝固過程を阻害する。したがって、本明細書で開示する化合物は、血栓性障害の治療または管理において必要となる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する化合物の用量または治療有効用量は、化合物またはその（1または複数の）活性代謝産物の血漿濃度を、本明細書に記載の範囲、たとえば、約 $1\sim 10\text{ nM}$ 、 $10\sim 100\text{ nM}$ 、 $0.1\sim 1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $1\sim 10\text{ }\mu\text{M}$ 、 $10\sim 100\text{ }\mu\text{M}$ 、 $100\sim 200\text{ }\mu\text{M}$ 、 $200\sim 500\text{ }\mu\text{M}$ またはさらに $500\sim 1000\text{ }\mu\text{M}$ 、好ましくは約 $1\sim 10\text{ nM}$ 、 $10\sim 100\text{ nM}$ または $0.1\sim 1\text{ }\mu\text{M}$ の範囲内に到達させるのに十分である量となる。推測に囚われるつもりはないが、こうした化合物は、血栓性障害の治療または管理において必要となることが考えられる。

40

#### 【0102】

##### IV. 疾患の治療および予防方法

血栓症。トロンビンの所在が凝固カスケードにあり、その凝固カスケードは、血液凝固過程の進行において重要であるので、血栓性疾患が、トロンビン阻害の第一の適応症である。しかし、推測に囚われるつもりはないが、一般には凝固カスケード、詳細にはトロンピンは、他の様々な疾患状態において重要であると考えられる。

#### 【0103】

本明細書に記載の化合物、たとえば、多置換芳香族化合物は、トロンピン（活性化型血

50

液凝固第ⅠⅡ因子、EC3.4.21.5)に対して阻害作用を示すことが発見された。こうした化合物は、ひいては血液凝固過程を阻害する。

#### 【0104】

この阻害作用は、様々な血栓性障害、たとえば、限定されるわけではないが、急性冠動脈症候群などの急性血管疾患、静脈、動脈、および心原性血栓塞栓症の治療、播種性血管内凝固などの他の状況または血液凝塊血栓の存在もしくは潜在的形成を伴う他の状態の予防において有用である。本明細書に記載の方法の他の適応症としては、以下のものが挙げられる。

#### 【0105】

がん。がんの進行に静脈血栓症が伴うことは受け入れられて久しいが、各疾患がどのように関連しているかは理解されていない。VTEの治療を研究するいくつかの臨床試験から、メタ分析によって、低分子量ヘパリン(LMWH)が、がん患者の部分群において全体的な生存を向上させることが示されている。たとえば、Zacharski, L. R. および Lee, A. Y.、2008、Expert Opin Investig Drugs、17:1029~1037; Falanga, A. および Piccioli, A.、2005、Current Opinion in Pulmonary Medicine、11:403~407; Smorenburg, S. M. ら、1999、Thromb Haemost、82:1600~1604; Hettiarachchi, R. J. ら、1999、Thromb Haemost、82:947~952を参照されたい。この知見は、特にがん患者の生存を測定した後の臨床試験において実証されている。たとえば、Lee, A. Y. ら、2005、J Clin Oncol、23:2123~2129; Klerk, C. P. ら、J Clin Oncol 2005、23:2130~2135; Kakkar, A. K. ら、2004、J Clin Oncol、22:1944~1948; Altinbas, M. ら、2004、J Thromb Haemost、2:1266~1271を参照されたい。

#### 【0106】

より最近では、研究者らは、DTIの特異的な抗がん効果に注目している。たとえば、ヘパリンによって、限局型小細胞肺癌の患者の生存を有意に延長されたことが示されている。たとえば、Akl, E. A. ら、2008、J Exp Clin Cancer Res、27:4を参照されたい。他の研究者らは、ラット神経腫モデルにおいて、アルガトロパンの全身への使用によって腫瘍量が減少し、生存期間が延長されたことを見出し、アルガトロパンは、治療が難しいことで知られるがんタイプである神経腫の新規の治療薬とみなすべきであるという結論を導いている。たとえば、Hua, Y. ら、2005、Acta Neurochir、増刊2005、95:403~406; Hua, Y. ら、2005、J Thromb Haemost、3:1917~1923を参照されたい。ごく最近では、DVT適応についてFDAが最近認可したDTIであるダビガトランエテキシレート(たとえば、Hughes, B.、2010、Nat Rev Drug Discov、9:903~906を参照されたい)が、悪性乳房腫瘍の浸潤および転移の両方を抑制したことが実証されている。たとえば、DeFeo, K. ら、2010、Thrombosis Research、125(増刊2):S188~S188; DeFeo, K. ら、2010、Cancer Biol Ther、10:1001~1008を参照されたい。すなわち、ダビガトランエテキシレート治療によって、治療したマウスの腫瘍体積が、体重減少なしに4週間で50%縮小した。ダビガトランエテキシレートはまた、血液および肝臓の微小転移巣においても腫瘍細胞を50~60%減少させている。この研究者らは、ダビガトランエテキシレートは、がん患者において血栓性事象を予防することにおいてだけでなく、悪性腫瘍を治療する補助的な治療としても有益となり得ると結論付けている。

#### 【0107】

さらに、ヒルジンおよびLMWHのナドロパリンは、がん細胞接種より前に投与したとき、肺転移の件数を劇的に減少させている。たとえば、Hu, L. ら、2004、Blo

10

20

30

40

50



od、104:2746~51を参照されたい。

【0108】

新規のトロンビン阻害剤であるd-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe(p-Me)は、トロンビンによって刺激された前立腺がん細胞系PC-3の浸潤を濃度依存的にブロックすることがわかっている。たとえば、Nieman, M. T.ら、2008、J Thromb Haemost、6:837~845を参照されたい。このペптаペプチドをその飲み水から服用させたマウスでは、腫瘍成長速度の減速が認められた。このマウスは、治療していないマウスと比べて、腫瘍サイズの増殖速度の減速および全体的な腫瘍重量の減少も示した。治療した腫瘍の顕微鏡調査では、大きな血管の数の減少が見られ、したがって、ペптаペプチドが腫瘍血管形成を妨害したと結論付けられている。Nieman, M. T.ら、Thromb Haemost、104:1044~8。

10

【0109】

これらおよび関連した研究を考慮すると、抗凝血薬は、腫瘍転移、すなわち、血管形成、がん細胞の接着、遊走、および浸潤過程に影響を及ぼすことが示唆される。たとえば、Van Noorden, C. J.ら、2010、Thromb Res、125 増刊2:S77~79を参照されたい。

【0110】

線維症。いくつかの研究では、線維性障害における抗凝血薬療法の有用性が示されている。たとえば、CC1<sub>4</sub>で誘発した慢性肝傷害のラットモデルでは、DTIのSSR182289によって、7週間の投与後に肝線維形成が有意に減少した(参照24)。LMWHのナドロパリン(参照25)、チンザパリン(参照25)、エノキサパリン(参照26)、およびダルテパリンナトリウム(参照27)を使用する他の研究でも、同様の観察がなされた。たとえば、Duplantier, J. G.ら、2004、Gut、53:1682~1687; Abdel-Salam, O. M.ら、2005、Pharmacol Res、51:59~67; Assy, N.ら、2007、Dig Dis Sci、52:1187~1193; Abe, W.ら、2007、J Hepatol、46:286~294を参照されたい。

20

【0111】

別の例では、DTIのメラガトランによって、大型白ブタの腎臓移植モデルにおける虚血再灌流傷害が大幅に軽減された。これにより、3か月時点の腎臓移植片生着率が著しく向上した。たとえば、Favreau, F.ら、2010、Am J Transplant、10:30~39を参照されたい。

30

【0112】

最近の研究では、ブレオマイシンで誘発した肺線維症マウスモデルにおいて、ダビガトランエテキシレート治療が、コラーゲンおよび結合組織成長因子の産生を始めとする、肺線維芽細胞における重要な前線維性事象を減少させたことが示されている。たとえば、Silver, R. M.ら、2010、Am J Respir Crit Care Med、181:A6780; Bogatkevich, G. S.ら、2009、Arthritis Rheum、60:3455~3464を参照されたい。

40

【0113】

実験に基づく上記証拠により、トロンビンと線維症の密接な関係が指摘され(参照31)、トロンビン阻害剤を使用する線維症の新規な治療機会が示唆される(参照32~34)。たとえば、Calvaruso, V.ら、2008、Gut、57:1722~1727; Chambers, R. C.ら、2008、Br J Pharmacol、153 増刊1:S367~378; Chambers, R. C.およびLaurent, G. J.ら、2002、Biochem Soc Trans、30:194~200; Howell, D. C.ら、2001、Am J Pathol、159:1383~1395を参照されたい。

【0114】

アルツハイマー病。ごく最近の実験では、アルツハイマー病患者の脳内皮細胞のトロン

50

ピンレベルは、より高いことが確認されている。「正常な」トロンピンレベルは、調節性のCNS機能と結び付けられるので、脳におけるトロンピンの蓄積は毒性である。アルツハイマー病の脳では、神経系のトロンピン阻害因子であるプロテアーゼネキシン1 (PN-1) が、PN-1 mRNAレベルは変化していないにもかかわらず、有意に減少していることもわかっている。これらの観察によって、一部の研究者らは、CNS内在トロンピンを減少させることが、アルツハイマー病 (AD) 治療において有用となることがわかるであろうと示唆するに至っている。たとえば、Vaughan, P. J. ら、1994、Brain Res、668:160~170; Yin, X. ら、2010、Am J Pathol、176:1600~1606; Akiyama, H. ら、1992、Neurosci Lett、146:152~154を参照されたい。

10

#### 【0115】

多発性硬化症。研究者らは、多発性硬化症 (MS) の動物モデルにおけるヒルジン治療が、疾患重症度の劇的な改善を示したことを見出した (参照38)。たとえば、Han, M. H. ら、2008、Nature、451:1076~1081を参照されたい。ヘパリン (参考39) (DTI) および別の凝固阻害剤であるデルマタン硫酸 (参照40) で治療した後にも、同様の結果が得られた。たとえば、Chelmicka-Szorc, E. および Arnason, B. G.、1972、Arch Neurol、27:153~158; Inaba, Y. ら、1999、Cell Immunol、198:96~102を参照されたい。他の証拠は、自然発生するアンチトロンピンIIIが、内毒血症などの疾患や他の敗血症関連状態において抗炎症効果を有することを示している。たとえば、Wiedermann, C. J. および Romisch, J.、2002、Acta Med Austriaca、29:89~92を参照されたい。自然発生するトロンピン阻害因子は、おそらく本来の位置で合成され、CNS炎症において保護的な役割を有する。したがって、治療的なトロンピン阻害は、潜在的なMS治療として提案されている。たとえば、Luo, W. ら、2009、出典: THROMBIN, Maragoudakis, M. E.、Tsopanoglou, N. E. 編、Springer New York: 2009、133~159頁を参照されたい。

20

#### 【0116】

疼痛。坐骨神経の部分的な病変を有するラット疼痛モデルでは、くも膜下腔内のヒルジンによって、7日間神経因性疼痛の発症が予防され、疼痛反応が抑制された。研究者らは、傷害の後、神経因性疼痛がトロンピン生成によって媒介され、そのトロンピンは、脊髄においてPAR-1受容体を活性化したことを見出した。ヒルジンは、トロンピン生成を阻害し、最終的に疼痛寛解をもたらした (参照43、44)。たとえば、Garcia, P. S. ら、2010、Thromb Haemost、103:1145~1151; Narita, M. ら、2005、J Neurosci、25:10000~10009を参照されたい。研究者らは、トロンピンおよびPARが、単に凝固カスケードの一部としてだけでなく、炎症、痛覚、および神経発生にも関与しているという仮説を立てている。末踏の薬理学に踏み込むDTIの開発は、その短所が文書で十分に証明されているオピオイドおよびNSAIDとは異なる疼痛治療薬をもたらすであろう。たとえば、Garcia 2010、同書を参照されたい。

30

40

#### 【0117】

したがって、別の態様では、その必要のある対象において疾患または障害を治療する方法が提供される。その方法は、本明細書で開示するような式 (Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IV) もしくは (V) のいずれかの化合物、表A、BもしくはCのいずれかに記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグまたはその医薬組成物を、その必要のある対象に、疾患または障害の治療に有効な量で投与することを含む。用語「治療有効量」、「治療に有効な量」、「予防に有効な量」などは、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が求めている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出す、薬物または医薬 (たとえば、本明細書で開示する化合物または医薬組成物) の量を指す。

50

## 【 0 1 1 8 】

本明細書で開示する方法に有用な化合物として、式 ( I a )、( I b )、( I I a )、( I I b )、( I I I a )、( I I I b )、( I V ) および ( V ) について述べた化合物、ならびに上記表 A および表 B に記載の化合物が挙げられる。加えて、本明細書で開示する方法に有用な化合物には、以下の表 C に記載の化合物も含まれる。表 C では、化合物がトロンビンのプロテアーゼ活性を阻害するか、表 A について記載したとおりに検定した。

## 【 0 1 1 9 】

【表 3 - 1】

表C.

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンビ ン活性
1	3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
2	3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
3	3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
8	1-(5-[(3-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	b
25	3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
31	メチル5-[(2-クロロベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
305	1-(5-[(2-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	c
306	1-(5-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	a
307	1-(5-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エタン-1-オン	a
308	1-(5-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	a
309	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	a
310	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	a
311	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシエタン-1-オン	c
312	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	a
313	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	a
314	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	a
315	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン	a
316	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-1-オン	a
317	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エタン-1-オン	a
318	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	a

10

20

30

40

【表 3 - 2】

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンビ ン活性
319	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	a
320	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	a
321	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン	b
322	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-1-オン	a
323	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタン-1-オン	b
324	1-(5-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	b
325	1-(5-[(4-メチルフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタン-1-オン	a
326	1-(ベンゼンスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
327	1-(ベンゼンスルホニル)-3-(ピリジン-3-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
328	1-(ベンゼンスルホニル)-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
329	1-(エタンスルホニル)-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
330	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(フラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)-1H-1,2,4-トリアゾール	a
331	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(フラン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	a
332	1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	a
333	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	b
334	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
335	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	a
336	1-[(4-クロロベンゼン)スルホニル]-3-(ピリジン-3-イル)-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
337	1-[(4-クロロベンゼン)スルホニル]-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	c
338	1-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	a
339	1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-	b

10

20

30

40

【表 3 - 3】

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンビ ン活性
	1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	
340	1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
341	1-[3-(フラン-2-イル)-5-(メチルスルファニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	c
342	1-[3-(ピリジン-3-イル)-5-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1-オン	a
343	1-[3-(ピリジン-3-イル)-5-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]エタン-1-オン	a
344	1-[3-(ピリジン-3-イル)-5-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	a
345	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	c
346	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン	a
347	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン	a
348	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	a
349	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン	a
350	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン	a
351	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	a
352	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	a
353	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン	a
354	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン	c
355	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	b
356	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
357	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
358	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
359	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
360	1-メタンサルホニル-3-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
361	1-5-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-2-メチルプロパン-1-オン	a

10

20

30

40

【表 3 - 4】

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンピン 活性
362	1-5-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルブタン-1-オン	a
363	1-5-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルエタン-1-オン	a
364	1-5-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルプロパン-1-オン	b
365	2-フルオロ-N-[5-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ベンズアミド	c
366	2-メチル-1-(5-[(4-メチルフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	a
367	3-(フラン-2-イル)-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-5-(メチルスルファニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール	a
368	3-(フラン-2-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
369	3-(フラン-2-イル)-1-メタンスルホニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
370	3-(フラン-2-イル)-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
371	3-(フラン-2-イル)-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
372	3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
373	3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
374	3-メチル-1-(5-[(4-メチルフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-1-オン	a
375	3-メチル-1-[3-(ピリジン-3-イル)-5-[(チオフェン-2-イルメチル)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1-オン	a
376	エチル5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート	c
377	メチル3-[(2, 4-ジクロロベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキシレート	c
378	メチル5-(2, 2-ジメチルプロパンアミド)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
379	メチル5-(2-メチルフラン-3-アミド)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
380	メチル5-[(2-メチルベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
381	メチル5-[(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
382	メチル5-[(3-メチルベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
383	メチル5-[(4-プロモベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c

10

20

30

40

【表 3 - 5】

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンビ ン活性
384	メチル5-[(4-クロロベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
385	メチル5-[(4-フルオロベンゼン)アミド]-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	b
386	メチル5-[(4-tert-ブチルベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	b
387	メチル5-[(ピリジン-3-イルメチリデン)アミノ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
388	メチル5-[3-(4-メチルフェニル)プロパンアミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
389	メチル5-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	c
390	N-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド	c
391	N-(2-クロロフェニル)-3-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド	c
392	N-(4-ブromoフェニル)-3-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド	c
393	N-(4-エトキシフェニル)-3-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド	c
394	N-(フラン-2-イルメチル)-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
395	N-(フラン-2-イルメチル)-1-メタンスルホニル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
396	N-(フラン-2-イルメチル)-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
397	N-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(フラン-2-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	b
398	N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
399	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
400	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
401	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
402	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
403	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
404	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミ	b

10

20

30

40



【表 3 - 6】

Cmpd 番号	IUPAC名	トロンビ ン活性
	ン	
405	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	c
406	N-[5-(ベンジルアミノ)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]アセトアミド	c
407	N-[5-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ベンズアミド	c
408	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
409	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	a
410	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	A
411	N-ベンジル-1-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	A
412	N-ベンジル-3-(チオフェン-2-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	C

10

20

## 【0120】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、血栓性の疾患または障害である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、急性冠動脈症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症または心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、急性冠動脈症候群である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、静脈血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、動脈血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、心原性血栓塞栓症である。

30

## 【0121】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛またはがんである。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、多発性硬化症である。

## 【0122】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、線維症である。線維症が企図されるいくつかの実施形態では、方法は、慢性肝傷害の治療を対象とする。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、虚血再灌流傷害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肺線維症である。

40

## 【0123】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疼痛は、神経因性疼痛である。

## 【0124】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、限局型小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫である。いくつかの実施形態では、がんは、悪性乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、微小転移巣である。いくつかの実施形態では、微小転移巣は、血液または肝臓のものである。いくつかの実施形態では、がんは、肺転移である。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。

50

## 【 0 1 2 5 】

別の態様では、対象において疾患または障害を予防する方法が提供される。その方法は、その必要のある対象に、本明細書で開示するような式 ( I a )、( I b )、( I I a )、( I I b )、( I I I a )、( I I I b )、( I V ) もしくは ( V ) のいずれかの化合物、本明細書において表 A、B もしくは C のいずれかに記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグまたはその医薬組成物を、疾患または障害の予防に有効な量で投与することを含む。

## 【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、血栓性障害である。いくつかの実施形態では、血栓性障害は、急性冠動脈症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症または心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、血栓性の疾患または障害は、播種性血管内凝固である。いくつかの実施形態では、血栓性障害は、血液凝塊血栓の存在もしくは潜在的形成を伴うものである。

10

## 【 0 1 2 7 】

この態様に加えて、いくつかの実施形態では、疾患または障害は、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛またはがんである。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、線維症である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。

20

## 【 0 1 2 8 】

## V . アッセイ

本明細書に記載の化合物は、当業界で知られており、本明細書に記載する様々な方法によって、生物学的活性、たとえば、様々なタンパク質、たとえばトロンビンのプロテアーゼ活性を阻害するか検定することができる。たとえば、そのようなタンパク質、たとえばトロンビンのプロテアーゼ活性は、色素産生基質、たとえば、加水分解されると p - ニトロアニリドを遊離させ、それによって、分光光度的に測定することのできる色の変化を生じる p - ニトロアニリドペプチド基質を使用してモニターすることができる。たとえば、L o t t e n b e r g , R , ら、1983、B i o c h e m i c a l a n d B i o p h y s i c a l A c t a、752:539~557を参照されたい。したがって、色の変化を、分光光度計によって、たとえば405nmでモニターすると、酵素のタンパク質分解活性に正比例するシグナルを得ることができる。

30

## 【 0 1 2 9 】

本明細書 (たとえば、表 A) で報告するトロンビン活性は、以下のとおりに取得した。ヒトトロンビンは、H a e m a t o l o g i c T e c h n o l o g i e s I n c . から入手した。色素産生基質 S - 2238 は、D i a P h a r m a から入手した。トロンビンは、0.05MのT r i s (pH7.4)、0.015MのN a C l、および0.01%のP E G - 8000を含有する緩衝液中で検定した。使用した酵素の最終濃度は、3nMのトロンビンとした。使用した基質の最終濃度は、トロンビンについては125μMのS - 2238とした。すべてのアッセイを96ウェルマイクロタイタープレートにおいて室温 (R T) で実施した。酵素および阻害剤を10分間プレインキュベートし、次いで基質を加え、S p e c t r a M a x P l u s 分光光度計 (M o l e c u l a r D e v i c e s) において405nmで読み取った。阻害剤 I C<sub>50</sub> 値は、試験化合物を緩衝溶液中の10段階の3倍段階希釈物として加えて、当業界で知られているとおりに求めた。基質を加えた後10分の時点でプレートを読み取った。阻害パーセント (%) を化合物濃度に対してプロットし、データを制限付き4パラメータシグモイド曲線に当てはめることにより、当業界で知られているとおりに I C<sub>50</sub> を算出した。

40

## 【 0 1 3 0 】

## V I . 医薬組成物

別の態様では、本明細書で開示する化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組

50

成物が提供される。化合物は、本明細書で開示するような式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、(I I I b)、(I V) もしくは (V) のいずれかの化合物、本明細書において表 A、B もしくは C のいずれかに記載するような化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書において表 A に記載するものである。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書において表 B に記載するものである。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書において表 C に記載するものである。

#### 【0131】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物上に見られる特定の置換分に応じて、相対的に非毒性の酸または塩基と共に調製される、活性化合物の塩を包含するものとする。本明細書で開示する化合物が相対的に酸性の官能基を含んでいるとき、そのような化合物の中性の形態を、未希釈または適切な不活性溶媒中の十分な量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩または同様の塩が挙げられる。本明細書で開示する化合物が相対的に塩基性の官能基を含んでいるとき、そのような化合物の中性の形態を、未希釈または適切な不活性溶媒中の十分な量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸から導かれる塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような相対的に非毒性の有機酸から導かれる塩が挙げられる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸やガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（たとえば、B e r g e r、*「Pharmaceutical Salts」*、*Journal of Pharmaceutical Science*、1977、66、1～19を参照されたい）。本明細書で開示するある種の特定の化合物は、塩基性と酸性の両方の官能基を含んでおり、化合物が塩基または酸のどちらの付加塩に変換されるのも可能になっている。

#### 【0132】

本明細書で開示する化合物は、薬学的に許容される酸との塩など、塩として存在してもよい。したがって、本明細書で考えられる化合物には、そうした塩が含まれる。そのような塩の例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（たとえば、(+) - 酒石酸塩、(-) - 酒石酸塩またはラセミ混合物を含めたその混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に知られている方法によって調製することができる。

#### 【0133】

塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を従来通りに単離することにより、化合物の中性形態を再生することが好ましい。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解性などのいくつかの物理的性質が、種々の塩形態とは異なる。

#### 【0134】

構造中に塩基性または酸性の基が存在する、上記化合物の薬学的に許容される塩も、本明細書で考えられる化合物の範囲内に含まれる。- N H S O<sub>3</sub> H、- C O O H、- P ( O ) ( O H )<sub>2</sub> などの酸性置換分が存在するとき、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩などを生成して、剤形として使用することができる。アミノもしくは塩基性ヘテロアリアルラジカルまたはピリジルなどの塩基性基と、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、パルモ酸塩 ( p a l m o a t e )、メタンスルホン酸塩、p - トルエン sulfonic acid などの酸性塩は、剤形として使用することができる。

#### 【0135】

また、 $R-COOH$ が存在する実施形態では、薬学的に許容されるエステル、たとえば、メチル、エチル、*tert*-ブチル、ピバロイルオキシメチルエステルなど、および当業界で溶解性または加水分解特性を変更することが知られているエステルを用いて、持続放出製剤またはプロドラッグ製剤として使用することができる。

#### 【0136】

##### A. 製剤

本明細書で開示する化合物は、広範な種類の経口、非経口、および局所剤形にして調製し、投与することができる。すなわち、化合物は、注射によって（たとえば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内に）投与することができる。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、たとえば鼻腔内に投与することもできる。加えて、本明細書で開示する化合物は、経皮的に投与することもできる。本明細書で開示する化合物の投与に、複数の投与経路（たとえば、筋肉内、経口、経皮）を使用してよいことも構想される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する化合物は、錠剤、水性もしくは油性の懸濁剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤として経口投与することができる。経口的に使用する組成物は、医薬として洗練され、口当たりのよい調製物を製造するために、甘味剤、香味剤、着色剤、および保存剤の群から選択される1種または複数の薬類を含有してよい。したがって、薬学的に許容される担体または添加剤と、本明細書で開示する1種または複数の化合物とを含む医薬組成物も提供される。

#### 【0137】

いくつかの実施形態では、錠剤は、錠剤の製造に適する薬学的に許容される非毒性の添加剤を混加した作用成分を含有する。こうした添加剤は、たとえば、（1）不活性賦形剤、たとえば、炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、リン酸ナトリウム、（2）造粒および崩壊剤、たとえば、トウモロコシデンプン、アルギン酸、（3）結合剤、たとえば、デンプン、ゼラチン、アカシア、および（4）滑沢剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクでよい。これら錠剤は、コーティングされていなくてもよいしまたは知られている技術によってコーティングして、消化管での崩壊および吸収を遅らせ、それによってより長い期間にわたり持続作用を提供することもできる。たとえば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。コーティングは、米国特許第 号に記載の技術を使用して実施することもできる。

#### 【0138】

本明細書で開示する化合物からの医薬組成物の調製では、薬学的に許容される担体は、固体または液体のどちらでもよい。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒剤が挙げられる。固体担体は、賦形剤、香味剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化材料として働くこともある、1種または複数の物質でよい。

#### 【0139】

遊離化合物または薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物もしくは塩の形の、本明細書で開示する化合物は、*in vivo*適用については、注射によってまたは時間をかけた段階的な灌流によって、非経口的に投与することができる。投与は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、腔内（*intracavity*）または経皮投与でよい。*in vitro*研究については、化合物を、生物学的に許容される適切な緩衝剤に加えまたは溶解させ、細胞または組織に加えることができる。

#### 【0140】

散剤では、担体は、微粉化された活性成分との混合物中の微粉化された固体である。錠剤では、活性成分を、必要な結合特性を有する担体と適切な割合で混合し、所望の形状および大きさに圧縮する。

#### 【0141】

散剤および錠剤は、5%～70%の活性化合物を含有することが好ましい。適切な担体

は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂などである。用語「調製物」は、活性成分が、担体によって、他の担体と一緒にまたは他の担体なしで囲まれている、すなわち担体と関連しているカプセル剤を提供する、担体としてのカプセル化材料を用いた、活性化化合物の製剤を包含するものである。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤も含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、およびロゼンジ剤は、経口投与に適する固体剤形として使用することができる。

#### 【0142】

坐剤を調製するには、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ろうまたはカカオ脂をまず融解させ、活性成分を、攪拌するなどして、それに均質に分散させる。次いで、融解した均質な混合物を好都合な大きさの型に注ぎ、冷まし、それによって凝固させる。

#### 【0143】

液体形態調製物としては、溶液剤、懸濁剤、および乳剤、たとえば、水溶液または水/プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射については、液体調製物を、ポリエチレングリコール水溶液の溶液にして製剤化することができる。

#### 【0144】

非経口適用が求められまたは所望されるとき、本明細書で開示する化合物に特に適する混加物は、注射用滅菌溶液剤、好ましくは油性または水性の溶液剤、ならびに坐剤を含めて、懸濁剤、乳剤または埋込剤である。詳細には、非経口投与用の担体として、デキストロース水溶液、食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ラッカセイ油、ゴマ油、ポリオキシエチレン-ブロックポリマーなどが挙げられる。アンプル剤は、好都合な単位剤形である。本明細書で開示する化合物は、リボソームに組み込むこともできまたは経皮的なポンプまたはパッチによって投与することもできる。本明細書で開示する医薬組成物および方法において使用するのに適する医薬混加物としては、たとえば、PHARMACEUTICAL SCIENCES (第17版、MacK Pub. Co.、ペンシルヴェニア州イーストン) およびWO96/05309に記載のものが挙げられ、これら文献両方の教示を参照により本明細書に援用する。

#### 【0145】

いくつかの実施形態では、非経口投与用の調製物として、水性または非水性の滅菌溶液剤、懸濁剤、および乳剤が挙げられる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。水性担体としては、食塩水および緩衝剤処理した媒質を含めて、水、アルコール/水溶液、乳濁液または懸濁液が挙げられる。非経口媒体としては、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースと塩化ナトリウム；体液および栄養素補液、電解質補液（リンゲルデキストロースをベースとしたものなど）を含む乳酸加リンゲル静脈内媒体などが挙げられる。保存剤および他の添加物、たとえば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、成長因子、不活性ガスなども存在してよい。

#### 【0146】

経口での使用に適する水溶液は、活性成分を水に溶解させ、適切な着色剤、香味剤、安定剤、および増粘剤を所望のとおりに加えることにより調製できる。経口での使用に適する水性懸濁液は、微粉化された活性成分を、天然または合成のガム質、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの粘稠な材料、およびよく知られた他の懸濁化剤と共に、水に分散させることにより作製できる。

#### 【0147】

使用前に簡単に経口投与用の液体形態調製物に変換するためのものである、固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態として、溶液剤、懸濁剤、および乳剤が挙げられる。こうした調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してよい。

#### 【0148】

10

20

30

40

50

医薬調製物は、単位剤形にすることが好ましい。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量にさらに分けられる。単位剤形は、包装された調製物、個別の量の調製物を収容する包装品、たとえば、小包装の錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプルに入った粉末でよい。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシエ剤もしくはロゼンジ剤それ自体でもよくまたは適切な数量のこれらいずれかを包装形態にしたものでもよい。

#### 【0149】

単位用量調製物中の活性成分の量は、その特定の用途および活性成分の効力に応じて、 $0.1\text{ mg} \sim 10000\text{ mg}$ 、より典型的な場合では $1.0\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ 、最も典型的な場合では $10\text{ mg} \sim 500\text{ mg}$ と様々でよくまたは調整することができる。組成物は、所望であれば、適合性のある他の治療薬も含有してよい。

10

#### 【0150】

いくつかの化合物は、水への溶解性に限度がある場合もあり、したがって組成物中に界面活性剤または適切な他の共溶媒が必要となることもある。そのような共溶媒として、ポリソルベート20、60および80；Pluronic F-68、F-84、およびP-103；シクロデキストリン、ならびにポリオキシル35ヒマシ油が挙げられる。このような共溶媒は通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いる。

#### 【0151】

単純な水溶液より高い粘性は、製剤を分注する際の変動性を低下させ、製剤の懸濁液もしくは乳濁液の成分の物理的な分離を減らし、かつ/または別な形で製剤を改良するのに望ましい場合がある。そのような粘性強化剤としては、たとえば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸およびその塩、ヒアルロン酸およびその塩、ならびに前述のものの組合せが挙げられる。このような薬類は通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いる。

20

#### 【0152】

本明細書で開示する組成物は、持続放出および/または快適さを提供するための成分をさらに含んでもよい。そのような成分としては、高分子量のアニオン性ムコ模倣ポリマー、ゲル化多糖、および微粉化された薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号、および第4,861,760号でより詳細に論述されている。これら特許の内容全体を、すべての目的で参照により本明細書にことごとく援用する。

30

#### 【0153】

本明細書により、創傷治癒を改善し、組織修復を仲介する方法が提供される（限定されるわけではないが、末梢および冠状血管疾患の治療を含める）。こうした方法によれば、創傷を有しまたは組織修復の必要のある対象は、遊離化合物または薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物もしくは塩の形の明細書で開示する化合物によって、創傷もしくは損傷組織の部位で治療されまたは全身的に治療される。

#### 【0154】

40

一般に、用語「治療する」、「治療」などは、本明細書では、対象、組織または細胞に影響を及ぼして、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得ることを意味するのに使用する。効果は、疾患もしくは障害またはその徴候もしくは症状を完全または部分的に予防することに関して、予防的なものでもよく、かつ/または障害および/もしくはそれに起因する有害作用の部分的もしくは完全な治癒に関して、治療的なものでもよい。「治療する」は、本明細書では、脊椎動物、哺乳動物、特にヒトにおける疾患または障害のいかなる治療または予防もカバーし、（a）疾患または障害の素因があるかもしれないが、それに罹患しているとまだ診断されていない対象において、疾患または障害が発生するのを予防すること、（b）疾患または障害を抑制する、すなわちその発症を阻止することまたは（c）疾患または障害を軽減しまたは寛解させる、すなわち、疾患または障害を後退

50

させることを包含する。

【0155】

血栓症を始めとする疾患および障害を寛解させるのに有用な種々の医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、血栓性障害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、急性冠動脈症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症または心原性血栓塞栓症である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、線維症である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、疼痛である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。一実施形態による医薬組成物は、遊離化合物または薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物もしくは塩の形の、本明細書で開示する化合物を、単独または対象への投与に適する他の医薬と一緒にいずれかで、担体、添加剤、および添加物もしくは補助剤を使用して製剤化することにより調製される。頻繁に使用される担体または補助剤として、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロースおよびその誘導体、動物性および植物性の油、ポリエチレングリコール、ならびに溶媒、たとえば、滅菌水、アルコール、グリセロール、および多価アルコールが挙げられる。静脈内媒体としては、体液および栄養素補液が挙げられる。

10

【0156】

保存剤としては、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、および不活性ガスが挙げられる。薬学的に許容される他の担体として、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第15版、イーストン：Mack Publishing Co.、1405～1412、1461～1487(1975)、および国民医薬品集XIV、第14版、ワシントン：アメリカ薬学会(1975)に記載されているように、水溶液；塩、保存剤、緩衝剤などを始めとする非毒性の添加剤が挙げられ、これら文献の内容は、参照により本明細書に援用される。医薬組成物の種々の成分のpHおよび正確な濃度は、当業界の型どおりの技術に従って調整される。たとえば、GoodmanおよびGilman(共編)、1990、THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS(第7版)を参照されたい。

20

【0157】

医薬組成物は、用量単位にして調製し、投与することが好ましい。固体の用量単位は、錠剤、カプセル剤、および坐剤である。対象を治療するには、化合物の活性、投与方式、疾患または障害の性質および重症度、対象の年齢および体重に応じて、異なる日用量を使用することができる。

30

【0158】

しかし、ある特定の状況では、より多いまたは少ない日用量が適切な場合がある。日用量の投与は、個々の用量単位、でなければいくつかのより少ない用量単位の形での単回投与、また細分された用量の、特定の間隔をおいた複数回投与のどちらによって行ってもよい。

【0159】

本明細書で考えられる医薬組成物は、治療有効用量で局所的または全身的に投与することができる。この使用に有効な量は、当然、疾患または障害の重症度ならびに対象の体重および全身状態に応じて決まる。通常、in vitroで使用する投与量は、医薬組成物の生体位での投与に有用な量の指標として役立つことがあり、また動物モデルを使用して、特定の障害の治療に有効な投与量を決定することもできる。

40

【0160】

たとえば、Langer、1990、Science、249：1527；GoodmanおよびGilman(共編)の、1990、同書において、様々な考察が記載されており、これら文献をそれぞれ、すべての目的で参照により本明細書に援用する。活性医薬の非経口投与用の投与量は、非経口投与量を適切な換算係数で乗じることにより、経口投

50

与用の対応する投与量に変換することができる。一般適用例については、 $\text{mg}/\text{m}^2$  単位の非経口投与量  $\times 1.8 =$  ミリグラム (「mg」) 単位の対応する経口投与量である。腫瘍学適用例については、 $\text{mg}/\text{m}^2$  単位の非経口投与量  $\times 1.6 = \text{mg}$  単位の対応する経口投与量である。平均的な成人は、体重が約  $70 \text{ kg}$  である。たとえば、Miller - Keane、1992、ENCYCLOPEDIA & DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING & ALLIED HEALTH、第5版 (W. B. Saunders Co.)、1708頁および1651頁を参照されたい。

#### 【0161】

経口的使用のための、本明細書で開示する化合物を投与することのできる方法は、たとえば、活性成分が不活性固体賦形剤と混合されている硬ゼラチンカプセルまたは活性成分が、Tween - 20を含有するPEG 400などの共溶媒混合物と混合されている軟ゼラチンカプセルでのものとなる。本明細書で開示する化合物は、注射可能な水性または油脂性の滅菌溶液または懸濁液の形で投与することもできる。化合物は、静脈内にまたはたとえば3 ~ 12時間毎に投与される  $0.1 \text{ ug} \sim 20 \text{ mg/kg}$  の経口用量として、一般に投与することができる。

10

#### 【0162】

経口的使用のための製剤は、活性成分が、不活性固体賦形剤、たとえば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルの形態にすることができる。製剤は、活性成分が、水またはラッカセイ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などの油媒質と混合されている軟ゼラチンカプセルの形態にすることもできる。

20

#### 【0163】

水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造に適する添加剤が混加された活性材料を含有する。そのような添加剤は、(1) 懸濁化剤、たとえば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム、(2) 分散または湿潤剤でよく、分散または湿潤剤は、(a) レシチンなどの自然に存在するホスファチド、(b) アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンステアレート、(c) エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、たとえば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、(d) エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから導かれる部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートまたは(e) エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物から導かれる部分エステルとの縮合生成物、たとえば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでよい。

30

#### 【0164】

医薬組成物は、注射可能な水性または油脂性の滅菌懸濁液の形態にすることができる。この懸濁液は、上で挙げている適切な分散または湿潤剤、および懸濁化剤を使用し、知られている方法に従って製剤化することができる。注射可能な滅菌調製物は、たとえば、1, 3 - ブタンジオール溶液としての非経口的に許容される非毒性の賦形剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液または懸濁液でもよい。用いることのできる許容される媒体および溶媒の中でも、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌固定油を溶媒または懸濁媒として用いるのも好都合である。この目的では、合成のモノもしくはジグリセリドを始めとする任意の無刺激固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製で使用するすることができる。

40

#### 【0165】

本明細書で開示する化合物は、薬物を直腸投与するための坐剤の形態で投与することもできる。こうした組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で融解して薬物を放出する非刺激性の適切な添加剤と混合することにより調製できる。そのような材料として、カカオ脂およびポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0166】

50



本明細書で開示する化合物は、本明細書で開示する方法で使用する時、小単層ベシクル、大単層ベシクル、多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミン、ホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から生成することができる。

【0167】

局所的な使用については、本明細書で開示する化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁剤などが用いられる。

【0168】

加えて、本明細書で開示する化合物のいくつかは、水または一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することがある。そのような溶媒和物は、本明細書で考えられる方法の範囲内に含まれる。

【0169】

B. 有効投与量

本明細書で提供する医薬組成物として、活性成分が、治療有効量、すなわち、その目指す目的を実現するのに有効な量で含まれている組成物が挙げられる。特定の適用例に有効な実際の量は、特に、治療対象となる状態に応じて決まる。たとえば、血栓症を治療する方法において投与するとき、そのような組成物は、所望の結果（たとえば、血栓症の程度を軽減すること）を実現するのに有効な量の活性成分を含有する。

【0170】

化合物の投与量および投与頻度（1回量または複数回量）は、投与経路；レシピエントの大きさ、年齢、性別、健康、体重、体型指数、および食生活；治療する疾患（たとえば、トロンビンの阻害に反応を示す疾患）の性質および症状の程度；他の疾患または他の健康関連の問題の存在；併用治療の種類；ならびに任意の疾患または治療レジメンからくる合併症を含めて、様々な要素に応じて様々となり得る。他の治療レジメンまたは治療薬を、本明細書で開示する方法および化合物と共に使用することもできる。

【0171】

本明細書に記載のいずれの化合物についても、治療有効量は、当業界で知られている様々な技術、たとえば、トロンビン阻害の生化学的特徴付け、細胞培養アッセイなどから、最初に決定することができる。目標濃度は、たとえば、記載する方法を使用して測定される、トロンビン酵素活性を低下させることのできる（1または複数の）活性化合物の濃度となる。

【0172】

ヒトにおける使用についての治療有効量は、動物モデルから求めることもできる。たとえば、動物において有効であることがわかっている濃度が実現されるように、ヒトの用量を策定することができる。ヒトにおける投与量は、トロンビン阻害をモニターし、上述のように投与量を上向きまたは下向きに加減することにより、調整することができる。

【0173】

投与量は、患者の要件および用いる化合物に応じて様々となり得る。患者に投与される用量は、本明細書で開示する方法においては、患者において徐々に有益な治療反応をもたらすのに十分なものとすべきである。用量の規模はまた、いずれかの有害な副作用の存在、性質、および程度によって決定される。一般に、治療は、化合物の適量より少ない、少なめの投与量で開始される。その後、その状況下での最適な効果が得られるまで、投与量を少しずつ増やす。本明細書で開示する方法のいくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.001% ~ 10% w/v である。いくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.1% ~ 5% w/v である。

【0174】

投与量および投与間隔は、投与される化合物のレベルが、治療がなされる特定の臨床適応症に有効になるように、個々に調整することができる。これにより、治療レジメンは、個体の疾患状態の重症度に見合ったものとなる。

【0175】

実質的な毒性を引き起こさず、しかも特定の患者が示す臨床症状の治療に全面的に有効である、予防的または治療的な有効な治療レジメンは、本明細書で示す教示を利用しながら計画することができる。こうして計画を立てる際には、化合物の効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の有無および重症度、好ましい投与方式、選択した薬剤の毒性プロフィールなどの要素を考慮することにより、活性化合物を慎重に選択することが求められるべきである。

#### 【0176】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で開示する化合物の投与量レベルは、本方法で使用する時、たとえば、体重1キログラムあたり約0.1mg～約1mg、約1mg～約10mg、約0.5mg～約20mg程度であり、平均的な成人は、体重70キログラムであり、好ましい投与量範囲は、体重1キログラムあたり1日約0.1mg～約20mgの間（患者1人あたり1日約0.7mg～約1.4gm）である。担体材料と組み合わせられて単一投与量を提供することのできる、本明細書で開示する化合物の量は、治療対象であるホストおよび特定の投与方式に応じて様々となる。たとえば、ヒトへの経口投与を目的とする製剤は、本明細書で開示する化合物約5ug～1gを、組成物全体の約5～95パーセントと様々でよい適切かつ好都合な量の担体材料と共に含有してよい。投与量単位形態は、一般に、約0.1mg～500mgの間の本明細書で開示する化合物を含有する。

#### 【0177】

しかし、個々の患者のため特定の用量レベルは、用いる個別の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食生活、投与時期、投与経路、排泄速度、薬物の組合せ、および治療がなされている特定の疾患の重症度を始めとする様々な要素に応じて決まると理解されよう。

#### 【0178】

#### C. 毒性

特定の化合物の毒性と治療効果の比は、その治療指数であり、LD<sub>50</sub>（集団の50%において致死的な化合物の量）とED<sub>50</sub>（集団の50%において有効な化合物の量）の比として示すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。in vitro アッセイ、細胞培養アッセイ、および/または動物研究から得た治療指数データは、ヒトにおいて使用する投与量の範囲を策定する際に使用することができる。そのような化合物の投与量は、毒性をほとんどまたは全く伴わない、ED<sub>50</sub>が算入された血漿濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、用いる剤形および利用する投与経路に応じて、この範囲内で様々でよい。たとえば、Fin glら、出典：THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS、第1章、1頁、1975を参照されたい。厳密な製剤、投与経路、および投与量は、患者の状態、および化合物を使用する特定の方法を考慮して、個々の従業者が選択することができる。in vitro 製剤では、厳密な製剤および投与量を、患者の状態、および化合物を使用する特定の方法を考慮して、個々の従業者が選択することができる。

#### 【0179】

#### VII. 実施例

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を例示するものであり、本発明の範囲を限定しないものとする。本明細書で使用する略語は、別段指摘しない限り、当業界におけるその通常の意味を有する。個別の略語としては、以下のものが挙げられる。 = オングストローム、Ac<sub>2</sub>O = 無水酢酸、AcOH = 酢酸、aq = 水性、Bt = ベンゾトリアゾール、BOC = N - tert - ブトキシカルボニル、br = ブロード、t - BuOH = tert - ブタノール、 = 摂氏度、d = 二重線、DABCO = 1, 4 - ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン、DCE = 1, 2 - ジクロロエタン、DCM = ジクロロメタン、dd = 二重線の二重線、DIEA = ジエチルイソプロピルアミン、DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン、DMF = N, N - ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、 = 化学シフト（別段指摘しない限りppmで示す）、EDCI = 1 - エチル - 3 - (

3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、 $e q$  = 当量、 $E t_2 O$  = ジエチルエーテル、 $E t_3 N$  = トリエチルアミン、 $E t O A c$  = 酢酸エチル、 $E t O H$  = エタノール、 $g$  = グラム、 $h$  (または  $h r$ ) = 時間、 $H O B t$  = ヒドロキシベンゾトリアゾール、 $H P L C$  = 高速液体クロマトグラフィー、 $H z$  = ヘルツ、 $I C_{50}$  = 50% 阻害での阻害濃度、 $J$  = 結合定数 (別段指摘しない限り  $H z$  で示す)、 $L C$  = 液体クロマトグラフィー、 $L H M D S$  = リチウムヘキサメチルジシラジド、 $m$  = 多重線、 $M$  = モル濃度、 $[M + H]^+$  = 質量スペクトル親ピーク +  $H^+$ 、 $M S$  = 質量スペクトル、 $m s$  = 分子ふるい、 $M P$  = 融点、 $M e_2 N H$  = ジメチルアミン、 $M e O H$  = メタノール、 $m g$  = ミリグラム、 $m L$  = ミリリットル、 $m M$  = ミリモル濃度、 $m m o l$  = ミリモル、 $m i n$  = 分、 $\mu L$  = マイクロリットル、 $\mu M$  = マイクロモル濃度、 $n g$  = ナノグラム、 $n M$  = ナノモル濃度、 $N M R$  = 核磁気共鳴、 $p p m$  = 百万分率、 $q$  = 四重線、 $R_f$  = 保持係数、 $R T$  = 室温、 $s$  = 一重線、 $t$  = 三重線、 $T F A$  = トリフルオロ酢酸、 $T H F$  = テトラヒドロフラン、 $T L C$  = 薄層クロマトグラフィー。

#### 【実施例 1】

#### 【0180】

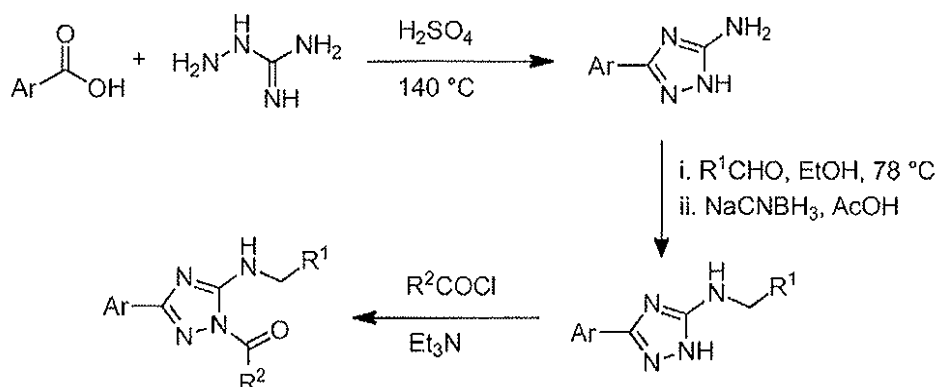
化合物 1 の調製

一般スキーム I . 本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム I で開示するが、一般スキーム I において、用語「 $A r$ 」とは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを指し、用語「 $R^1$ 」および「 $R^2$ 」は、上で規定したとおりである。

#### 【0181】

#### 【化 10】

#### 一般スキーム I



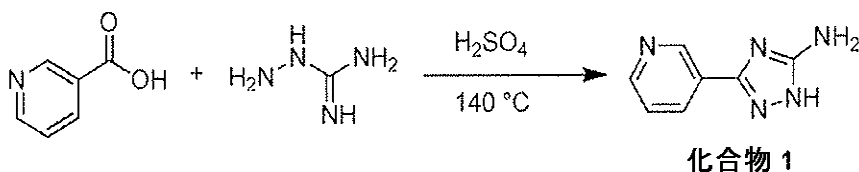
#### 【0182】

化合物 1 の合成では、以下の一般手順 1 に従った。

#### 一般手順 1

#### 【0183】

#### 【化 11】



アミノグアニジン硫酸塩 (10 g、73.5 mmol) を濃  $H_2SO_4$  (8.8 mL、162 mmol) に混ぜた、予め攪拌しておいた混合物に、ニコチン酸 (9.9 g、80.9 mmol) の水 (30 mL) 溶液を少量ずつゆっくりと加え、反応混合物を 140 で 72 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、 $K_2CO_3$  飽和水溶液 (3

10

20

30

40

50

0 mL) で中和し、生じた固体を濾過した。残渣を水 (2 × 30 mL)、Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物 1 (4.6 g、39%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.23 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.42 ~ 7.52 (m, 1H)、6.19 (s, 2H); MS: 162 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 234 ~ 236; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH / NH<sub>3</sub>: R<sub>f</sub>: 0.40。

【実施例 2】

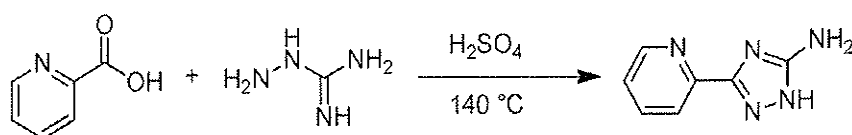
【0184】

化合物 2 の調製

10

【0185】

【化 12】



化合物 2

一般手順 1 に従って化合物 2 (8.5 g、46%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.86 ~ 7.91 (m, 2H)、7.37 (br s, 1H)、5.79 (br s, 2H); MS: 162 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 218 ~ 220; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH / NH<sub>3</sub>: R<sub>f</sub>: 0.40。

20

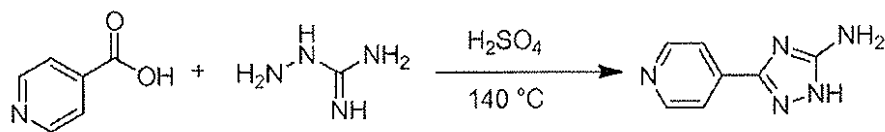
【実施例 3】

【0186】

化合物 3 の調製

【0187】

【化 13】



化合物 3

30

一般手順 1 に従って化合物 3 (12 g、67%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.35 (br s, 1H)、8.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、7.76 ~ 7.78 (m, 2H)、6.23 (s, 2H); MS: 162 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH / NH<sub>3</sub>: R<sub>f</sub>: 0.40。

【実施例 4】

【0188】

化合物 4 の調製

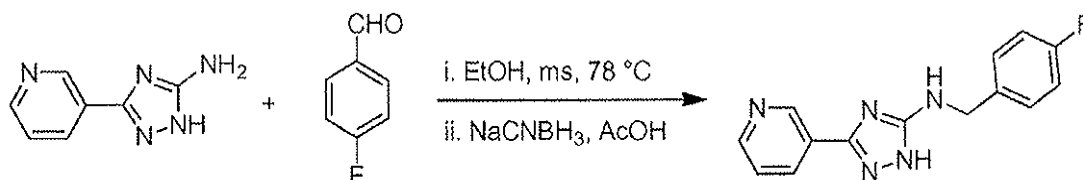
40

化合物 4 の合成では、以下の一般手順 2 の手順に従った。

一般手順 2

【0189】

## 【化 1 4】



化合物 1

化合物 4

化合物 1 (2 g、12.4 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、室温で 4 - フル  
 オロベンズアルデヒド (3.1 g、24.8 mmol、2 当量) および分子ふるい (4  
 粉末) を加え、8 時間還流させた。次いで、触媒量の AcOH、NaCNBH<sub>3</sub> (1.6  
 g、24.8 mmol、2 当量) を 0 で加え、室温で 15 時間撹拌した。溶媒を留去し  
 、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) パッドで濾過  
 して無機材料を除去した。濾液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 × 20 mL)、水 (20 mL)、  
 ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮  
 した。得られた化合物を、0 ~ 10 % の溶媒勾配の MeOH - CHCl<sub>3</sub> を溶離液として  
 使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィー  
 によって精製して、化合物 4 (1.7 g、51 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>)  
 12.50 (s, 1H)、9.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、8.53 ~ 8.55 (m, 1H)、8.17 ~ 8.20 (m, 1H)、7.33 ~ 7.45 (m,  
 4H)、7.12 ~ 7.19 (m, 2H)、4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS: 270 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 185 ~ 186 °C; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10 % MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

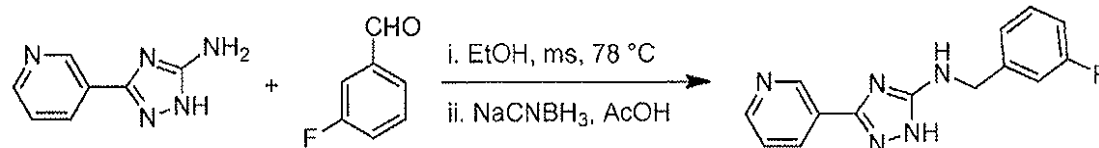
## 【実施例 5】

## 【0190】

中間体 1 の調製

## 【0191】

## 【化 1 5】



化合物 1

中間体 1

一般手順 2 に従って中間体 1 (80 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>)  
 12.53 (s, 1H)、9.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、8.50 ~ 8.54 (m, 1H)、8.18 ~ 8.20 (m, 1H)、7.01 ~ 7.62 (m, 6H)、  
 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H); TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10 % MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

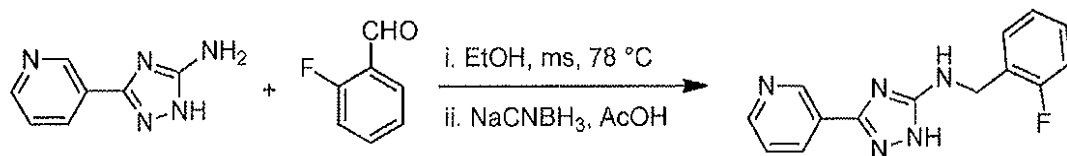
## 【実施例 6】

## 【0192】

中間体 2 の調製

## 【0193】

## 【化 1 6】



化合物 1

中間体 2

一般手順 2 に従って中間体 2 (75 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 12.51 (s, 1H)、9.06 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 1H)、8.54 ~ 8.55 (m, 1H)、8.17 ~ 8.20 (m, 1H)、7.15 ~ 7.45 (m, 6H)、4.49 (d,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 2H); TLC:  $\text{CHCl}_3$  中 10% MeOH:  $R_f$ : 0.25。

10

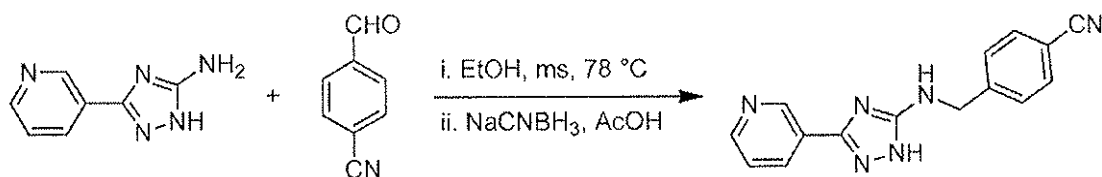
## 【実施例 7】

## 【0194】

中間体 3 の調製

## 【0195】

## 【化 1 7】



化合物 1

中間体 3

一般手順 2 に従って中間体 3 (180 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 12.57 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、8.54 ~ 8.55 (m, 1H)、8.16 ~ 8.18 (m, 1H)、7.41 ~ 7.95 (m, 6H)、4.52 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H); TLC:  $\text{CHCl}_3$  中 10% MeOH:  $R_f$ : 0.25。

20

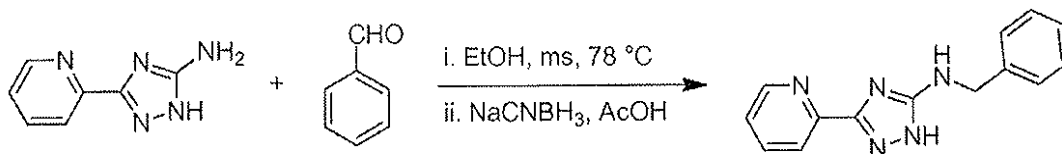
## 【実施例 8】

## 【0196】

化合物 5 の調製

## 【0197】

## 【化 1 8】



化合物 2

化合物 5

一般手順 2 に従って化合物 5 (2.8 g, 60%) を得た。MS: 252 [ $M + H$ ] $^+$ ; MP: 226 ~ 228; TLC:  $\text{CHCl}_3$  中 10% MeOH:  $R_f$ : 0.30。

30

40

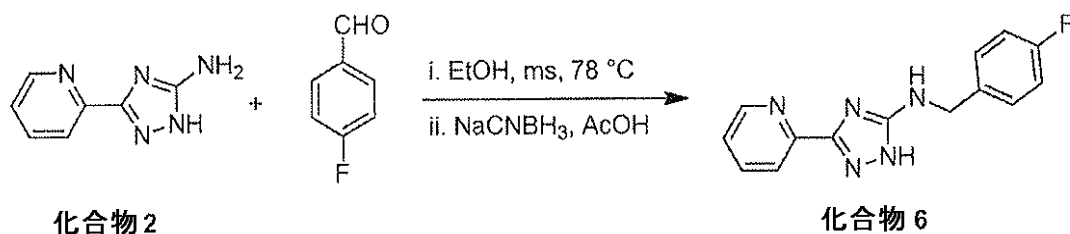
## 【実施例 9】

## 【0198】

化合物 6 の調製

## 【0199】

## 【化 19】



一般手順 2 に従って化合物 6 (1.6 g、48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 13.15 (br s, 1H)、8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.86 ~ 7.93 (m, 2H)、7.30 ~ 7.42 (m, 3H)、7.02 ~ 7.15 (m, 2H)、6.84 (br s, 1H)、4.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: 270 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 219 ~ 220; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

10

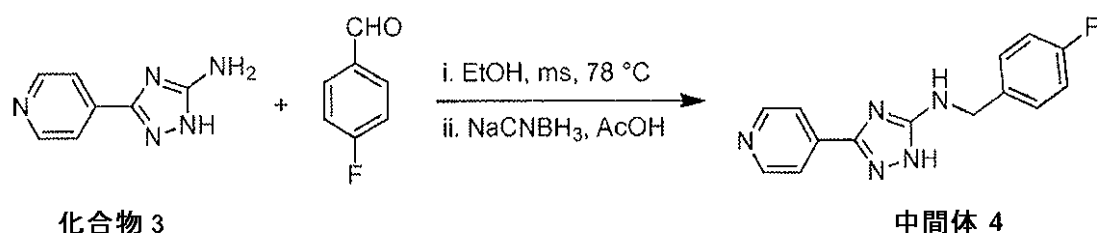
## 【実施例 10】

## 【0200】

中間体 4 の調製

## 【0201】

## 【化 20】



20

一般手順 2 に従って中間体 4 (1.4 g、42%) を得た。MS: 270 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

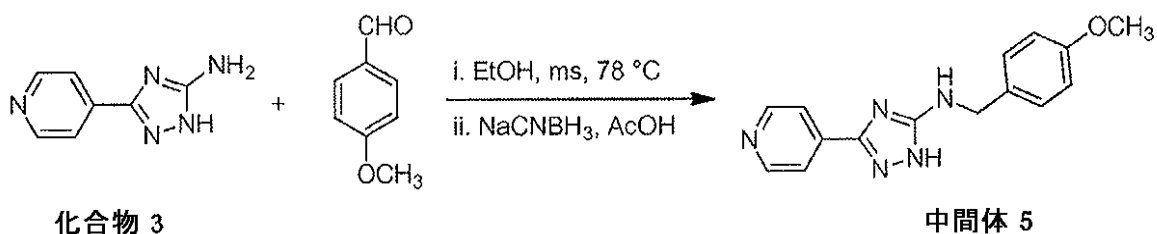
## 【実施例 11】

## 【0202】

中間体 5 の調製

## 【0203】

## 【化 21】



40

一般手順 2 に従って中間体 5 (1.3 g、38%) を得た。MS: 282 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.30。

## 【実施例 12】

## 【0204】

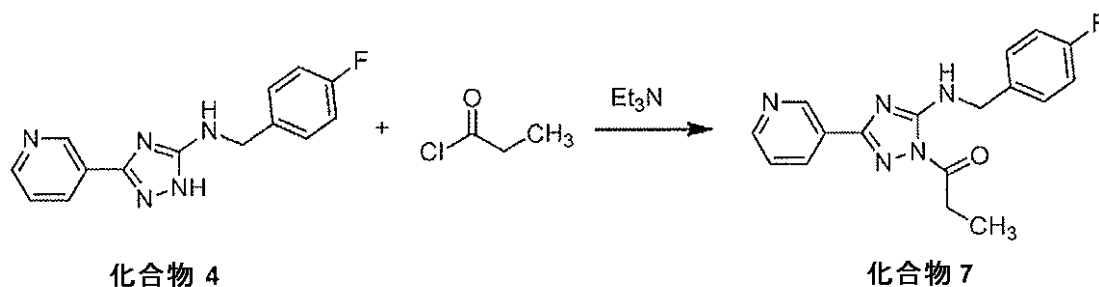
化合物 7 の調製

化合物 7 の合成では、以下の一般手順 3 に従った。

一般手順 3

## 【0205】

## 【化 2 2】



化合物 4 (100 mg、0.37 mmol) のトリエチルアミン (3 mL) 溶液に、室温で塩化プロピオニル (39  $\mu$ L、0.44 mmol、1.2 当量) を加え、5 時間撹拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2  $\times$  5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製化合物を、0 ~ 30 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって調製して、化合物 7 (40 mg、33 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.66 ~ 8.67 (m, 1H)、8.28 ~ 8.34 (m, 2H)、7.47 ~ 7.53 (m, 3H)、7.13 ~ 7.17 (m, 2H)、4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS: 326 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

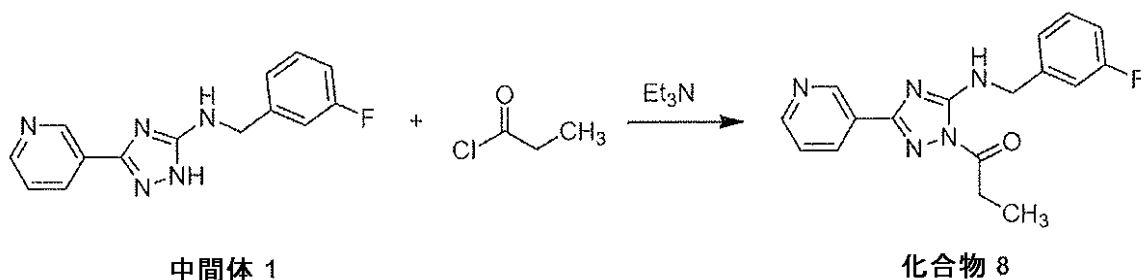
## 【実施例 13】

## 【0206】

化合物 8 の調製

## 【0207】

## 【化 2 3】



一般手順 3 に従って化合物 8 (50 mg、51 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.65 ~ 8.67 (m, 1H)、8.42 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、8.27 ~ 8.29 (m, 1H)、7.50 ~ 7.53 (m, 1H)、7.24 ~ 7.41 (m, 3H)、7.06 ~ 7.10 (m, 1H)、4.67 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、3.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS: 326 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 140 ~ 142 °C; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

## 【実施例 14】

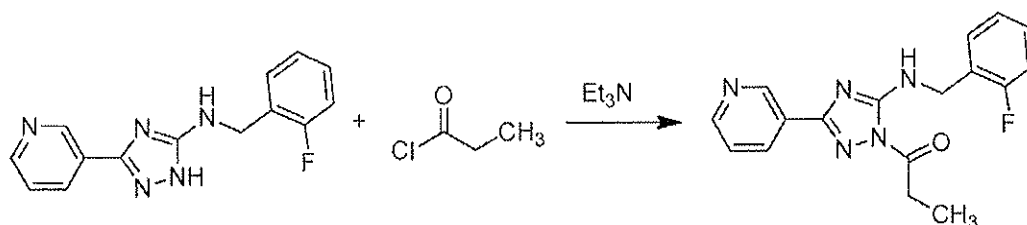
## 【0208】

化合物 9 の調製

## 【0209】



## 【化 2 4】



中間体 2

化合物 9

一般手順 3 に従って化合物 9 (35 mg、38%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、8.65 ~ 8.67 (m, 1H)、8.26 ~ 8.32 (m, 2H)、7.45 ~ 7.52 (m, 2H)、7.15 ~ 7.33 (m, 3H)、4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS: 326 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 142 ~ 144; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

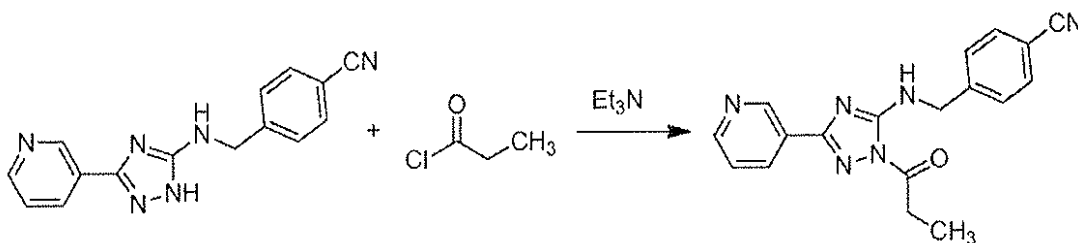
## 【実施例 15】

## 【0210】

化合物 10 の調製

## 【0211】

## 【化 2 5】



中間体 3

化合物 10

一般手順 3 に従って化合物 10 (25 mg、20%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.11 (s, 1H)、8.50 ~ 8.67 (m, 2H)、8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.49 ~ 7.62 (m, 3H)、4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、3.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS: 333 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 143 ~ 145; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.65。

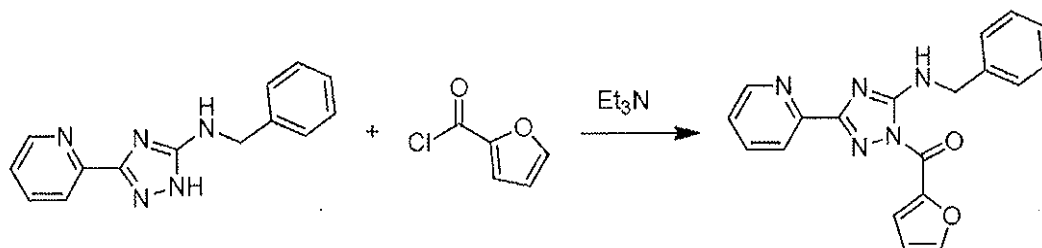
## 【実施例 16】

## 【0212】

化合物 11 の調製

## 【0213】

## 【化 2 6】



化合物 5

化合物 11

一般手順 3 に従って化合物 11 (48 mg、35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMS

10

20

30

40

50

O - d<sub>6</sub>) 8.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.46 (br s, 1H)、8.13 ~ 8.23 (m, 3H)、7.92 ~ 7.96 (m, 1H)、7.24 ~ 7.52 (m, 6H)、6.88 ~ 6.89 (m, 1H)、4.74 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: 346 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 143 ~ 145; TLC: ヘキサン中50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

【実施例17】

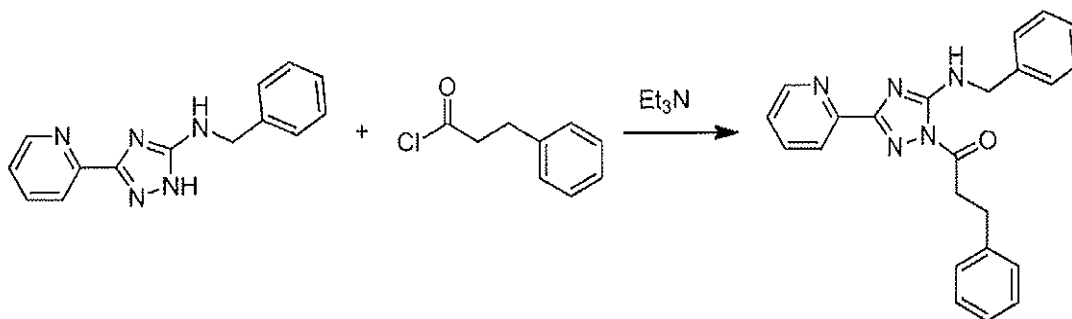
【0214】

化合物12の調製

【0215】

【化27】

10



化合物5

化合物12

20

一般手順3に従って化合物12 (25 mg、16%)を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.26 (br s, 1H)、8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.19 ~ 7.48 (m, 11H)、4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.30 ~ 3.41 (m, 2H)、2.99 ~ 3.03 (m, 2H); MS: 384 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 118 ~ 120; TLC: ヘキサン中50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

【実施例18】

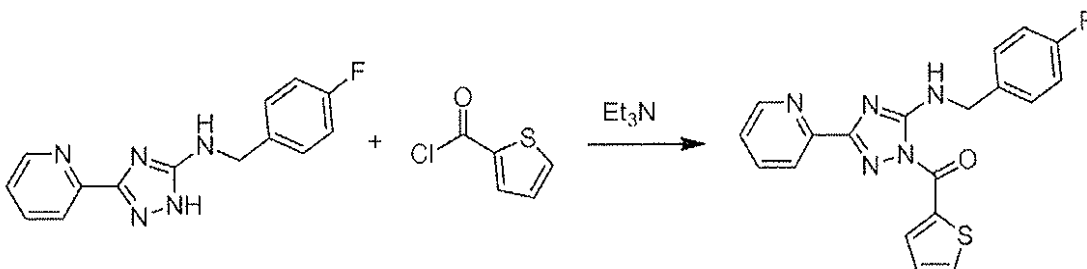
【0216】

化合物13の調製

【0217】

【化28】

30



化合物6

化合物13

40

一般手順3に従って化合物13 (40 mg、28%)を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.47 ~ 8.54 (m, 2H)、8.12 ~ 8.23 (m, 2H)、7.94 ~ 7.98 (m, 1H)、7.48 ~ 7.52 (m, 3H)、7.34 ~ 7.36 (m, 1H)、7.16 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、4.71 (d, J = 6.1 Hz, 2H); MS: 380 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 159 ~ 160; TLC: ヘキサン中50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

【実施例19】

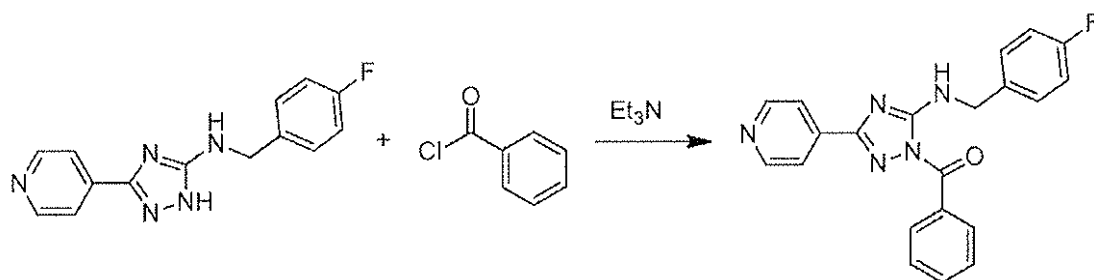
【0218】

50

## 化合物 14 の調製

【 0 2 1 9 】

【 化 2 9 】



10

## 中間体 4

## 化合物 14

一般手順 3 に従って化合物 14 (48 mg、46%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 8.68~8.70 (m, 3H)、8.14~8.16 (m, 2H)、7.85~7.87 (m, 2H)、7.53~7.73 (m, 5H)、7.18 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 2H)、4.70 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H); MS: 374 [ $M+H$ ] $^+$ ; 融点: 174~178; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.50。

【 実施例 20 】

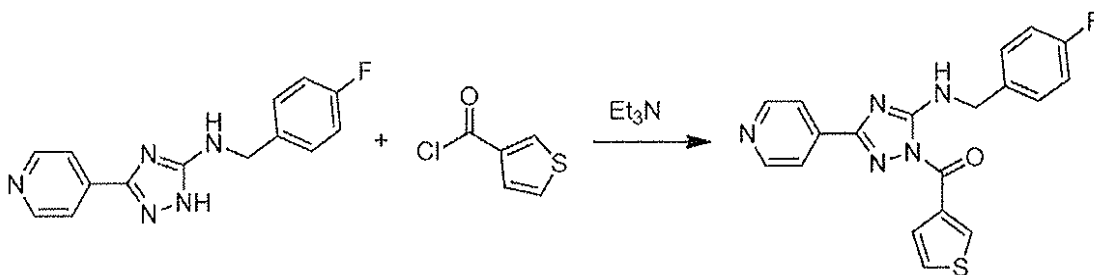
【 0 2 2 0 】

## 化合物 15 の調製

20

【 0 2 2 1 】

【 化 3 0 】



30

## 中間体 4

## 化合物 15

一般手順 3 に従って化合物 15 (20 mg、14%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.19 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H)、8.63~8.73 (m, 3H)、8.00 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H)、7.72~7.88 (m, 2H)、7.50~7.54 (m, 2H)、7.17 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H)、4.70 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H); MS: 380 [ $M+H$ ] $^+$ ; 融点: 187~188; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.60。

【 実施例 21 】

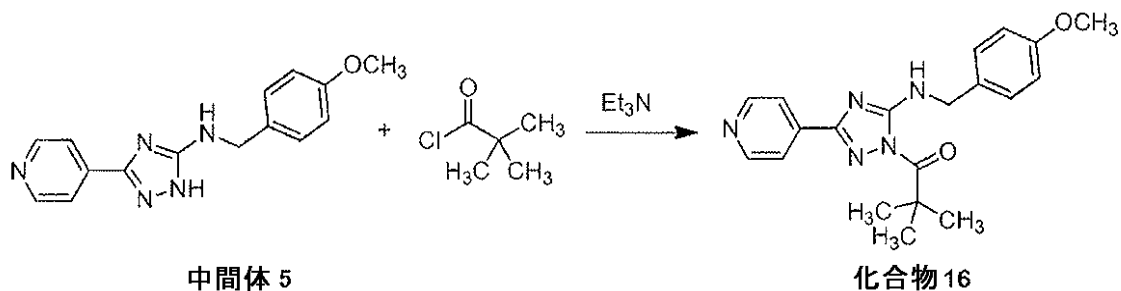
【 0 2 2 2 】

## 化合物 16 の調製

40

【 0 2 2 3 】

## 【化 3 1】



10

一般手順 3 に従って化合物 16 (35 mg、36%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 8.71 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、8.38 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H)、7.90 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H)、7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)、6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)、4.58 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、3.72 (s, 3H)、1.46 (s, 9H); MS: 366  $[M+H]^+$ ; 融点: 143 ~ 146; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.60。

## 【実施例 2 2】

## 【0 2 2 4】

化合物 17 の調製

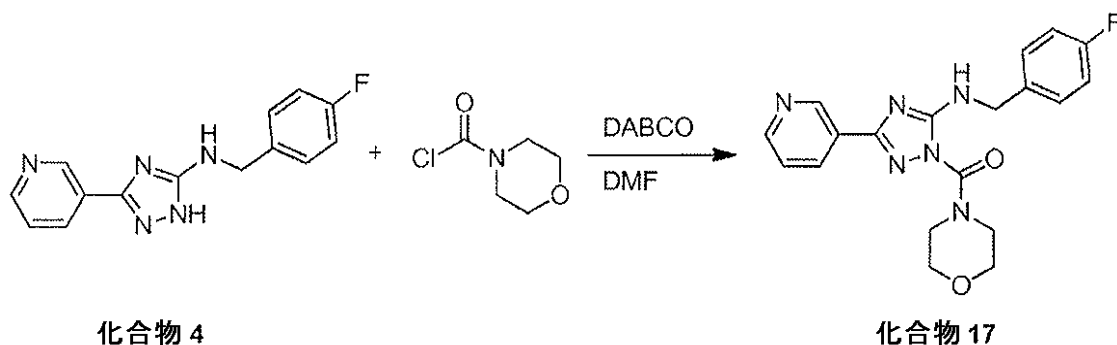
化合物 17 の合成では、以下の一般手順 4 に従った。

20

一般手順 4

## 【0 2 2 5】

## 【化 3 2】



30

塩化モルホリンカルボニル (86  $\mu\text{L}$ 、0.74 mmol、2 当量)、DABCO (124 mg、1.11 mmol、3 当量) を DMF (3 mL) に溶かした溶液に、室温で化合物 4 (100 mg、0.37 mmol) の無水 DMF (2 mL) 溶液を加え、2 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2  $\times$  5 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (2  $\times$  5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して未精製残渣を得た。未精製化合物を、0 ~ 50% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 17 (33 mg、23%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.11 (s, 1H)、8.64 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H)、8.25 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.46 ~ 7.52 (m, 3H)、7.16 (t,  $J = 8.8$ , 2H)、4.59 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、3.70 ~ 3.99 (m, 8H); MS: 383  $[M+H]^+$ ; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.40。

40

## 【実施例 2 3】

## 【0 2 2 6】

化合物 18 の調製 [一般手順 5]

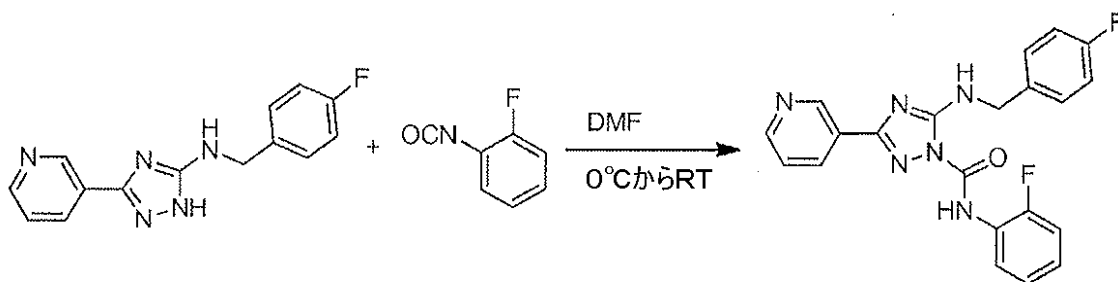
50

化合物 18 の合成では、以下の一般手順 5 に従った。

一般手順 5

【 0 2 2 7 】

【 化 3 3 】



化合物 4

化合物 18

化合物 4 (100 mg、0.37 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、0 でイソシアン酸 2-フルオロフェニル (29  $\mu$ L、0.26 mmol、0.7 当量) を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2  $\times$  5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2  $\times$  5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して未精製残渣を得た。未精製化合物を、0 ~ 30 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用するによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 18 (60 mg、39 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.94 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)、8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.34 ~ 8.36 (m, 1H)、8.11 ~ 8.14 (m, 1H)、7.48 ~ 7.67 (m, 4H)、7.14 ~ 7.38 (m, 5H)、4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H); MS: 407 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 157 ~ 159 ; TLC: ヘキサン中 40 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

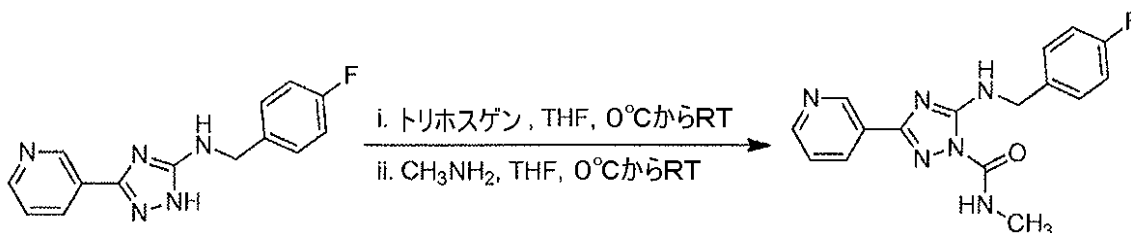
【実施例 2 4】

【 0 2 2 8 】

化合物 19 の調製

【 0 2 2 9 】

【 化 3 4 】



化合物 4

化合物 19

トリホスゲン (100 mg、0.37 mmol、0.5 当量) の THF (3 mL) 溶液に、0 で化合物 4 (200 mg、0.74 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を 0 に冷却し直し、メチルアミン (2.47 mL、3 M THF 溶液、7.43 mmol、10 当量) を加え、反応容器を密閉し、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2  $\times$  30 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (2  $\times$  30 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (20 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製化合物を、0 ~ 50 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用するによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーに

よって精製して、化合物 19 (70 mg、34%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.16 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H)、8.64 ~ 8.66 (m, 1H)、8.24 ~ 8.29 (m, 2H)、8.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H)、7.46 ~ 7.54 (m, 3H)、7.16 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H)、4.61 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、2.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H); MS: 327 [M+H] $^+$ ; 融点: 154 ~ 158; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.50。

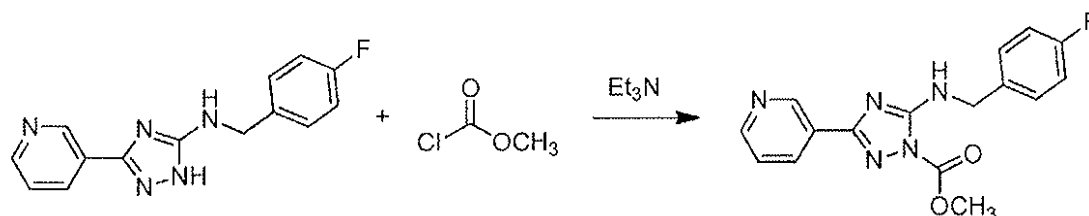
#### 【実施例 25】

#### 【0230】

化合物 20 の調製

#### 【0231】

#### 【化 35】



化合物 4

化合物 20

一般手順 3 に従って化合物 20 (44 mg、40%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.14 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H)、8.65 ~ 8.67 (m, 1H)、8.26 ~ 8.29 (m, 1H)、8.13 (t,  $J = 6.2$ , 1H)、7.47 ~ 7.52 (m, 3H)、7.14 ~ 7.18 (m, 2H)、4.63 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、3.99 (s, 3H); MS: 328 [M+H] $^+$ ; 融点: 134 ~ 137; TLC: ヘキサン中 60% EtOAc:  $R_f$ : 0.50。

#### 【実施例 26】

#### 【0232】

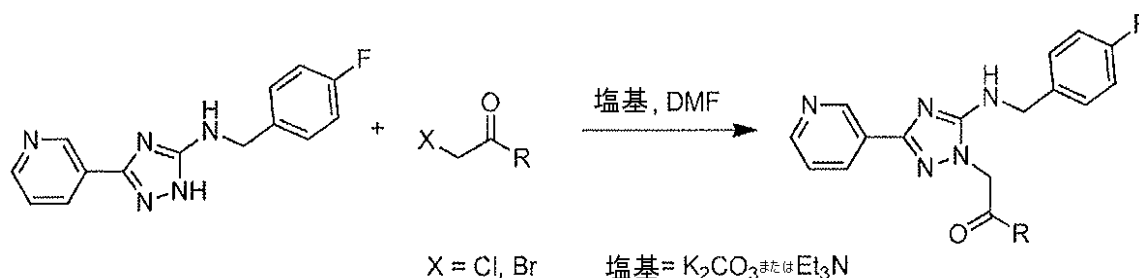
化合物 21 の調製

一般スキーム I I。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム I I で開示するが、一般スキーム I I において、用語「X」は、ハロゲン、たとえば、Cl、Br を指し、「塩基」は、当業界で知られている塩基、たとえば、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$  などであり、「R」は、本明細書で開示するような置換分、たとえば、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。

#### 【0233】

#### 【化 36】

#### 一般スキーム II



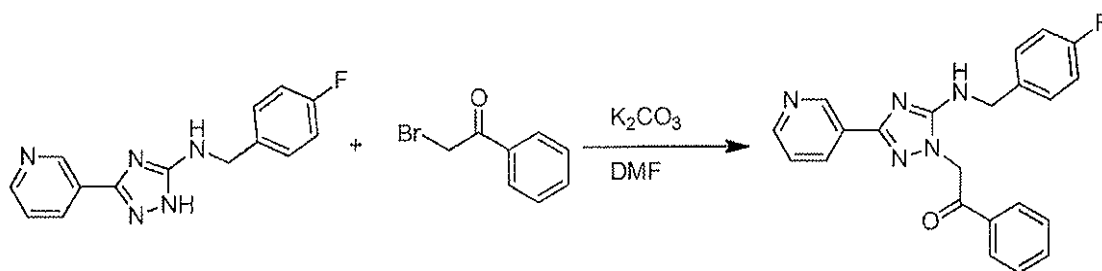
#### 【0234】

化合物 21 の合成では、以下の一般手順 6 に従った。

一般手順 6

【 0 2 3 5 】

【 化 3 7 】



化合物 4

化合物 21

10

化合物 4 (100 mg、0.37 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 mg、0.74 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、室温で 2-ブロモアセトフェノン (44 mg、0.22 mmol) を加え、5 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製化合物を、0 ~ 5 % の MeOH / CHCl<sub>3</sub> の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 21 (25 mg、17 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、8.55 ~ 8.57 (m, 1H)、8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、8.06 (d, J = 7.0, 2H)、7.59 ~ 7.75 (m, 3H)、7.41 ~ 7.46 (m, 3H)、7.15 ~ 7.29 (m, 3H)、5.74 (s, 2H)、4.52 (d, J = 5.7, 2H); MS: 388 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10 % MeOH: R<sub>f</sub>: 0.50。

20

【 実施例 2 7 】

【 0 2 3 6 】

化合物 2 2 の調製

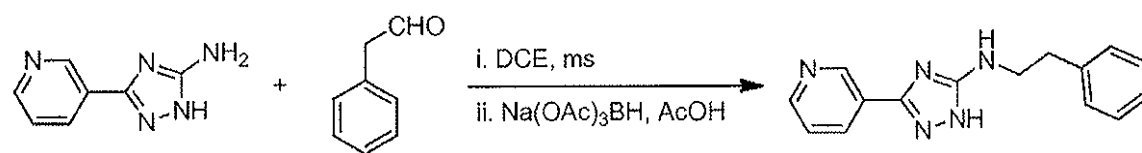
化合物 2 2 のタイプの化合物の調製に有用なスキームを以下のスキーム 1 に示す。

【 0 2 3 7 】

【 化 3 8 】

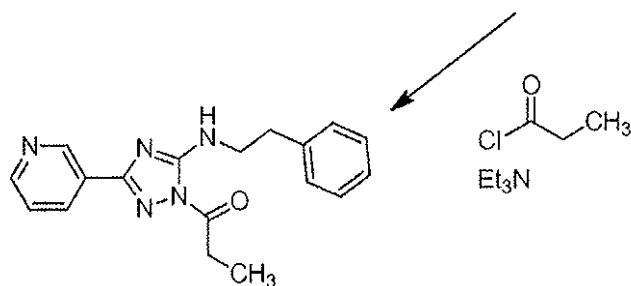
30

スキーム 1



化合物 1

中間体 6



化合物 22

40

【 0 2 3 8 】

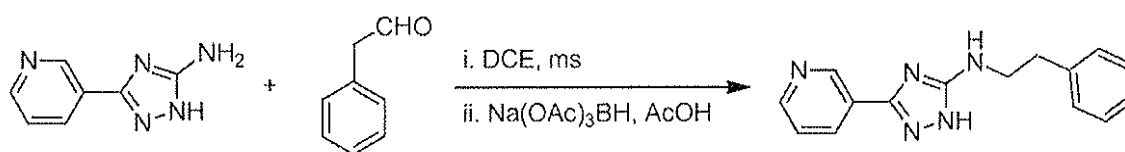
中間体 6 および化合物 2 2 の調製についての詳細な説明は、以下のとおりである。

中間体 6 の調製

50

【 0 2 3 9 】

【 化 3 9 】



化合物 1

中間体 6

化合物 1 ( 2 0 0 m g 、 1 . 2 4 m m o l ) の D C E ( 1 0 m L ) 溶液に、0 のフェニルアセトアルデヒド ( 0 . 2 9 m L 、 2 . 4 8 m m o l 、 2 当量 ) 、分子ふるい ( 4 粉末 ) 、 A c O H ( 0 . 1 m L 、 2 . 4 8 m m o l 、 2 当量 ) 、および N a ( O A c ) <sub>3</sub> B H ( 6 5 5 m g 、 7 . 7 1 m m o l 、 6 . 2 当量 ) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を E t O A c ( 1 5 0 m L ) で希釈した。有機層を N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 5 0 m L ) 、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、未精製の間mediate 6 ( 2 2 0 m g ) を得、これをさらに精製することなく使用した。T L C : C H C l <sub>3</sub> 中 1 0 % M e O H : R <sub>f</sub> : 0 . 4 0 。

10

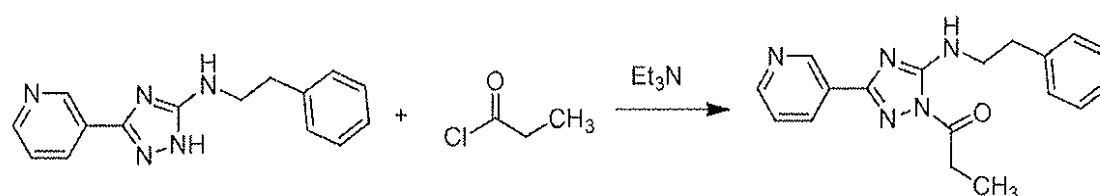
【 0 2 4 0 】

化合物 2 2 の調製

【 0 2 4 1 】

【 化 4 0 】

20



中間体 6

化合物 22

一般手順 3 に従って化合物 2 2 ( 1 3 m g 、 5 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R : ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 1 7 ( s , 1 H ) 、 8 . 6 8 ( d , J = 4 . 4 H z , 1 H ) 、 8 . 3 3 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) 、 7 . 8 3 ( t , J = 5 . 7 H z , 1 H ) 、 7 . 5 2 ~ 7 . 5 5 ( m , 1 H ) 、 7 . 2 1 ~ 7 . 3 4 ( m , 5 H ) 、 3 . 7 0 ( q , J = 6 . 6 H z , 2 H ) 、 2 . 9 5 ~ 3 . 0 7 ( m , 4 H ) 、 1 . 1 4 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) ; M S : 3 2 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 融点 : 9 8 ~ 1 0 0 ; T L C : ヘキサン中 6 0 % E t O A c : R <sub>f</sub> : 0 . 6 0 。

30

【 実施例 2 8 】

【 0 2 4 2 】

化合物 2 3 の調製

化合物 2 3 のタイプの化合物の調製に有用なスキームを以下のスキーム 2 に示す。

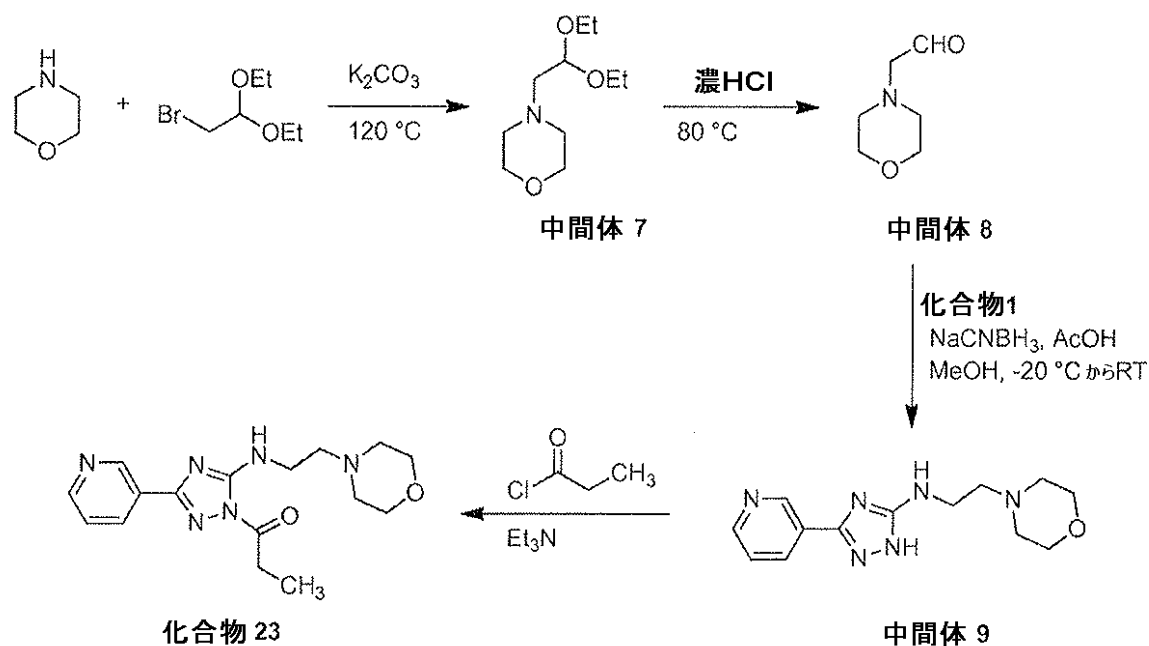
40

【 0 2 4 3 】



## 【化 4 1】

## スキーム2

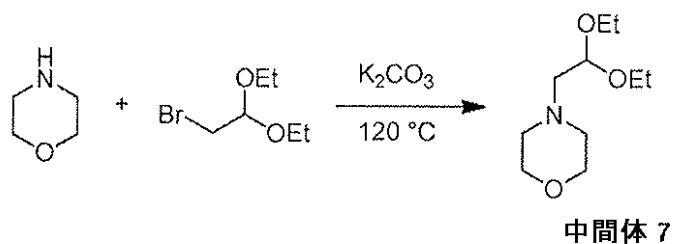


## 【 0 2 4 4 】

中間体7～9および化合物23の調製についての詳細な説明は、以下のとおりである。  
中間体7の調製

## 【 0 2 4 5 】

## 【化 4 2】



2-ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（4.5 g、22.9 mmol）、モルホリン（2.0 g、22.9 mmol）、および $K_2CO_3$ （6.34 g、45.9 mmol、2当量）からなる混合物を、 $120\text{ }^\circ\text{C}$ で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（50 mL）で希釈し、DCM（ $3 \times 50\text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を $NaHCO_3$ 飽和水溶液（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、未精製残渣を得た。未精製化合物を、0～50%の $EtOAc$ -ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル（ $100\sim 200\text{ }\mu\text{m}$ ）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体7（2.6 g、56%）を淡黄色の液体として得た。 $^1H\text{ NMR}$ （ $CDCl_3$ ）：4.64（t,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 1H）、3.63～3.70（m, 6H）、3.50～3.58（m, 2H）、2.52～2.55（m, 6H）、1.20（t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 6H）；TLC：ヘキサン中60%  $EtOAc$ ； $R_f$ ：0.50。

## 【 0 2 4 6 】

中間体8の調製

## 【 0 2 4 7 】

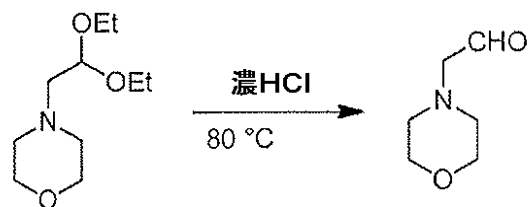
10

20

30

40

## 【化 4 3】



中間体 7

中間体 8

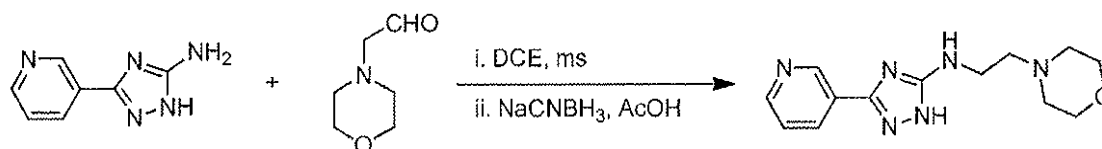
濃 HCl 水溶液 (4 mL) に溶解させた中間体 7 (600 mg、2.95 mmol) の溶液を、80 で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (20 mL) でアルカリ性 (pH 約 10) にし、得られる溶液を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、未精製の中間体 8 (340 mg) を無色の油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。TLC: ヘキサン中 60% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

## 【0248】

中間体 9 の調製

## 【0249】

## 【化 4 4】



化合物 1

中間体 8

中間体 9

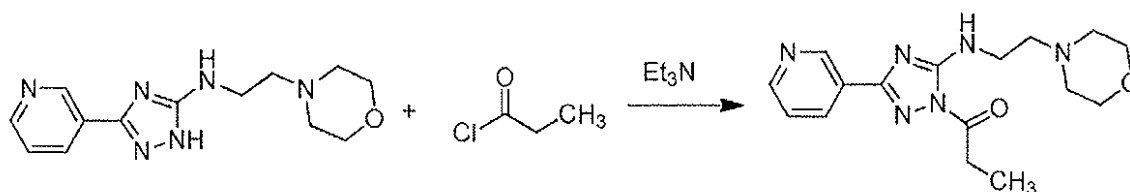
化合物 1 (200 mg、1.24 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、-20 で中間体 8 (320 mg、2.48 mmol、2 当量) および分子ふるい (4 粉末) を加え、得られる溶液を室温で撹拌した。16 時間後、AcOH (1 mL) および NaCNBH<sub>3</sub> (156 mg、2.48 mmol、2 当量) を 0 で加え、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (75 mL) に溶解させ、Celite パッドで濾過して、無機材料を除去した。濾液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 × 10 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。未精製化合物を、0 ~ 80% の溶媒勾配の EtOAc - ヘキサンを溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 9 (210 mg) を得た。TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.40。

## 【0250】

化合物 23 の調製

## 【0251】

## 【化 4 5】



中間体 9

化合物 23

10

20

30

40

50

一般手順 3 に従って化合物 23 (10 mg、4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.15 (s, 1H)、8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.83 (br s, 1H)、7.51 ~ 7.54 (m, 1H)、3.58 (d, J = 4.4 Hz, 6H)、3.02 ~ 3.08 (m, 2H)、2.44 ~ 2.59 (m, 6H)、1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS: 331 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

#### 【実施例 29】

#### 【0252】

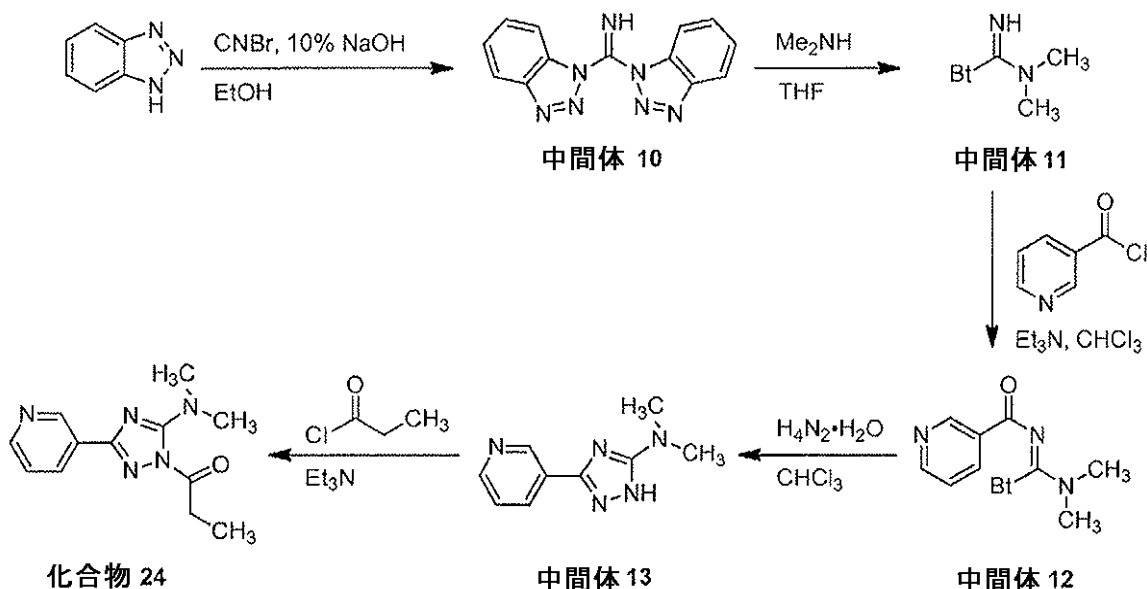
#### 化合物 24 の調製

化合物 24 のタイプの化合物の調製に有用なスキームを以下のスキーム 3 に示す。

#### 【0253】

#### 【化 46】

#### スキーム 3



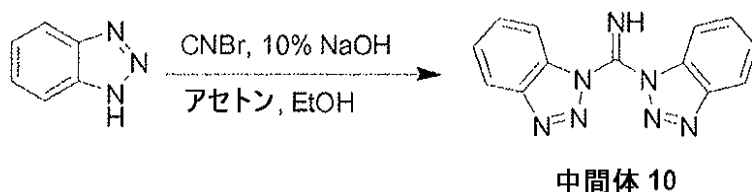
#### 【0254】

中間体 10 ~ 13 および化合物 24 の調製についての詳細な説明は、以下のとおりである。

#### 中間体 10 の調製

#### 【0255】

#### 【化 47】



ベンゾトリアゾール (3 g、25.2 mmol、2 当量) を EtOH (50 mL) に混ぜた混合物に、臭化シアン (1.3 g、12.6 mmol) のアセトン (5 mL) 溶液に続いて 10% NaOH 水溶液 (6 mL、12.6 mmol、1 当量) を 0℃ で少量ずつゆっくりと加えた。次いで反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。固体の生成が認められた。固体を濾別し、冷 EtOH で洗浄した。得られる材料をベンゼンから再結晶させて、中間体 10 (2.2 g、33%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.76 (s, 1H)、8.29 ~ 8.39 (m, 2H)、7.86 ~ 8.09 (m, 2H)、7.44 ~ 7.72 (m, 4H)、MS: 264 [M+H]<sup>+</sup>; TLC

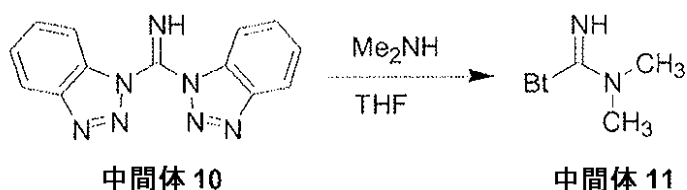
:ヘキサン中30%EtOAc:R<sub>f</sub>:0.50。

【0256】

中間体11の調製

【0257】

【化48】



10

中間体10(2g、7.60mmol)を含有するTHF(30mL)に、室温でジメチルアミン(1.59mL、7.60mmol、1当量)を加え、得られる混合物を24時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をDCM(100mL)に溶解させた。有機層を10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3×5mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体11(1.2g、71%)を淡黄色の液体として得、これをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.17(d, J=8.4Hz, 1H)、7.65~7.80(m, 3H)、7.49~7.53(m, 1H)、2.87(s, 6H); MS:190[M+H]<sup>+</sup>; TLC:ヘキサン中30%EtOAc:R<sub>f</sub>:0.30。

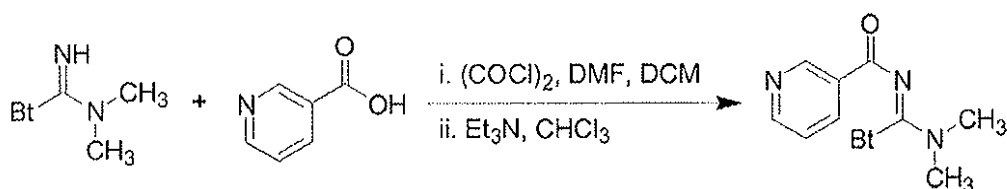
20

【0258】

中間体12の調製

【0259】

【化49】



中間体 11

中間体 12

30

ニコチン酸(2g、16.3mmol)のDCM溶液に、塩化オキサリル(2mL、23.3mmol、1.4当量)に続いて触媒量のDMF(0.5mL)を0で加え、室温で5時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させて、ニコチン酸塩化物を黄色の固体として得た。次いで、中間体11(1g、5.29mmol)のCHCl<sub>3</sub>(30mL)溶液に、ニコチン酸塩化物(1.1g、7.93mmol、1.5当量)に続いてEt<sub>3</sub>N(0.7mL、5.29mmol、1当量)を0で加えた。反応混合物を室温に温めて18時間撹拌した。次いで混合物をCHCl<sub>3</sub>(20mL)で希釈した。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られる化合物を、0~50%のEtOAc-ヘキサンの勾配混合物を溶離液として

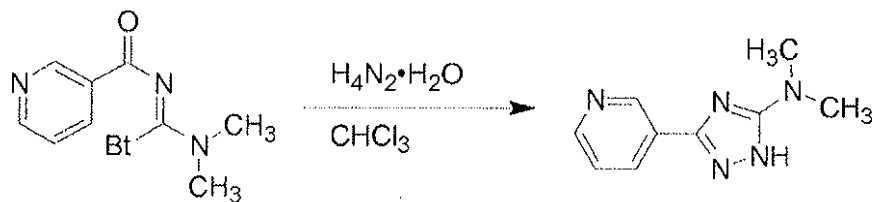
40

【0260】

中間体13の調製

【0261】

## 【化50】



中間体 12

中間体 13

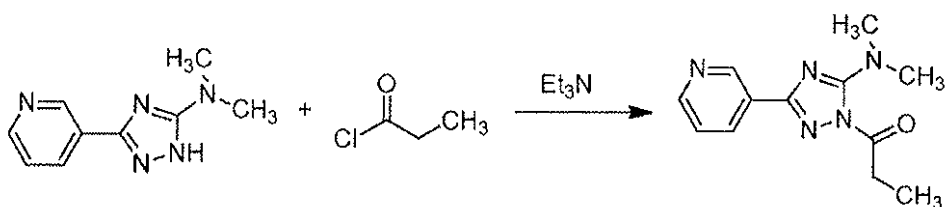
中間体 12 (900 mg、25.2 mmol) のクロロホルム (20 mL) 溶液に、室温でヒドラジン水和物 (5 mL) を加え、得られる混合物を 24 時間攪拌した。混合物を過剰の  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) で希釈した。次いで有機層を水 (15 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製残渣を、0~50% の  $\text{EtOAc}$ -ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによってある程度精製して、中間体 13 (150 mg) を濃厚な褐色の塊として得た。MS: 190  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; TLC:  $\text{CHCl}_3$  中 10%  $\text{MeOH}$ :  $R_f$ : 0.30。

## 【0262】

化合物 24 の調製

## 【0263】

## 【化51】



中間体 13

化合物 24

一般手順 3 に従って化合物 24 (13 mg、6%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.15 (s, 1H)、8.68 (d,  $J = 3.5 \text{ Hz}$ , 1H)、8.31 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H)、7.53 (dd,  $J = 7.9, 4.8 \text{ Hz}$ , 1H)、3.04~3.14 (m, 8H)、1.15 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H); MS: 246  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; TLC:  $\text{DCM}$  中 50%  $\text{EtOAc}$ :  $R_f$ : 0.50。

## 【実施例 30】

## 【0264】

トリアゾリル環生成

トリアゾリル環の生成を含む一般化学スキームを、以下の一般スキーム III に示すが、「Ar」、「 $\text{R}^1$ 」、および「 $\text{R}^2$ 」は、実施例 1 で規定したとおりである。

## 【0265】

10

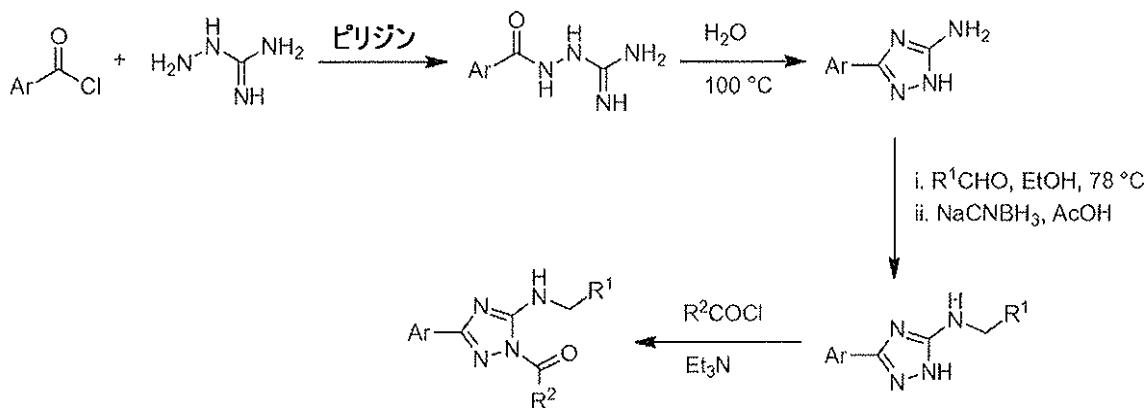
20

30

40

## 【化 5 2】

## 一般スキームIII



## 【実施例 3 1】

## 【 0 2 6 6】

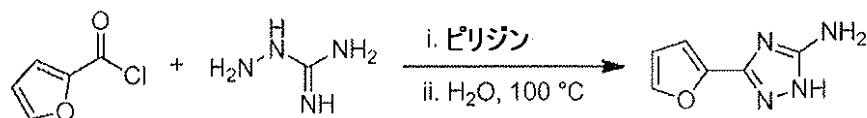
## 化合物 2 5 の調製

化合物 2 5 の合成では、以下の一般手順 7 に従った。

## 一般手順 7

## 【 0 2 6 7】

## 【化 5 3】



## 化合物 25

アミノグアニジン硫酸塩 (10 g、75.2 mmol、1 当量) のピリジン (50 mL) 溶液に、0 で塩化 2-フロイル (7.9 mL、75.2 mmol) を加えた。次いで反応混合物を室温で 14 時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (20 mL) で中和し、t-BuOH (3 × 100 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで未精製残渣を水 (150 mL) に溶解させ、100 で 6 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、EtOAc (5 × 100 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 25 (3.5 g、31%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.17 (br s, 1H)、7.69 (s, 1H)、6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、6.55 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 1H)、6.05 (br s, 2H); MS: 151 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 202 ~ 204 ; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH / NH<sub>3</sub>: R<sub>f</sub>: 0.40。

30

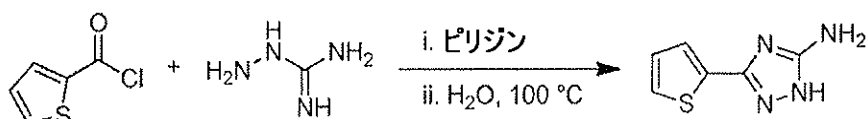
## 【実施例 3 2】

## 【 0 2 6 8】

## 中間体 1 4 の調製

## 【 0 2 6 9】

## 【化 5 4】



## 中間体 14

一般手順 7 に従って未精製の中間体 14 (2.2 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMS

50

O - d<sub>6</sub>) 12.07 (br s, 1H)、7.39 ~ 7.46 (m, 2H)、7.07 (s, 1H)、6.09 (br s, 2H); MS: 167 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 206 ~ 208; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH / NH<sub>3</sub>: R<sub>f</sub>: 0.40。

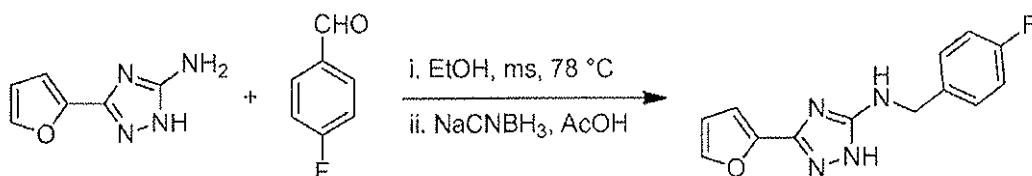
【実施例 33】

【0270】

中間体 15 の調製

【0271】

【化 55】



化合物 25

中間体 15

一般手順 2 に従って中間体 15 (350 mg、25%) を得た。MS: 259 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

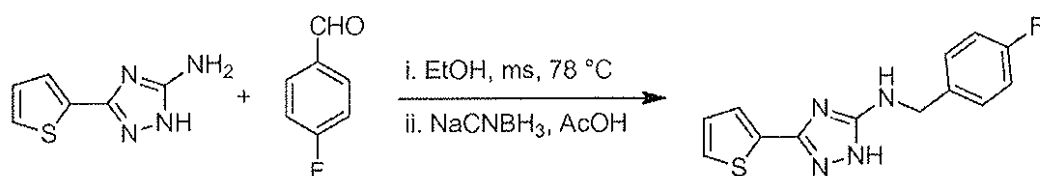
【実施例 34】

【0272】

中間体 16 の調製

【0273】

【化 56】



中間体 14

中間体 16

一般手順 2 に従って中間体 16 (500 mg、38%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 12.27 (s, 1H)、7.38 ~ 7.47 (m, 4H)、7.07 ~ 7.22 (m, 4H)、4.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: 275 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.25。

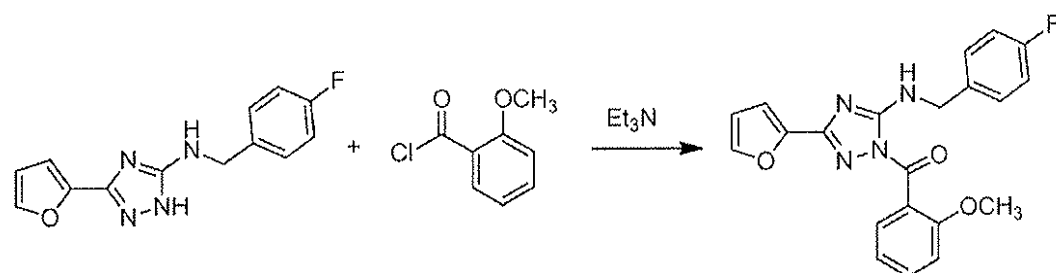
【実施例 35】

【0274】

化合物 26 の調製

【0275】

【化 57】



中間体 15

化合物 26

一般手順 3 に従って化合物 26 (20 mg、17%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.51 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.49 ~ 7.57 (m, 4H)、7.06 ~ 7.21 (m, 4H)、6.94 (d, J = 3. 50

5 Hz, 1 H)、6.59 (m, 1 H)、4.64 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H)、3.77 (s, 3 H); MS: 393  $[M + H]^+$ ; 融点: 150 ~ 152; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.60。

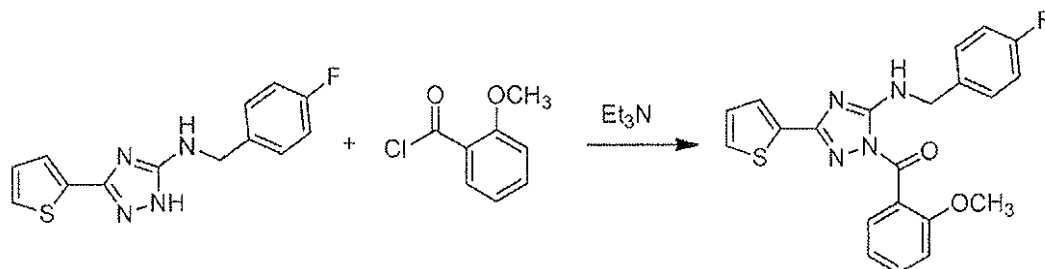
【実施例 36】

【0276】

化合物 27 の調製

【0277】

【化 58】



中間体 16

化合物 27

一般手順 3 に従って化合物 27 (25 mg、21%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 8.47 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H)、7.50 ~ 7.63 (m, 6 H)、7.06 ~ 7.22 (m, 5 H)、4.65 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H)、3.77 (s, 3 H); MS: 409  $[M + H]^+$ ; 融点: 151 ~ 152; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc:  $R_f$ : 0.60。

【実施例 37】

【0278】

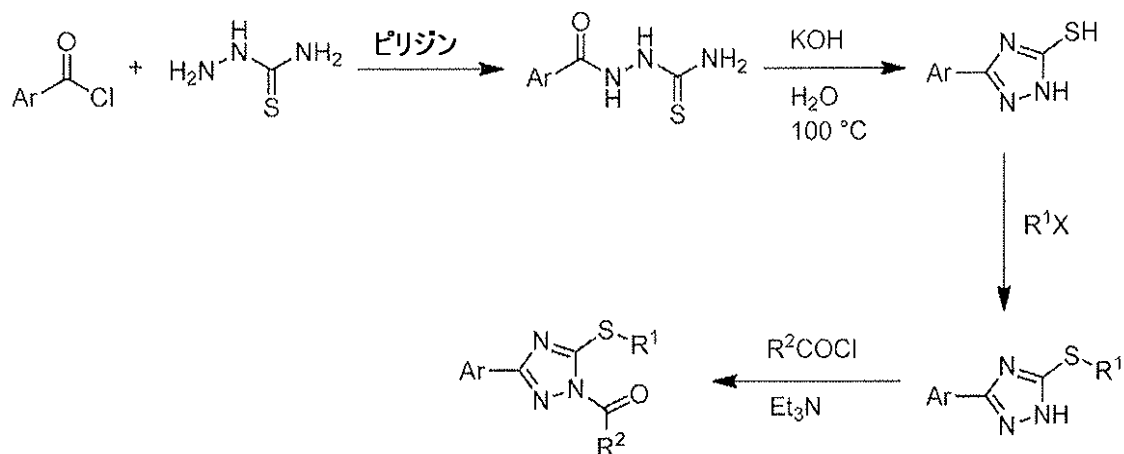
化合物 28 の調製

化合物 28 のタイプの化合物の生成についての一般化学スキームを以下の一般スキーム IV に示すが、「Ar」、「 $R^1$ 」、および「 $R^2$ 」は、実施例 1 で規定したとおりである。

【0279】

【化 59】

一般スキーム IV



【0280】

中間体 17、18、および化合物 28 の調製についての詳細な説明は、以下のとおりである。

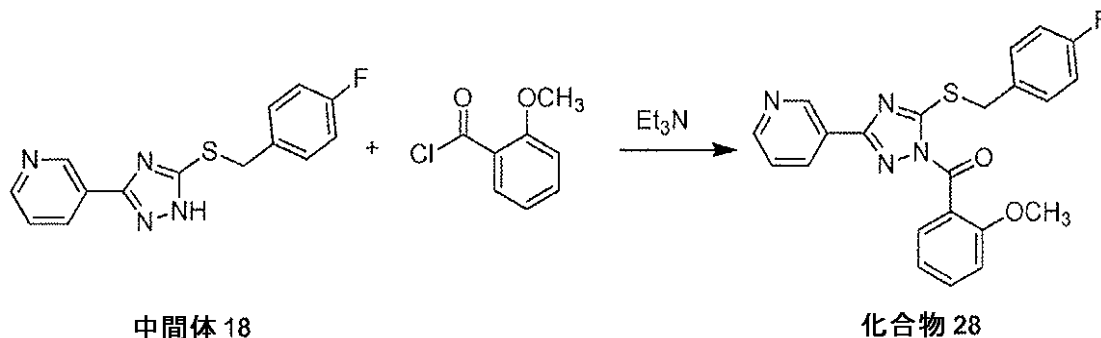
中間体 17 の調製

【0281】



【 0 2 8 5 】

## 【化 6 2】



10

一般手順 3 に従って化合物 28 (20 mg、30%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.13 (s, 1H)、8.71 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H)、8.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.53 ~ 7.67 (m, 5H)、7.09 ~ 7.25 (m, 4H)、4.64 (s, 2H)、3.75 (s, 3H); MS: 421 [M + H] $^+$ ; 融点: 108 ~ 112; TLC: ヘキサン中 30% EtOAc:  $R_f$ : 0.40。

## 【実施例 3 8】

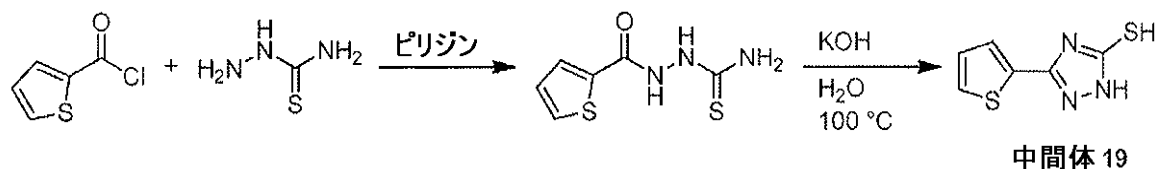
## 【0 2 8 6】

中間体 19 の調製

20

## 【0 2 8 7】

## 【化 6 3】



チオセミカルバジド (5 g、54.9 mmol、1.1 当量) のピリジン (50 mL) 溶液に、2-チオフェンカルボン酸塩化物 (6.5 mL、60.4 mmol) を 0 で 1 時間かけて少量ずつゆっくりと加え、次いで室温で 14 時間撹拌した。反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (50 mL) で中和し、t-BuOH (3 × 100 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製残渣を、10% KOH 水溶液 (60 mL) と共に水 (30 mL) に溶解させ、得られる混合物を 100 で 3 時間撹拌した。次いで反応混合物を 0 に冷却し、10% AcOH 水溶液で中和し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、未精製の中間体 19 (1.2 g) をオフホワイト色の固体として得た。MS: 184 [M + H] $^+$ ; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH / NH<sub>3</sub>:  $R_f$ : 0.60。

30

## 【実施例 3 9】

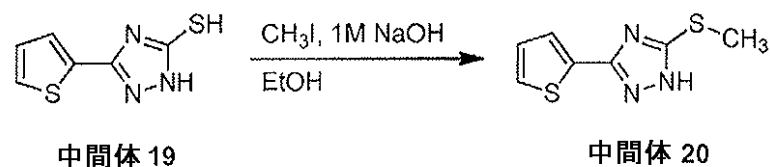
## 【0 2 8 8】

40

中間体 20 の調製

## 【0 2 8 9】

## 【化 6 4】



中間体 19 (120 mg、0.66 mmol) を 1 M NaOH 水溶液 (3 mL) に溶

50

かした溶液に、室温でヨウ化メチル（65  $\mu$ L、1.04 mmol、1.6 当量）の EtOH（2 mL）溶液を加え、得られる混合物を3時間撹拌した。次いで反応混合物を10% AcOH 水溶液（5 mL）で中和し、EtOAc（30 mL）で抽出した。有機層を水（10 mL）、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液（5 mL）、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製化合物を、0~10%の MeOH - CHCl<sub>3</sub> の溶媒勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル（100~200メッシュ）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体20（90 mg、70%）をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR：（DMSO-d<sub>6</sub>） 14.19（br s, 1H）、7.62~7.67（m, 2H）、7.16~7.18（m, 1H）、2.60（s, 3H）；MS：198 [M+H]<sup>+</sup>；TLC：ヘキサン中50% EtOAc：R<sub>f</sub>：0.50。

10

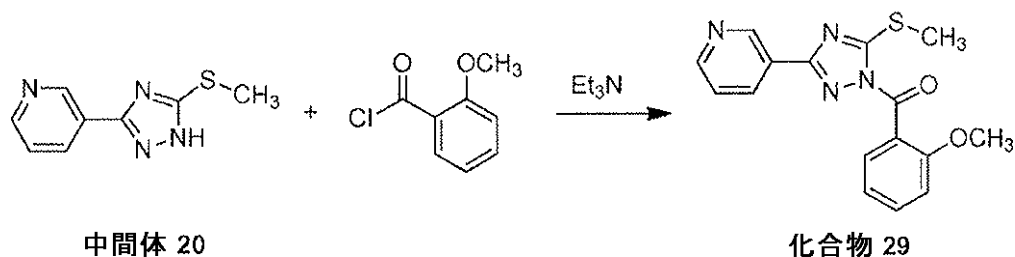
【実施例40】

【0290】

化合物29の調製

【0291】

【化65】



20

一般手順3に従って化合物29（30 mg、29%）を得た。<sup>1</sup>H NMR：（DMSO-d<sub>6</sub>） 7.72（d, J = 4.8 Hz, 1H）、7.56~7.65（m, 3H）、7.25（d, J = 8.8 Hz, 1H）、7.09~7.24（m, 2H）、3.77（s, 3H）、2.73（s, 3H）；MS：332 [M+H]<sup>+</sup>；融点：165~167；TLC：ヘキサン中30% EtOAc：R<sub>f</sub>：0.40。

【実施例41】

30

【0292】

化合物30の調製

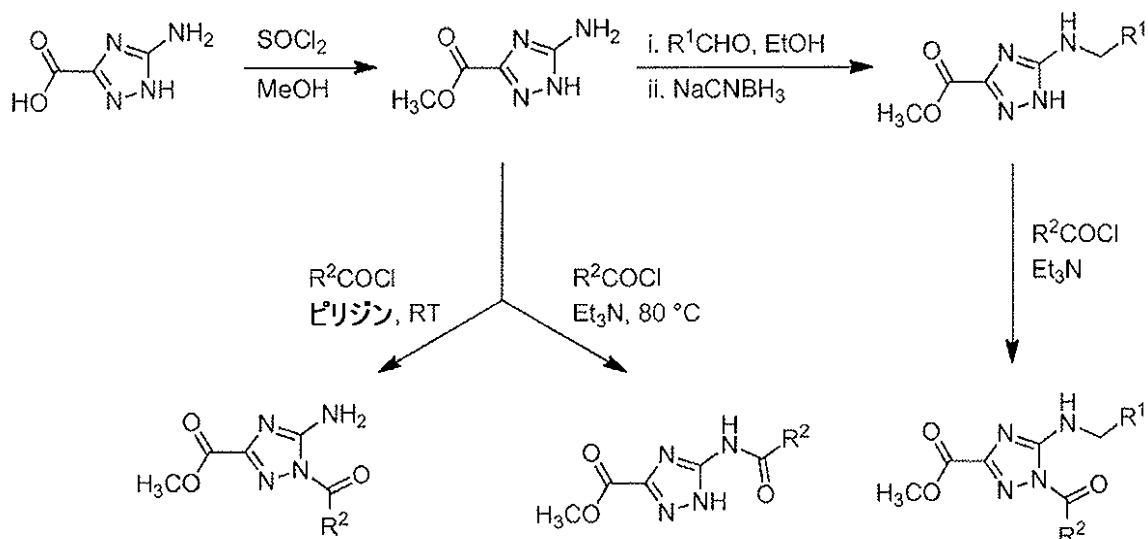
【0293】

化合物30のタイプの化合物の生成についての一般化学スキームを以下の一般スキームVに示すが、「R<sup>1</sup>」および「R<sup>2</sup>」は、実施例1で規定したとおりである。

【0294】

## 【化 6 6】

## 一般スキームV



## 【 0 2 9 5】

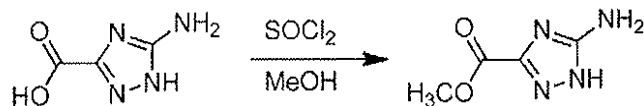
中間体 2 1、2 2、および化合物 3 0 の調製についての詳細な説明は、以下のとおりである。

20

中間体 2 1 の調製

## 【 0 2 9 6】

## 【化 6 7】



中間体 21

5 - アミノ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 3 g、2 3 . 4 m m o l ) を M e O H ( 2 1 m L ) に溶かした冷溶液に、室温で塩化チオニル ( 5 . 4 3 m L、7 4 . 9 m m o l、3 . 2 当量 ) を加え、得られる混合物を 2 4 時間撹拌した。次いで溶媒を除去し、未精製残渣を M e O H - E t <sub>2</sub> O の混合物から再結晶させて、中間体 2 1 ( 3 . 5 g、9 8 % ) を H C l 塩として得た。 <sup>1</sup> H N M R : ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 6 2 ( s , 1 H )、6 . 2 3 ( s , 2 H )、3 . 7 6 ( s , 3 H ) ; M S : 1 4 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 融点 : 2 4 0 ~ 2 4 1 ; T L C : C H C l <sub>3</sub> 中 1 5 % M e O H : R <sub>f</sub> : 0 . 5 0。

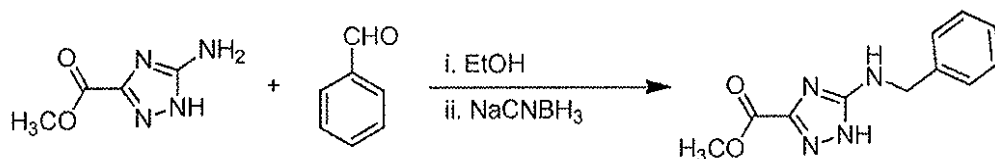
30

## 【 0 2 9 7】

中間体 2 2 の調製

## 【 0 2 9 8】

## 【化 6 8】



中間体 21

中間体 22

中間体 2 1 ( 6 0 0 m g、3 . 3 7 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) 溶液にベンズアルデヒド ( 0 . 7 m L、6 . 7 4 m m o l、2 当量 ) を加え、得られる溶液を 7 5 で 6

40

50

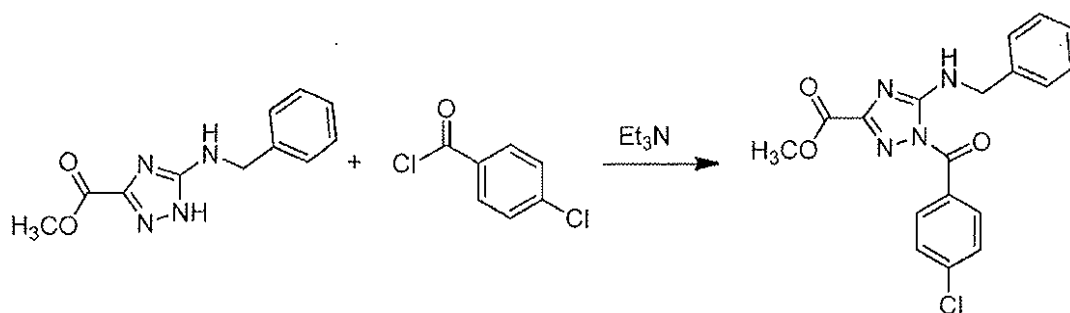
時間撹拌した。次いで  $\text{NaCNBH}_3$  (424 mg、6.74 mmol、2 当量) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。次いで反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせてブライン (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製残渣を、 $\text{EtOAc}$ -ヘキサン (10 ~ 40 %) の勾配混合物を溶離液として使用するシリカ (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 22 (120 mg、15 %) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 12.87 (s, 1H)、7.23 ~ 7.38 (m, 7H)、4.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.08 ~ 3.10 (m, 1H); MS: 233 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; TLC:  $\text{EtOAc}$ :  $R_f$ : 0.70。

【0299】

化合物 30 の調製

【0300】

【化69】



中間体 22

化合物 30

一般手順 3 に従って化合物 30 (25 mg、47 %) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H)、8.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)、7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)、7.24 ~ 7.41 (m, 5H)、4.67 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H)、3.82 (s, 3H); MS: 371 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; TLC: ヘキサン中 20 %  $\text{EtOAc}$ :  $R_f$ : 0.50。

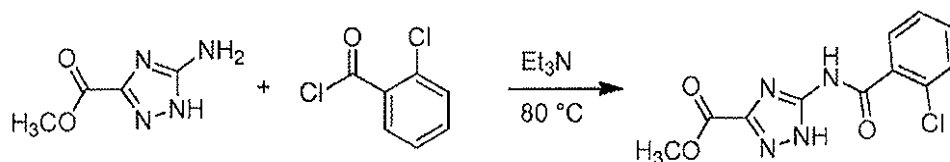
【実施例 42】

【0301】

化合物 31 の調製

【0302】

【化70】



中間体 21

化合物 31

中間体 21 (400 mg、2.24 mmol) の  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 mL) 溶液に、0 で塩化 2-クロロベンゾイル (0.33 mL、2.46 mmol、1.1 当量) を加えた。得られる混合物を 80 に加熱し、4 時間撹拌した。反応混合物を  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で希釈し、DCM (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (40 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製残渣を、0 ~ 6 % の  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$  の勾配混合物を溶離液として使用するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 31 (80 mg、12 %) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 14.36 (s, 1H)、12.37 (s, 1H)、7.46 ~ 7.67 (m, 4H)、3.84 (

s, 3H); MS: 281 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 100~101; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.60。

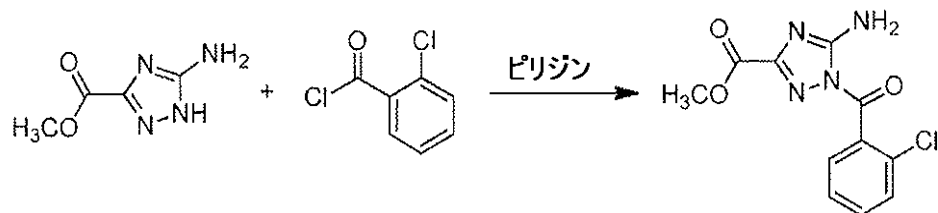
【実施例 43】

【0303】

化合物 32 の調製

【0304】

【化 71】



中間体 21

化合物 32

中間体 21 (300 mg、1.68 mmol) のピリジン (6 mL) 溶液に、0 で塩化 2-クロロベンゾイル (0.24 mL、1.80 mmol、1.1 当量) を加えた。得られる溶液を室温に温め、2 時間撹拌した。反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で希釈し、CHCl<sub>3</sub> (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (40 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製残渣を、0~6% の MeOH-CHCl<sub>3</sub> の勾配混合物を溶離液として使用するシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 32 (99 mg、21%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.00 (s, 2H)、7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.49~7.64 (m, 3H)、3.77 (s, 3H); MS: 281 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH: R<sub>f</sub>: 0.60。

【実施例 44】

【0305】

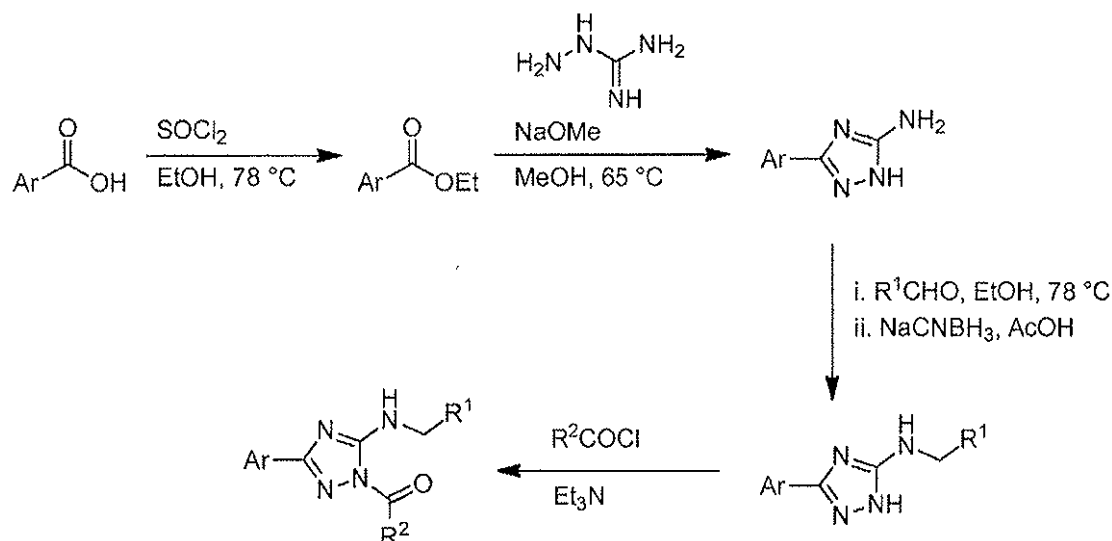
化合物 33 の調製

一般スキーム VI. 化合物 33 を含む本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム VI で開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例 1 で規定したとおりである。

【0306】

## 【化 7 2】

## 一般スキームVI



## 【0307】

中間体 23 ~ 28 および化合物 33 の合成についての説明は、以下のとおりである。中  
間体 23 の合成では、以下の一般手順 8 に従った。

20

## 【0308】

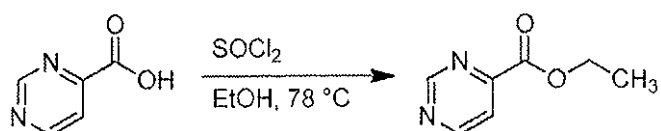
中間体 23 の調製 [ 一般手順 8 ]

中間体 23 の調製では、一般手順 8 に従った。

一般手順 8

## 【0309】

## 【化 7 3】



## 中間体 23

ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 2 g、16.1 mmol ) の EtOH ( 15 mL ) 溶液に、塩化チオニル ( 3.55 mL、48.4 mmol、3 当量 ) を滴下し、得られる混合物を 14 時間加熱還流した。次いで混合物を室温に冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液でアルカリ性にして pH 8 とした。次いで塩基性溶液を EtOAc ( 4 × 50 mL ) で抽出した。有機層を合わせてブライン ( 30 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体 23 ( 1.7 g、77% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR : ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.40 ( d, J = 1.0 Hz, 1H )、9.10 ( d, J = 5.1 Hz, 1H )、8.05 ( dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H )、4.39 ( q, J = 7.1 Hz, 2H )、1.35 ( t, J = 7.1 Hz, 3H ) ; MS : 153 [ M + H ]<sup>+</sup> ; TLC : EtOAc 中 40% ヘキサン : R<sub>f</sub> : 0.40。

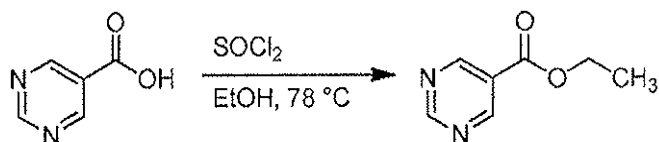
40

## 【0310】

中間体 24 の調製

## 【0311】

## 【化 7 4】



中間体 24

一般手順 8 に従って未精製の中間体 24 (950 mg、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.43 (s, 1H)、9.26 (s, 2H)、4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); TLC : ヘキサン中 40% EtOAc : R<sub>f</sub> : 0.50。

10

## 【0312】

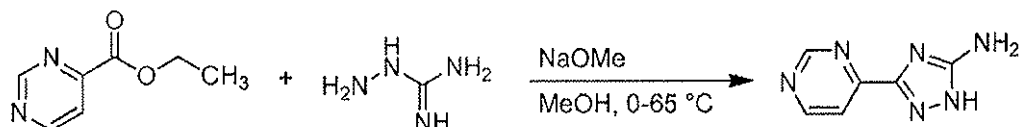
中間体 25 の調製 [一般手順 9]

中間体 25 の調製では、一般手順 9 に従った。

一般手順 9

## 【0313】

## 【化 7 5】



20

中間体 23

中間体 25

アミノグアニジン硫酸塩 (10.3 g、42.1 mmol、4 当量) を新たに調製した NaOMe (28 mL の無水 MeOH 中に 968 mg、42.1 mmol の Na を使用) に混ぜた、激しく攪拌されている状態の混合物に、0 で中間体 23 (1.6 g、10.5 mmol) を滴下した。得られる混合物を 20 時間加熱還流した。次いで混合物を室温に冷却し、氷冷水 (20 mL) 上に慎重に注ぎ、真空中で濃縮した。未精製残渣を、4 ~ 10% の MeOH - CHCl<sub>3</sub> を溶離液として使用しながら中性アルミナで精製して、中間体 25 (500 mg、26%) を得た。MS : 163 [M + H]<sup>+</sup>; TLC : CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH : R<sub>f</sub> : 0.20。

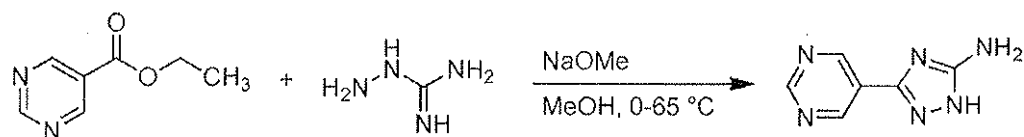
30

## 【0314】

中間体 26 の調製

## 【0315】

## 【化 7 6】



40

中間体 24

中間体 26

一般手順 9 に従って中間体 26 (500 mg、45%) を得た。<sup>1</sup>H NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.44 (br s, 1H)、9.17 ~ 9.18 (m, 3H)、6.32 (s, 2H); TLC : CHCl<sub>3</sub> 中 20% MeOH : R<sub>f</sub> : 0.20。

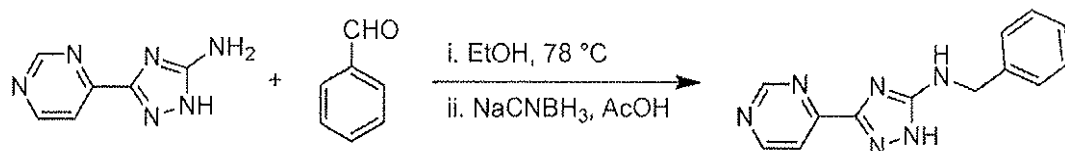
## 【0316】

中間体 27 の調製

## 【0317】



## 【化 7 7】



中間体 25

中間体 27

一般手順 2 に従って中間体 27 (210 mg、34%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.80 (s, 1H)、9.18 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.25 ~ 7.40 (m, 5H)、4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H); TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

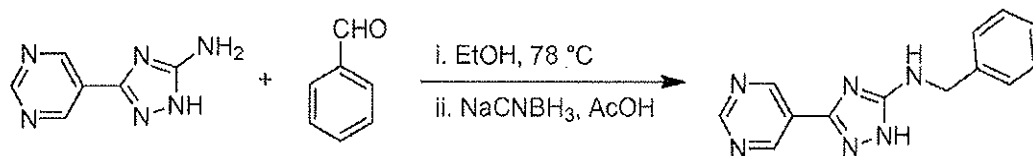
10

## 【0318】

中間体 28 の調製

## 【0319】

## 【化 7 8】



中間体 26

中間体 28

一般手順 2 に従って中間体 28 (160 mg、20%) を得た。MS: 253 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

## 【0320】

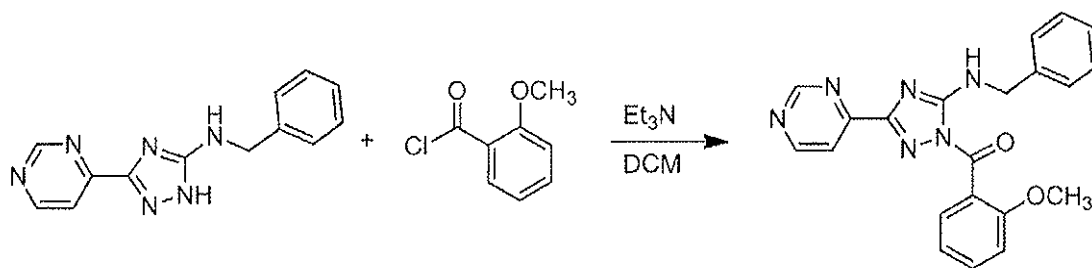
化合物 33 の調製 [一般手順 10]

化合物 33 の調製では、一般手順 10 に従った。

一般手順 10

## 【0321】

## 【化 7 9】



中間体 27

化合物 33

中間体 27 (70 mg、0.27 mmol) を Et<sub>3</sub>N (0.18 mL、1.35 mmol) および DCM (3 mL) に溶かした溶液に、0 で塩化 2 - メトキシベンゾイル (72 μL、0.54 mmol、2 当量) を加えた。得られる混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせて NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (10 mL)、水 (2 × 5 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 70% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 33 (45 mg、29%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21 (s, 1H)、8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H)

40

50

、7.93 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H)、7.08 ~ 7.60 (m, 10H)、4.72 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H)、3.77 (s, 3H); MS: 387  $[M+H]^+$ ; 融点: 192 ~ 195 ; TLC: EtOAc 中 40% ヘキサン:  $R_f$ : 0.30。

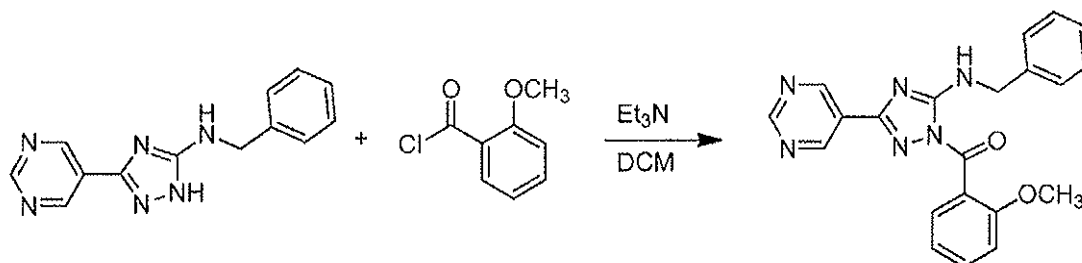
【実施例 45】

【0322】

化合物 34 の調製

【0323】

【化 80】



中間体 28

化合物 34

一般手順 10 に続いて分取 HPLC 精製にかけると、化合物 34 (30 mg、16%) が得られた。 $^1H$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 9.26 (s, 1H)、9.11 (s, 2H)、8.64 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H)、7.07 ~ 7.60 (m, 9H)、4.71 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.78 (s, 3H); MS: 387  $[M+H]^+$ ; 融点: 154 ~ 157 ; TLC: ヘキサン 中 40% EtOAc:  $R_f$ : 0.20。

【実施例 46】

【0324】

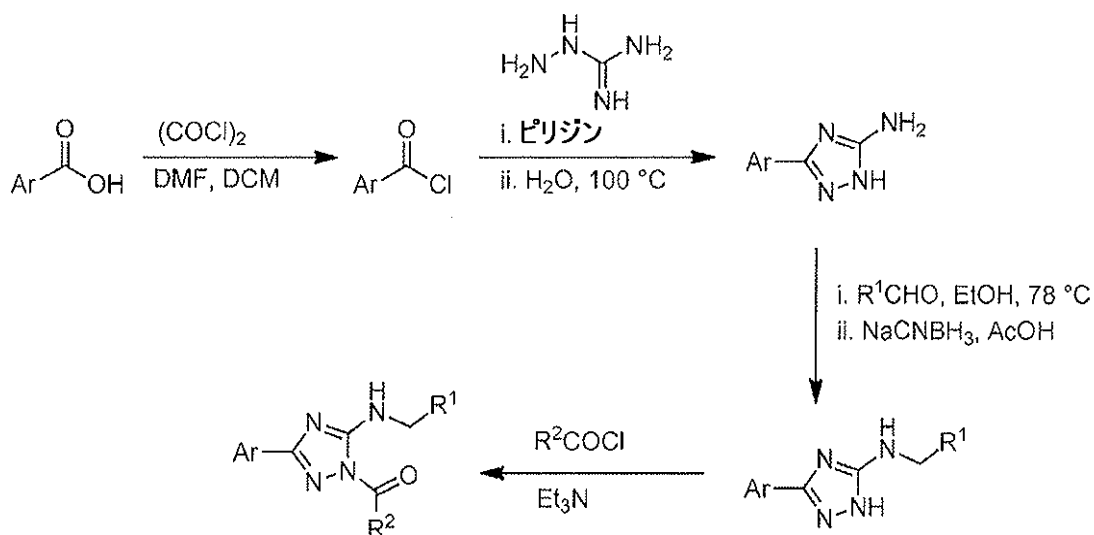
化合物 35 の調製

一般スキーム VII. 化合物 35 を含む本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム VII で開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例 1 で規定したとおりである。

【0325】

【化 81】

一般スキーム VII



【0326】

中間体 29、30、および化合物 35 の合成についての説明は、以下のとおりである。

中間体 29 の調製

10

20

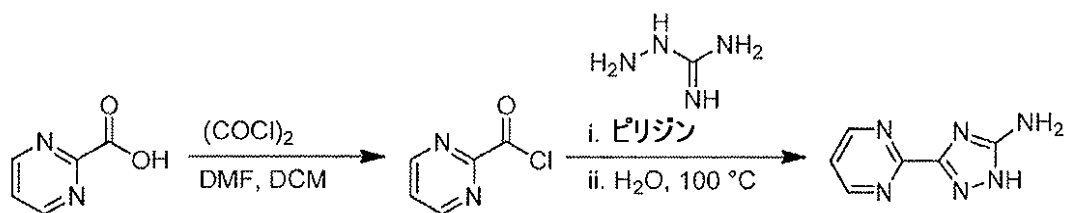
30

40

50

【 0 3 2 7 】

【 化 8 2 】



中間体 29

10

ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 2 g、16.1 mmol ) の無水 DCM ( 30 mL ) 溶液に、0 で塩化オキサリル ( 2.36 mL、24.2 mmol、1.5 当量 ) および触媒量の DMF を加えた。得られる混合物を室温に温め、3 時間撹拌した。真空中で揮発性物質を除去し、残渣を入念に乾燥させて、ピリミジン - 2 - カルボン酸塩化物 ( 2.1 g、14.8 mmol ) を黒色の固体として得た。未精製材料を、アミノグアニジン硫酸塩 ( 5.5 g、22.2 mmol、1.5 当量 ) のピリジン ( 20 mL ) 溶液に 0 で少量ずつ加えた。得られる混合物を室温に温め、14 時間撹拌した。次いで混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で中和し、t-BuOH ( 5 × 50 mL ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を水 ( 45 mL ) に溶解させ、得られる溶液を 24 時間 100 に加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、t-BuOH ( 5 × 30 mL ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体 29 ( 650 mg、25% ) をオフホワイト色の固体として得た。TLC : CHCl<sub>3</sub> 中 30% MeOH : R<sub>f</sub> : 0.20。

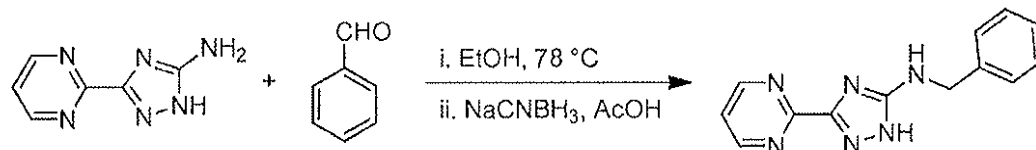
20

【 0 3 2 8 】

中間体 30 の調製

【 0 3 2 9 】

【 化 8 3 】



中間体 29

中間体 30

30

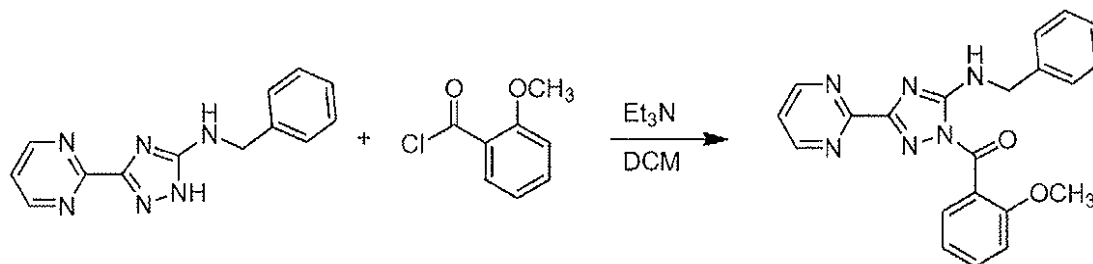
一般手順 2 に従って中間体 30 ( 120 mg、17% ) を得た。MS : 253 [ M + H ]<sup>+</sup> ; TLC : EtOAc : R<sub>f</sub> : 0.30。

【 0 3 3 0 】

化合物 35 の調製

【 0 3 3 1 】

【 化 8 4 】



中間体 30

化合物 35

40

一般手順 10 に従って化合物 35 ( 32 mg、21% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR : ( DM

50

S O - d<sub>6</sub>) 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H)、8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H)、7.08 ~ 7.59 (m, 10H)、4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H); MS: 387 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 203 ~ 205; TLC: EtOAc 中 40% ヘキサン: R<sub>f</sub>: 0.40。

【実施例 47】

【0332】

化合物 36 の調製

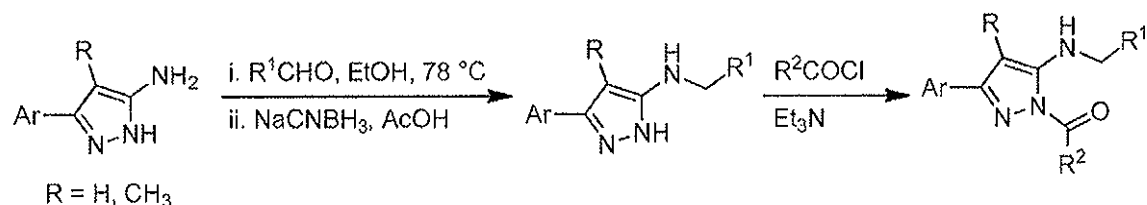
一般スキーム V I I I . 化合物 36 を含む本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム V I I で開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例 1 で規定したとおりである。

10

【0333】

【化 85】

一般スキーム VIII



20

【0334】

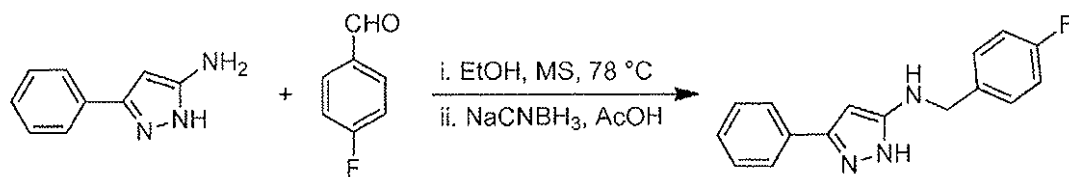
中間体 31 の調製

中間体 31 の調製では、一般手順 11 に従った。

一般手順 11

【0335】

【化 86】



中間体 31

30

3 - アミノ - 5 - フェニルピラゾール (400 mg、2.51 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、室温で 4 - フルオロベンズアルデヒド (0.54 mL、5.03 mmol、2 当量) および分子ふるい (4 粉末) を加え、得られる混合物を加熱還流した。8 時間後、反応混合物を 0 に冷却し、AcOH (0.4 mL) および NaCNBH<sub>3</sub> (316 mg、5.03 mmol、2 当量) を加えた。次いで混合物を室温に温め、15 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、Celite パッドで濾過して無機材料を除去した。次いで濾液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 × 20 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 50% の溶媒勾配の EtOAc - 石油エーテルを溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 31 (240 mg、36%) をオフホワイト色の固体として得た。MS: 268 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

40

【0336】

化合物 36 の調製

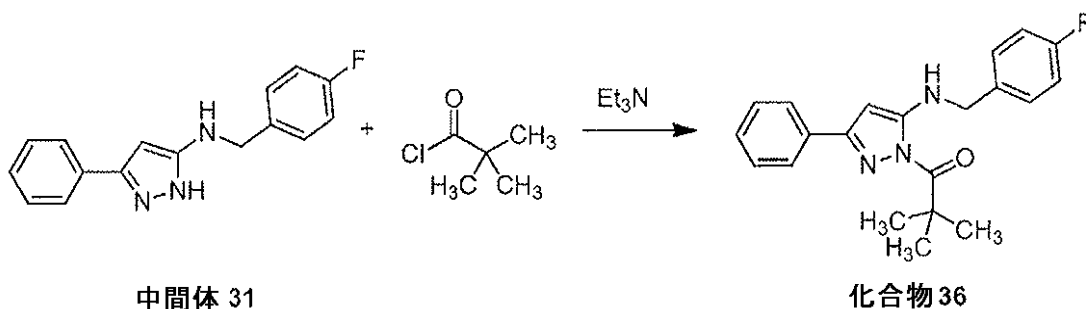
化合物 36 の調製では、一般手順 12 に従った。

一般手順 12

50

【 0 3 3 7 】

【 化 8 7 】



10

中間体 31 (60 mg、0.22 mmol) のトリエチルアミン (3 mL) 溶液に、室温で塩化ピバロイル (32  $\mu$ L、0.26 mmol、1.2 当量) を加え、3 時間撹拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2  $\times$  5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製化合物を、0 ~ 10 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 36 (23 mg、29 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 7.79 ~ 7.84 (m, 3H)、7.37 ~ 7.49 (m, 5H)、7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.89 (s, 1H)、4.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、1.49 (s, 9H); MS: 352 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 20 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

20

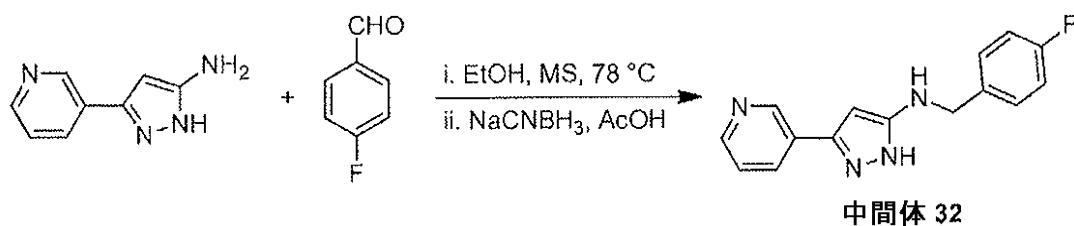
【 実施例 4 8 】

【 0 3 3 8 】

中間体 32 の調製

【 0 3 3 9 】

【 化 8 8 】



30

一般手順 11 に従って中間体 32 (200 mg、24 %) を得た。MS: 269 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

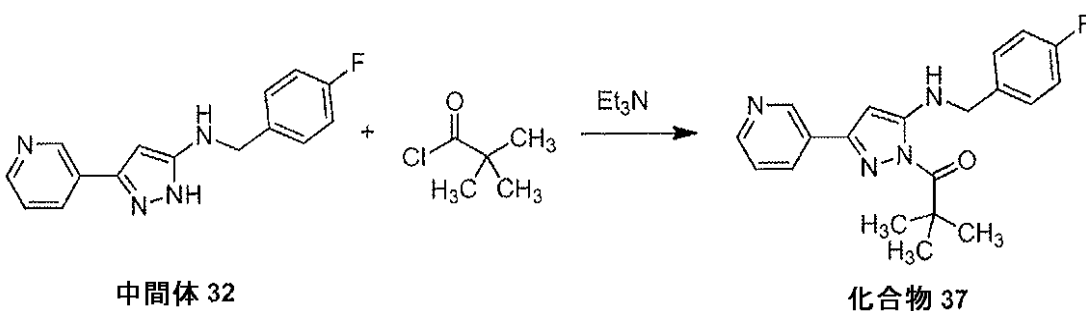
【 実施例 4 9 】

【 0 3 4 0 】

化合物 37 の調製

【 0 3 4 1 】

【 化 8 9 】



40

50

一般手順 1 2 に従って化合物 3 7 ( 1 0 m g 、 1 5 % ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR : ( DM SO -  $d_6$  ) 8 . 9 9 ( d ,  $J = 1 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 8 . 5 8 ( d d ,  $J = 4 . 9$  , 1 . 3 H z , 1 H ) 、 8 . 1 4 ~ 8 . 1 6 ( m , 1 H ) 、 7 . 8 3 ( t ,  $J = 6 . 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 4 5 ~ 7 . 4 8 ( m , 3 H ) 、 7 . 1 6 ( t ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 6 . 0 1 ( s , 1 H ) 、 4 . 3 8 ( d ,  $J = 6 . 1 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 1 . 4 9 ( s , 9 H ) ; MS : 3 5 3 [ M + H ]  $^+$  ; TLC : ヘキサン中 3 0 % Et O A c :  $R_f$  : 0 . 6 0 。

【実施例 5 0】

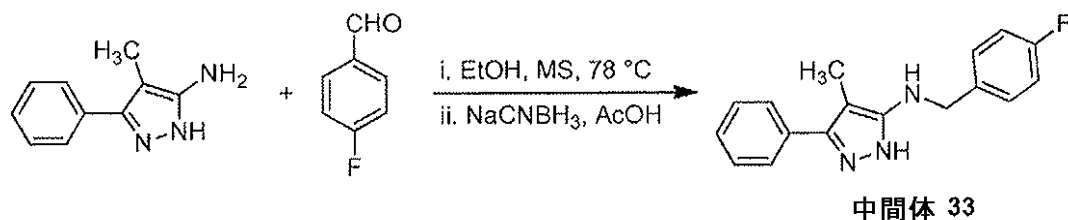
【 0 3 4 2 】

中間体 3 3 の調製

10

【 0 3 4 3 】

【化 9 0】



一般手順 1 1 に従って中間体 3 3 ( 3 5 m g 、 4 4 % ) を得た。 MS : 2 8 2 [ M + H ]  $^+$  ; TLC : ヘキサン中 5 0 % Et O A c :  $R_f$  : 0 . 5 0 。 20

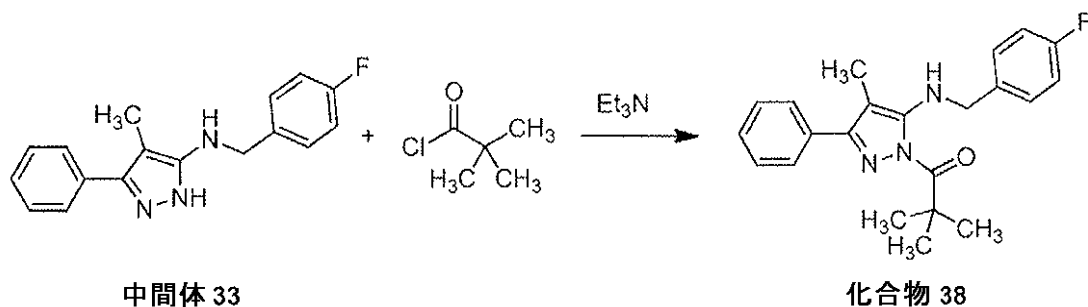
【実施例 5 1】

【 0 3 4 4 】

化合物 3 8 の調製

【 0 3 4 5 】

【化 9 1】



30

一般手順 1 2 に従って化合物 3 8 ( 6 m g 、 7 % ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR : ( DMSO -  $d_6$  ) 7 . 5 6 ~ 7 . 5 9 ( m , 2 H ) 、 7 . 3 4 ~ 7 . 4 9 ( m , 6 H ) 、 7 . 1 8 ( t ,  $J = 9 . 0 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 4 . 5 2 ( d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 2 . 0 4 ( s , 3 H ) 、 1 . 4 3 ( s , 9 H ) ; MS : 3 6 6 [ M + H ]  $^+$  ; TLC : ヘキサン中 2 0 % Et O A c :  $R_f$  : 0 . 7 0 。 40

【実施例 5 2】

【 0 3 4 6 】

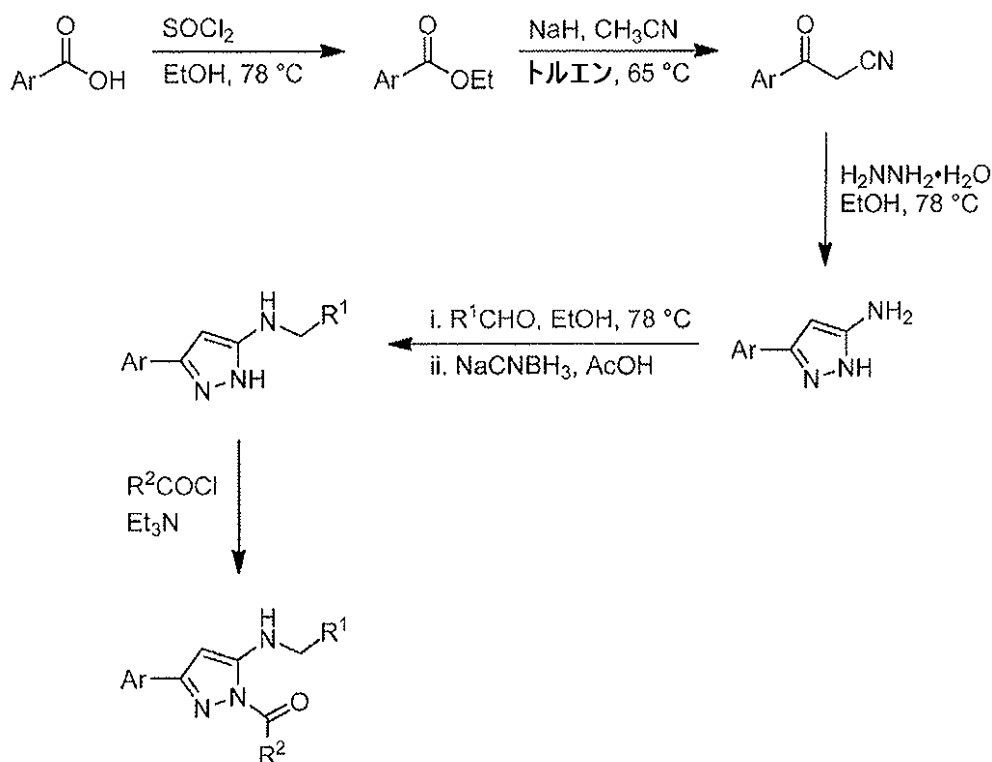
化合物 3 9 の調製

一般スキーム I X . 化合物 3 9 を含む本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム I X で開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例 1 で規定したとおりである。

【 0 3 4 7 】

## 【化 9 2】

## 一般スキームIX



## 【 0 3 4 8 】

中間体 3 4 ~ 3 7 および化合物 3 9 の合成についての説明は、以下のとおりである。

## 【 0 3 4 9 】

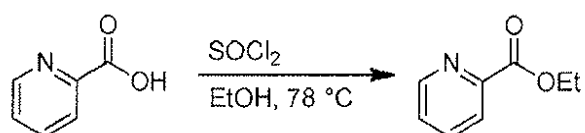
中間体 3 4 の調製 [ 一般手順 1 3 ]

中間体 3 4 の調製では、一般手順 1 3 に従った。

一般手順 1 3

## 【 0 3 5 0 】

## 【化 9 3】



中間体 34

ピコリン酸 (3 g、24.4 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液に、0 で塩化チオニル (5.4 mL、73.2 mmol、3 当量) を加えた。得られる混合物を加熱還流し、2 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、溶媒を蒸発させた。得られる残渣を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液中に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、DCM を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 34 (3 g、81%) を無色の液体として得た。MS: 152 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: CHCl<sub>3</sub> 中 10% MeOH / NH<sub>3</sub>; R<sub>f</sub>: 0.70。

40

## 【 0 3 5 1 】

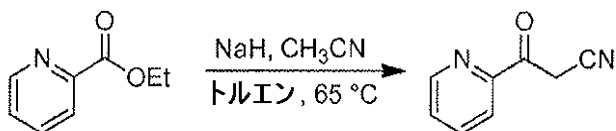
中間体 3 5 の調製 [ 一般手順 1 4 ]

中間体 3 5 の調製では、一般手順 1 4 に従った。

一般手順 1 4

## 【 0 3 5 2 】

## 【化 9 4】



中間体 34

中間体 35

NaH (784 mg、19.6 mmol、1 当量、鉱油中 60%) をトルエン (50 mL) に混ぜた混合物に、中間体 34 (3 g、19.6 mmol) および  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.8 mL、19.6 mmol、1 当量) を無水トルエン (10 mL) に溶かした溶液を、65 でゆっくりと加えた。得られる混合物を 65 で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (20 mL) で失活させた。得られる固体を濾過して、中間体 35 (1.5 g、53%) を褐色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.70 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H)、8.12 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H)、7.90 ~ 7.94 (m, 1H)、7.56 ~ 7.60 (m, 1H)、4.41 (s, 2H); MS: 147 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; TLC: EtOAc:  $R_f$ : 0.40。

## 【0353】

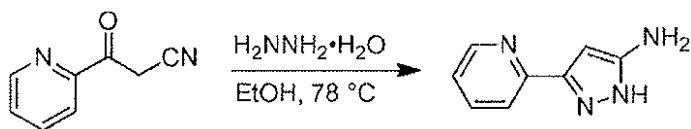
中間体 36 の調製 [一般手順 15]

中間体 36 の調製では、一般手順 15 に従った。

一般手順 15

## 【0354】

## 【化 9 5】



中間体 35

中間体 36

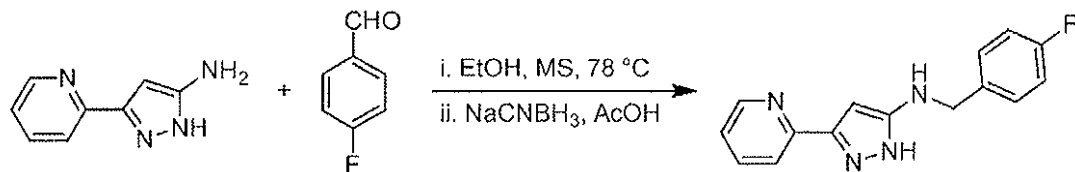
中間体 35 (1 g、6.8 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、室温でヒドラジン水和物 (0.34 mL、6.8 mmol、1 当量) を加えた。次いで混合物を加熱還流し、20 時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させた。得られる未精製材料を  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 20 mL) 中で摩砕し、真空中で乾燥させて、中間体 36 (700 mg、64%) を褐色の液体として得た。 $^1\text{H}$  NMR: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.53 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H)、7.78 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.23 ~ 7.26 (m, 1H)、5.95 (s, 1H)、4.84 (br s, 2H); MS: 161 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; TLC: EtOAc:  $R_f$ : 0.20。

## 【0355】

中間体 37 の調製

## 【0356】

## 【化 9 6】



中間体 36

中間体 37

一般手順 11 に従って中間体 37 (450 mg) を得た。MS: 269 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; TLC: EtOAc:  $R_f$ : 0.40。

## 【0357】

10

20

30

40

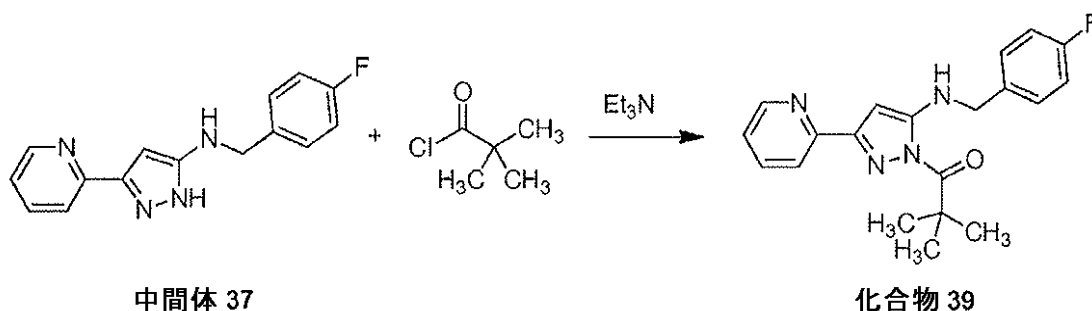
50



## 化合物 39 の調製

【 0 3 5 8 】

【 化 9 7 】



10

一般手順 12 に従って化合物 39 (40 mg、30%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DM SO-d<sub>6</sub>) 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.86 ~ 7.98 (m, 3H)、7.38 ~ 7.46 (m, 3H)、7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.84 (s, 1H)、4.40 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、1.50 (s, 9H); MS: 353 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 102 ~ 103; TLC: ヘキサン中 20% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

【実施例 53】

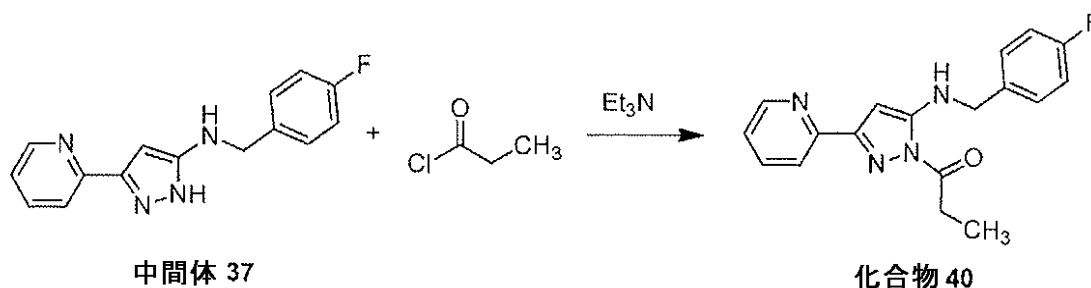
【 0 3 5 9 】

20

## 化合物 40 の調製

【 0 3 6 0 】

【 化 9 8 】



30

一般手順 12 に従って化合物 40 (38 mg、29%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DM SO-d<sub>6</sub>) 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.79 ~ 7.88 (m, 2H)、7.37 ~ 7.46 (m, 3H)、7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.87 (s, 1H)、4.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS: 325 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 106 ~ 108; TLC: ヘキサン中 20% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

【実施例 54】

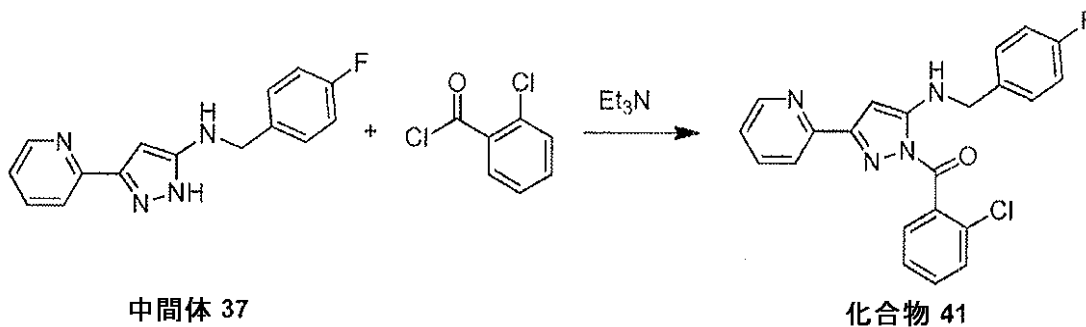
【 0 3 6 1 】

40

## 化合物 41 の調製

【 0 3 6 2 】

## 【化 9 9】



10

一般手順 1 2 に従って化合物 4 1 (30 mg、20%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMF SO-d<sub>6</sub>) 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、7.71 ~ 7.78 (m, 2H)、7.49 ~ 7.63 (m, 6H)、7.34 ~ 7.37 (m, 1H)、7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、5.94 (s, 1H)、4.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: 407 [M + H]<sup>+</sup>, 409 [M + 2 + H]<sup>+</sup>; 融点: 137 ~ 136; TLC: ヘキサン中 20% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

## 【実施例 5 5】

## 【0363】

20

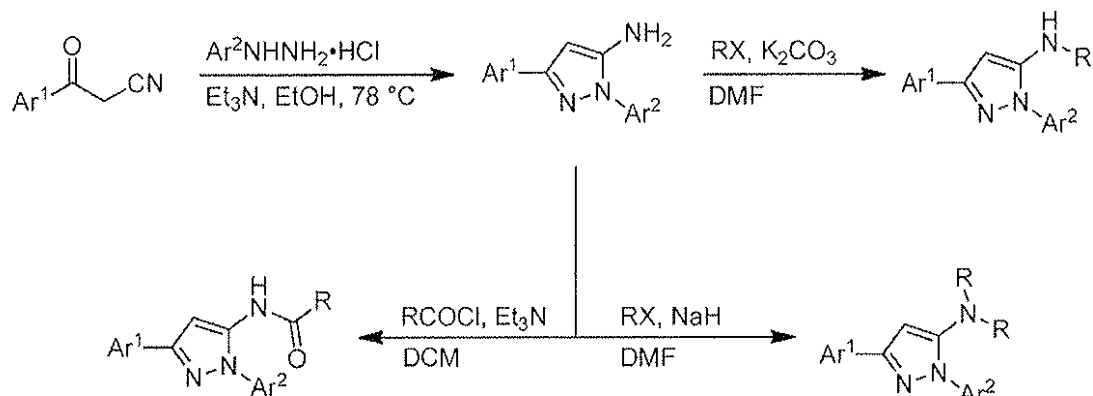
## 一般スキーム X

本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム X で開示するが、用語「R」は、存在毎に、独立に、実施例 1 で規定したような「R<sup>1</sup>」および「R<sup>2</sup>」であり、「Ar<sup>1</sup>」および「Ar<sup>2</sup>」は、実施例 1 で「Ar」として規定したものである。

## 【0364】

## 【化 100】

## 一般スキーム X



30

40

## 【実施例 5 6】

## 【0365】

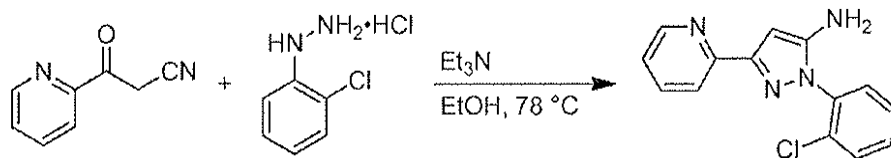
## 化合物 4 2 の調製 [一般手順 1 6]

化合物 4 2 の調製では、一般手順 1 6 に従った。

## 一般手順 1 6

## 【0366】

## 【化 1 0 1】



中間体 35

化合物 42

中間体 35 (100 mg、0.68 mmol) の EtOH (3 mL) 溶液に、2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (122 mg、0.68 mmol、1 当量) および Et<sub>3</sub>N (95  $\mu$ L、0.68 mmol、1 当量) を加えた。得られる溶液を加熱還流し、2 時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させた。未精製材料を、0~70% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 42 (70 mg、37%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.64~7.84 (m, 3H)、7.28~7.29 (m, 1H)、6.00 (s, 1H)、5.31 (s, 2H); MS: 271 [M+H]<sup>+</sup>, 273 [M+2+H]<sup>+</sup>; 融点: 134~137; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.20。

## 【実施例 57】

## 【0367】

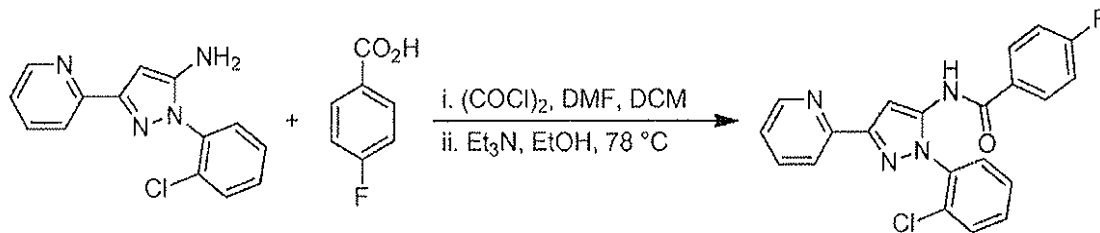
化合物 43 の調製 [一般手順 17]

化合物 43 の調製では、一般手順 17 に従った。

一般手順 17

## 【0368】

## 【化 1 0 2】



化合物 42

化合物 43

4-フルオロ安息香酸の DCM (20 mL) 溶液に、0 で塩化オキサリル (7.2 mL、5.37 mmol、1.5 当量) および DMF (0.5 mL) を加えた。得られる混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。揮発性物質を蒸発させ、混合物をトルエン (30 mL) と共蒸留した。得られる材料を真空中で乾燥させて、未精製の塩化 4-フルオロベンゾイル (500 mg) を無色の液体として得、これをさらに精製することなく使用した。化合物 42 (70 mg、0.26 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に、室温で塩化 4-フルオロベンゾイル (49 mg、0.31 mmol、1.2 当量) および Et<sub>3</sub>N (0.36 mL、2.59 mmol、10 当量) を加え、得られる混合物を 3 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 x 5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0~60% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100~200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 43 (25 mg、25%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H)、8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.82~7.88 (m, 3H)、7.49~7.68 (m, 4H)、7.31~7.39 (m, 3H)、7.06 (s, 1H); MS: 393 [M+H]<sup>+</sup>, 395 [M+2+H]<sup>+</sup>

; 融点: 186 ~ 188 ; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

【実施例 58】

【0369】

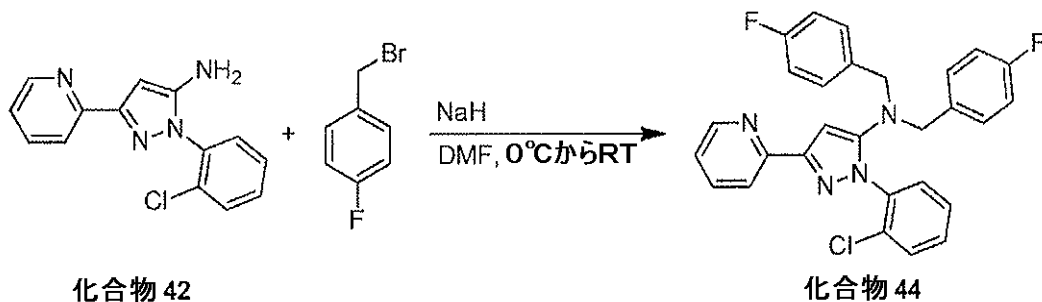
化合物 44 の調製 [一般手順 18]

化合物 44 の調製では、一般手順 18 に従った。

一般手順 18

【0370】

【化 103】



化合物 42 (100 mg、0.37 mmol) および臭化 4 - フルオロベンジル (30  $\mu$ L、0.22 mmol、0.6 当量) を DMF (4 mL) に溶かした溶液に、0 で水素化ナトリウム (17.7 mg、0.37 mmol、1 当量、鉱油中 60%) を加えた。得られる混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2  $\times$  5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2  $\times$  5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 20% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 44 (25 mg、13%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.73 ~ 7.88 (m, 3H)、7.49 ~ 7.62 (m, 3H)、7.30 ~ 7.33 (m, 1H)、7.06 ~ 7.15 (m, 8H)、6.63 (s, 1H)、3.96 (s, 4H); MS: 487 [M + H]<sup>+</sup>, 489 [M + 2 + H]<sup>+</sup>; 融点: 113 ~ 117 ; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.60。

【実施例 59】

【0371】

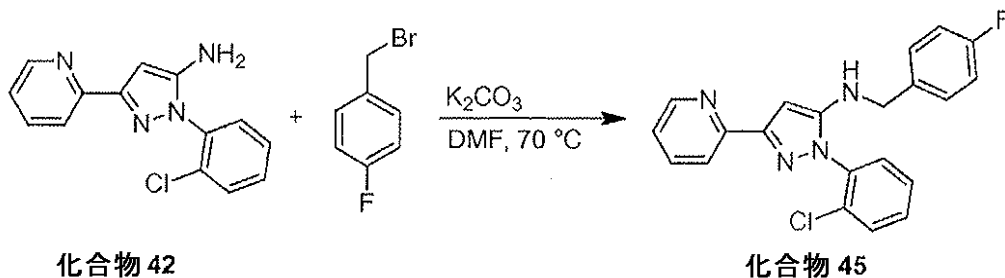
化合物 45 の調製 [一般手順 19]

化合物 45 の調製では、一般手順 19 に従った。

一般手順 19

【0372】

【化 104】



化合物 42 (300 mg、1.11 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、室温で臭化 4 - フルオロベンジル (126 mg、0.67 mmol、0.6 当量) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310 mg、2.24 mmol、2 当量) を加えた。得られる混合物を 70 に加熱し、8 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出し

た。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 × 5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、40%のEtOAc-ヘキサンを使用する分取TLCによって、引き続いて分取HPLCによってある程度精製して、化合物45 (16 mg、4%) をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.70 ~ 7.83 (m, 3H)、7.54 ~ 7.60 (m, 3H)、7.40 ~ 7.43 (m, 2H)、7.12 ~ 7.27 (m, 3H)、6.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.24 (d, J = 5.7 Hz, 2H); MS: 379 [M+H]<sup>+</sup>, 381 [M+2+H]<sup>+</sup>; 融点: 159 ~ 162; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

10

## 【実施例60】

## 【0373】

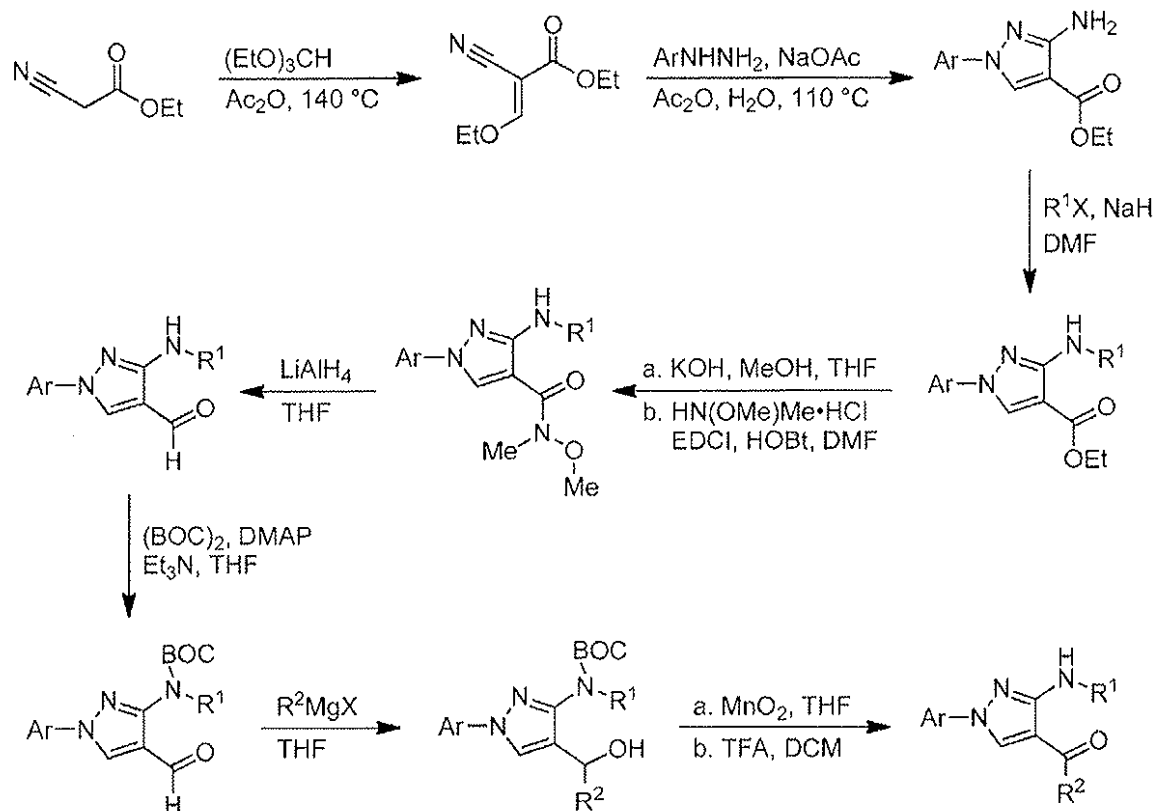
## 一般スキームXI

本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキームXIで開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例1で規定したとおりである。

## 【0374】

## 【化105】

## 一般スキームXI



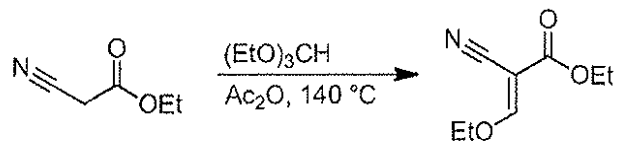
## 【実施例61】

## 【0375】

## 中間体38の調製

## 【0376】

## 【化 1 0 6】



中間体 38

シアノ酢酸エチル (20 g、176.8 mmol) およびオルトギ酸トリエチル (29.4 mL、176.8 mmol) を無水酢酸 (100 mL) に溶かした溶液を、140 に加熱し、5 時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させて、未精製の中間体 38 (23 g、76%) を低融点の固体として得た。MS: 170 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 30 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

10

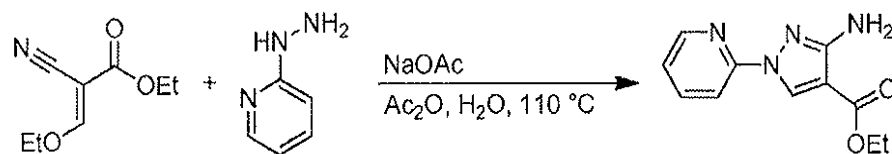
## 【実施例 6 2】

## 【0 3 7 7】

中間体 39 の調製

## 【0 3 7 8】

## 【化 1 0 7】



中間体 38

中間体 39

中間体 38 (8.45 g、50.0 mmol) および 2 - ヒドラジノピリジン (5 g、45.5 mmol、0.9 当量) を AcOH (100 mL) および水 (20 mL) に溶かした溶液に、酢酸ナトリウム (8.2 g、100 mmol、2 当量) を加えた。得られる混合物を 110 で加熱し、16 時間撹拌した。次いで混合物を冷まし、氷冷水を加えた。濾過によって沈殿を集め、Et<sub>2</sub>O で洗浄し、真空中で乾燥させて、中間体 39 (4 g、38%) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.48 ~ 8.49 (m, 1H)、8.00 ~ 8.04 (m, 1H)、7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.65 (br s, 2H)、7.33 ~ 7.36 (m, 1H)、4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: 233 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 15 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

30

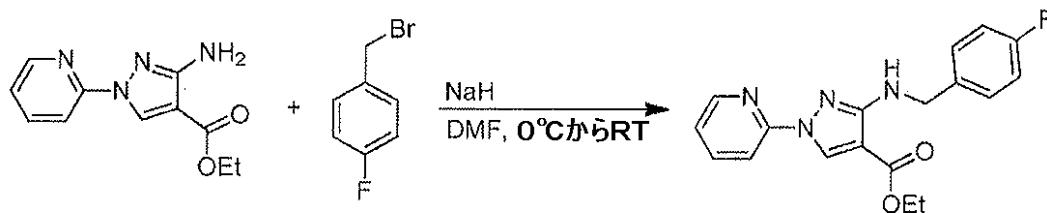
## 【実施例 6 3】

## 【0 3 7 9】

化合物 46 の調製

## 【0 3 8 0】

## 【化 1 0 8】



中間体 39

化合物 46

中間体 39 (3.5 g、15.1 mmol) の DMF (300 mL) 溶液に、0 で水素化ナトリウム (603 mg、15.1 mmol、1 当量、鉱油中 60%) を加えた。30 分後、臭化 4 - フルオロベンジル (2.85 g、15.1 mmol、1 当量) の DMF

50

(50 mL) 溶液を加え、得られる混合物を室温に温めた。5 時間後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (5 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 5 % の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、ある程度に純粋な生成物を得た。次いで材料を Et<sub>2</sub>O およびペンタンから再結晶させて、化合物 46 (2.8 g、55 %) を淡黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.50 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、8.45 ~ 8.46 (m, 1H)、8.00 ~ 8.05 (m, 1H)、7.82 ~ 7.89 (m, 2H)、7.24 ~ 7.38 (m, 3H)、7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H)、4.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: 341 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 99 ~ 100; TLC: ヘキサン中 15 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

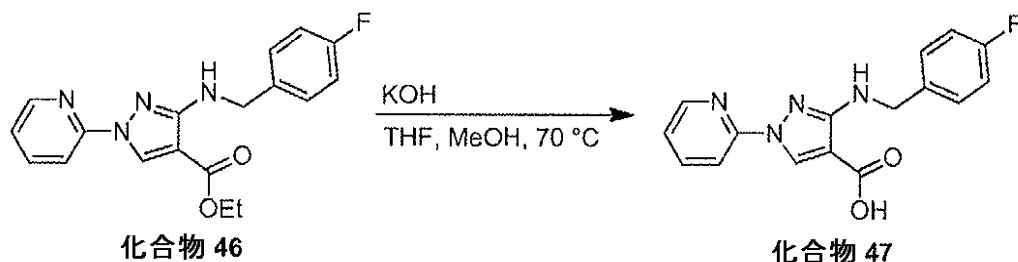
#### 【実施例 64】

##### 【0381】

化合物 47 の調製

##### 【0382】

##### 【化109】



化合物 46 (2.8 g、8.23 mmol) を THF (10 mL) および MeOH (10 mL) に溶かした溶液に、水酸化カリウム (922 mg、16.5 mmol) を加えた。得られる混合物を 70 °C に加熱し、16 時間撹拌した。次いで反応混合物を HCl 水溶液 (2 N) で中和し、得られる沈殿を濾過によって集め、水 (50 mL) で洗浄し、入念に乾燥させて、化合物 47 (2.1 g、84 %) をオフホワイト色の固体として得た。MS: 313 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

#### 【実施例 65】

##### 【0383】

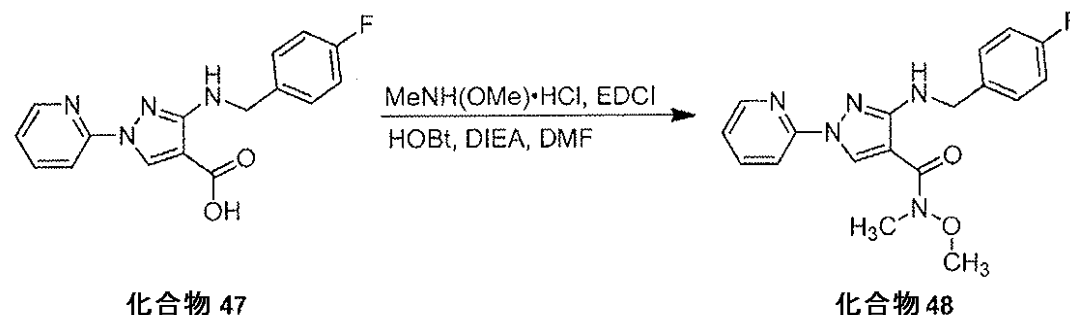
化合物 48 の調製 [一般手順 20]

化合物 48 の調製では、一般手順 20 に従った。

一般手順 20

##### 【0384】

##### 【化110】



EDCI (2.0 g、10.1 mmol、1.5 当量)、HOBT (3.1 g、21.2 mmol、3.2 当量)、DIEA (3.5 mL、20.2 mmol、3 当量)、およ

び化合物 47 (2.1 g、6.73 mmol) を DMF (30 mL) に混ぜた混合物に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (979 mg、10.1 mmol、1.5 当量) を加えた。得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。次いで混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 30 % の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 48 (1.5 g、65 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.29 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.98 ~ 8.04 (m, 1H)、7.82 ~ 7.85 (m, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.34 ~ 7.38 (m, 1H)、7.06 ~ 7.19 (m, 4H)、4.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、3.28 (s, 3H)、3.14 (s, 3H); MS: 356 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 88 ~ 99; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

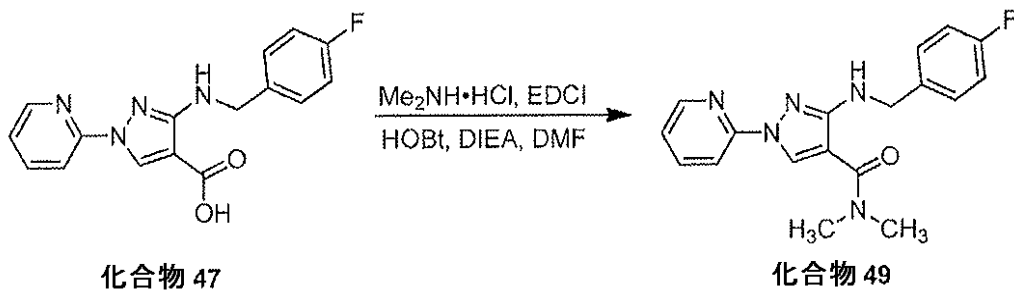
【実施例 66】

【0385】

化合物 49 の調製

【0386】

【化 111】



一般手順 20 に従って化合物 49 (31 mg、32 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H)、8.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.99 ~ 8.03 (m, 1H)、7.88 ~ 7.91 (m, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.32 ~ 7.35 (m, 1H)、7.09 ~ 7.20 (m, 4H)、4.50 (d, J = 6.6 Hz, 2H)、2.57 ~ 2.89 (m, 6H); MS: 340 [M + H]<sup>+</sup>; 融点: 107 ~ 109; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

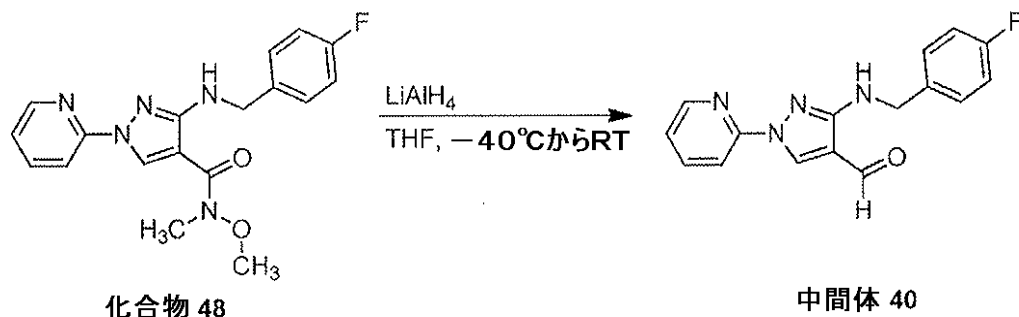
【実施例 67】

【0387】

中間体 40 の調製

【0388】

【化 112】



10

20

30

40

50



化合物 48 (1.5 g、4.22 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、-40 で水素化リチウムアルミニウム (642 mg、16.9 mmol) を加えた。得られる混合物を 0 に温め、5 時間撹拌した。次いで混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (20 mL) で失活させ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 10 % の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 40 (1 g、80 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.09 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.34 ~ 7.37 (m, 3H)、7.15 ~ 7.20 (m, 2H)、4.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: 297 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 20 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

10

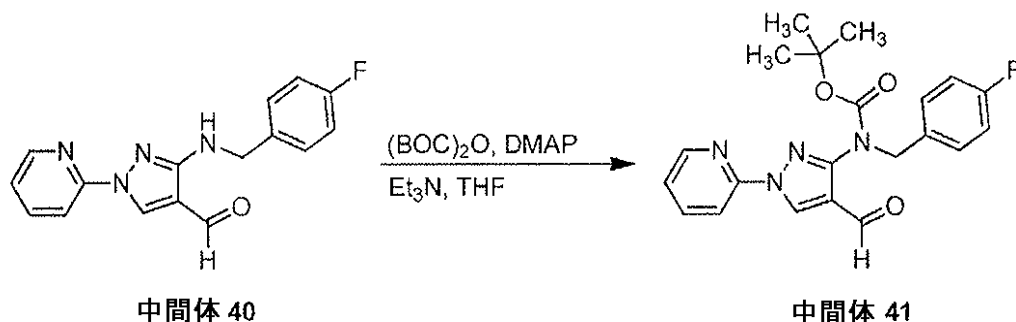
【実施例 68】

【0389】

中間体 41 の調製

【0390】

【化 113】



20

中間体 40 (1 g、3.36 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.6 mL、33.7 mmol、10 当量)、DMAP (410 mg、3.36 mmol、1 当量)、および (BOC)<sub>2</sub>O (5 mL、20.5 mmol、6.1 当量) を加えた。得られる混合物を室温で 16 時間撹拌した。次いで混合物を水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 75 mL)、ブライン (75 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 15 % の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 41 (1 g、76 %) を淡黄色の液体として得た。MS: 397 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 30 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

30

【実施例 69】

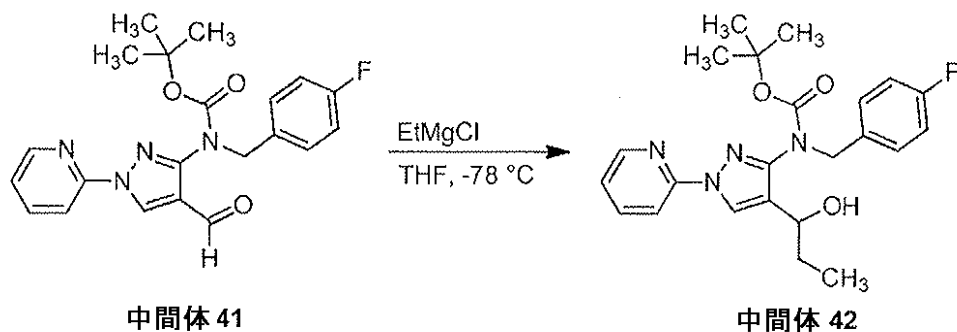
【0391】

中間体 42 の調製

【0392】

40

## 【化 1 1 4】



10

中間体 41 (200 mg、0.50 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、-78 で塩化エチルマグネシウム (0.75 mL、1.5 mmol、3 当量、2 M THF 溶液) を加えた。得られる混合物を 0 に温め、4 時間撹拌した。次いで  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液 (20 mL) で反応を失活させ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 30 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 42 (140 mg、65 %) を黄色の固体として得た。MS: 427 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc:  $R_f$ : 0.50。

20

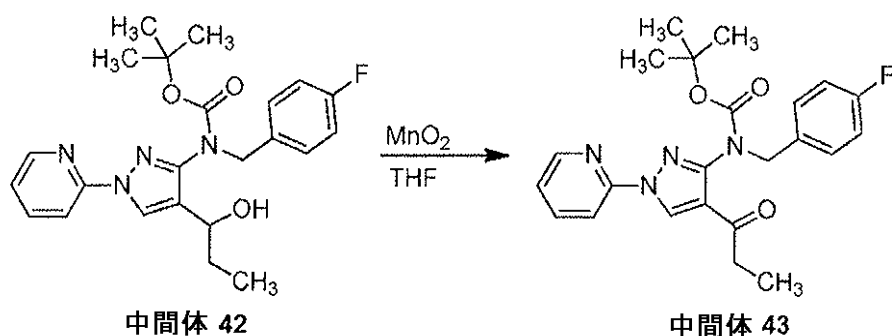
## 【実施例 70】

## 【0393】

中間体 43 の調製

## 【0394】

## 【化 1 1 5】



30

中間体 42 (120 mg、0.28 mmol) の THF (10 mL) 溶液に二酸化マンガ (245 mg、2.81 mmol) を加え、得られる混合物を室温で 48 時間撹拌した。次いで混合物を Celite で濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。有機相を水 (10 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 30 % の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 43 (90 mg、75 %) を得た。MS: 425 [M+H]<sup>+</sup>; TLC: ヘキサン中 40 % EtOAc:  $R_f$ : 0.50。

40

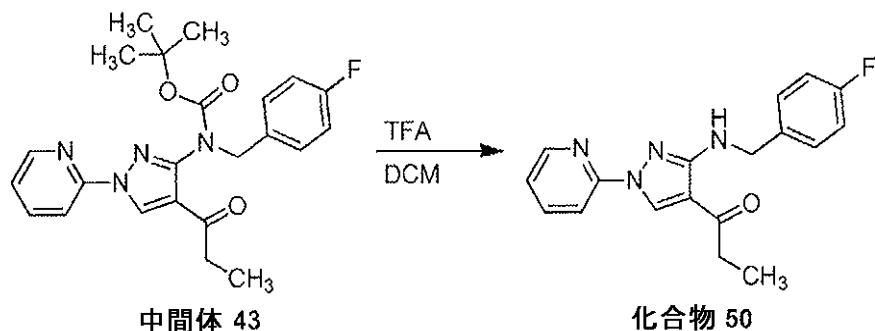
## 【実施例 71】

## 【0395】

化合物 50 の調製

## 【0396】

## 【化 1 1 6】



10

中間体 43 (90 mg、0.21 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。得られる混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。次いで反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で中和し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 20 % の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 50 (50 mg、73 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.40 ~ 9.43 (m, 1H)、8.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.97 ~ 8.08 (m, 2H)、7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.35 ~ 7.38 (m, 1H)、7.03 ~ 7.14 (m, 4H)、4.72 (d, J = 6.7 Hz, 2H)、2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS: 325 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 108 ~ 110; TLC: ヘキサン中 50 % EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.40。

20

## 【実施例 72】

## 【0397】

一般スキーム X I I

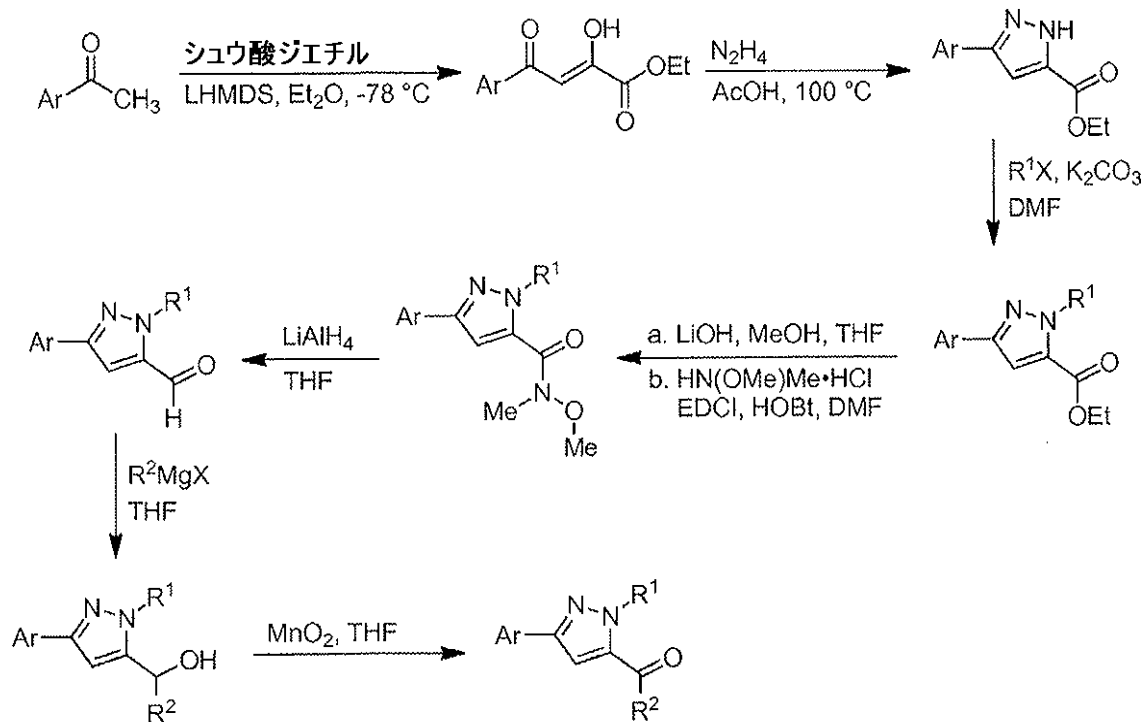
本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム X I I で開示するが、用語「Ar」、「R<sup>1</sup>」、および「R<sup>2</sup>」は、実施例 1 で規定したとおりであり、用語「X」は、ハロゲン、たとえば、Cl、Br を指す。

30

## 【0398】

## 【化 1 1 7】

## 一般スキームXII



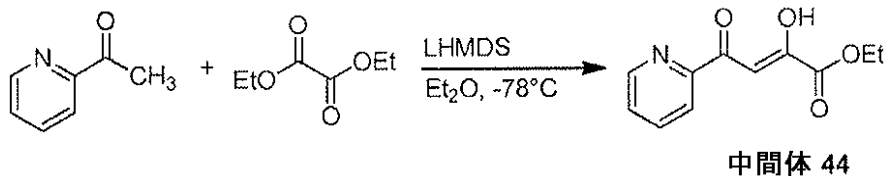
## 【実施例 7 3】

## 【0 3 9 9】

中間体 4 4 の調製

## 【0 4 0 0】

## 【化 1 1 8】



アルゴン雰囲気中で、リチウムヘキサメチルジシラジド (24.8 mL、24.8 mmol、1 当量、1 M THF 溶液) を無水 Et<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、-78 に冷却した。15 分後、冷混合物に、2-アセチルピリジン (3 g、24.8 mmol) を含有する Et<sub>2</sub>O (20 mL) を加えた。-78 で 30 分経過後、シュウ酸ジエチル (3.61 g、24.8 mmol、1 当量) を含有する Et<sub>2</sub>O (25 mL) を 1 回で加え、得られる混合物を室温に温め、20 時間攪拌した。得られる沈殿を濾過によって集め、乾燥させて、中間体 44 (4 g、74%) をリチウム塩として得た。MS: 222 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.10。

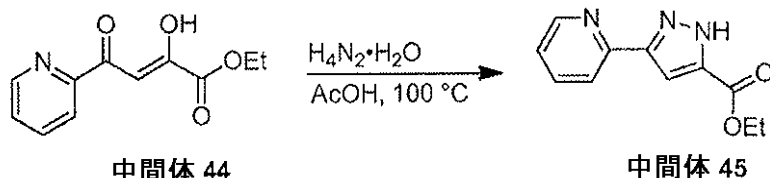
## 【実施例 7 4】

## 【0 4 0 1】

中間体 4 5 の調製

## 【0 4 0 2】

## 【化 1 1 9】



中間体 4 4 ( 2 0 0 m g 、 0 . 9 0 m m o l ) の A c O H ( 5 m L ) 溶液にヒドラジン水和物 ( 6 0 2 m g 、 1 3 . 3 m m o l 、 1 5 当量 ) を加えた。得られる混合物を 1 0 0 に加熱し、12 時間攪拌した。次いで反応混合物を N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 2 0 m L ) で中和し、E t O A c ( 4 0 m L ) で抽出した。有機層を N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 2 × 1 0 m L ) 、水 ( 2 0 m L ) 、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料をペンタン ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄し、真空乾燥して、中間体 4 5 ( 1 2 0 m g 、 6 6 % ) を粘稠な液体として得た。M S : 2 1 8 [ M + H ] <sup>+</sup> ; T L C : E t O A c : R <sub>f</sub> : 0 . 4 0 。

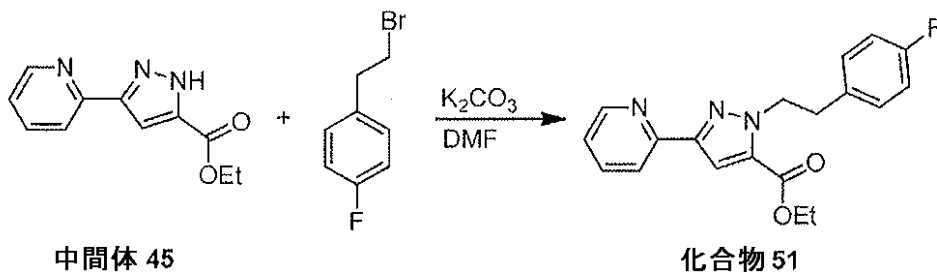
## 【実施例 7 5】

## 【 0 4 0 3】

化合物 5 1 の調製

## 【 0 4 0 4】

## 【化 1 2 0】



中間体 4 5 ( 7 4 4 m g 、 3 . 6 8 m m o l ) の D M F ( 3 0 m L ) 溶液に、無水 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 2 7 g 、 9 . 2 1 m m o l 、 2 . 5 当量 ) および臭化 4 - フルオロフェネチル ( 1 g 、 4 . 6 1 m m o l 、 1 . 2 5 当量 ) を加え、得られる混合物を室温で 8 時間攪拌した。次いで混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 2 × 1 0 m L ) 、N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 2 × 1 5 m L ) 、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 1 0 % の E t O A c - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 1 ( 7 0 0 m g 、 5 8 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R : ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 6 1 ( d , J = 4 . 3 H z , 1 H ) 、 7 . 8 5 ~ 7 . 9 6 ( m , 2 H ) 、 7 . 3 1 ~ 7 . 3 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 7 ~ 7 . 1 9 ( m , 4 H ) 、 4 . 7 8 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) 、 4 . 2 7 ( q , J = 7 . 2 H z , 2 H ) 、 3 . 1 2 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) 、 1 . 2 9 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) ; M S : 3 4 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 融点 : 9 4 ~ 9 5 ; T L C : ヘキサン中 3 0 % E t O A c : R <sub>f</sub> : 0 . 4 0 。

## 【実施例 7 6】

## 【 0 4 0 5】

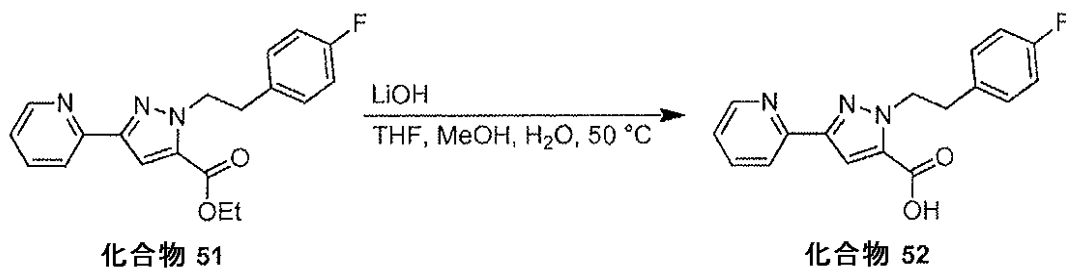
化合物 5 2 の調製 [ 一般手順 2 1 ]

化合物 5 2 の調製では、一般手順 2 1 に従った。

一般手順 2 1

## 【 0 4 0 6】

## 【化 1 2 1】



化合物 51 (300 mg、0.88 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (185 mg、4.42 mmol、5 当量) を含有する水 (3 mL) および MeOH (3 mL) を加えた。混合物を 50 に加熱し、3 時間撹拌した。次いで反応混合物を HCl 水溶液 (2 N) で中和し、濾過によって沈殿を集め、水 (20 mL) で洗浄し、入念に乾燥させて、化合物 52 (220 mg、83%) を淡いピンク色の固体として得た。  
<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.29 ~ 8.33 (m, 2H)、7.72 (br s, 2H)、7.08 ~ 7.19 (m, 4H)、4.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H); MS: 312 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 256 ~ 258; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.10。

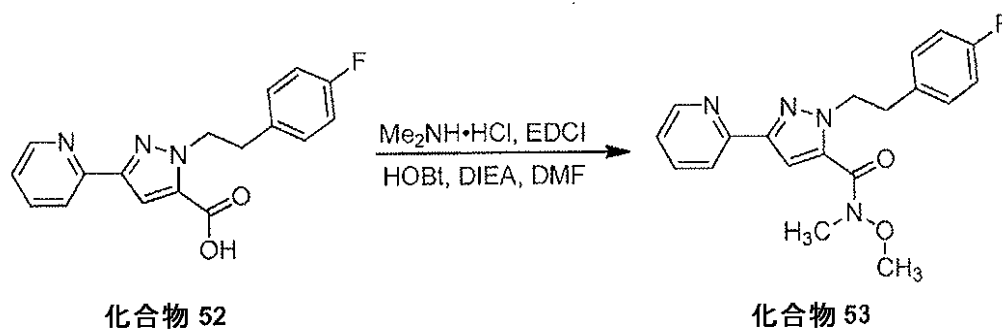
## 【実施例 77】

## 【0407】

化合物 53 の調製

## 【0408】

## 【化 1 2 2】



一般手順 20 に従って化合物 53 (190 mg、55%) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.86 ~ 7.88 (m, 1H)、7.34 ~ 7.37 (m, 1H)、7.07 ~ 7.21 (m, 5H)、4.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H)、3.57 (s, 3H)、3.25 (s, 3H)、3.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H); MS: 355 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 110 ~ 111; TLC: ヘキサン中 50% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.30。

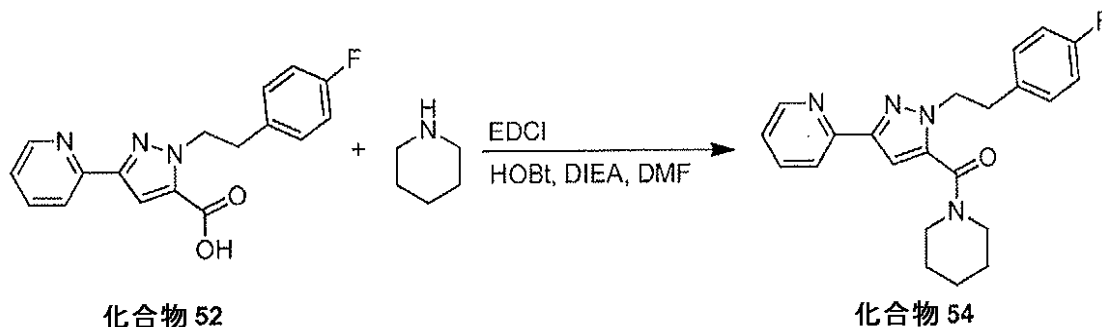
## 【実施例 78】

## 【0409】

化合物 54 の調製

## 【0410】

## 【化 1 2 3】



10

一般手順 20 に従って化合物 54 (25 mg、21%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.82 ~ 7.94 (m, 2H)、7.31 ~ 7.34 (m, 1H)、7.04 ~ 7.14 (m, 4H)、6.84 (s, 1H)、4.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、3.52 (br s, 2H)、3.25 (br s, 2H)、3.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、1.41 ~ 1.58 (m, 6H); MS: 379 [M+H]<sup>+</sup>; 融点: 88 ~ 90; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

## 【実施例 79】

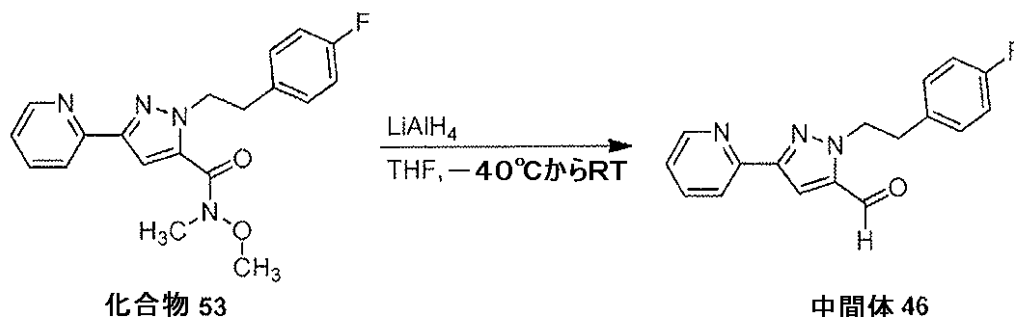
## 【0411】

中間体 46 の調製

20

## 【0412】

## 【化 1 2 4】



30

化合物 53 (100 mg、0.28 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、-40 で水素化リチウムアルミニウム (11 mg、0.28 mmol) を加えた。得られる混合物をゆっくりと 0 に温め、2 時間撹拌した。次いで混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (20 mL) で失活させ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料をペンタン (2 × 5 mL) で洗浄し、真空乾燥して、中間体 46 (65 mg、79%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.82 (s, 1H)、8.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.86 ~ 7.97 (m, 2H)、7.54 (s, 1H)、7.36 ~ 7.39 (m, 1H)、7.07 ~ 7.19 (m, 4H)、4.75 ~ 4.78 (m, 2H)、3.11 ~ 3.14 (m, 2H); TLC: ヘキサン中 30% EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

40

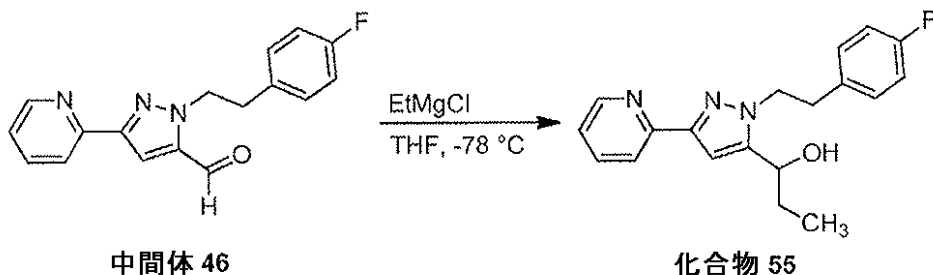
## 【実施例 80】

## 【0413】

化合物 55 の調製

## 【0414】

## 【化 1 2 5】



中間体 4 6 ( 6 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) の T H F ( 4 m L ) 溶液に、 - 7 8 で塩  
 化エチルマグネシウム ( 0 . 3 3 m L 、 0 . 6 6 m m o l 、 3 当量、 2 M T H F 溶液 )  
 を加えた。得られる混合物を 0 に温め、 4 時間攪拌した。次いで N H <sub>4</sub> C l 飽和水溶液  
 ( 2 0 m L ) で反応を失活させ、 E t O A c ( 3 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 1 0  
 m L ) 、 N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 1 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub>  
 S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、 0 ~ 3 0 % の E t O A c  
 - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0  
 メッシュ ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 5 ( 6 0 m g 、 8  
 4 % ) をオフホワイト色の固体として得た。 <sup>1</sup> H N M R : ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 .  
 5 5 ( d , J = 3 . 8 H z , 1 H ) 、 7 . 7 9 ~ 7 . 9 3 ( m , 2 H ) 、 7 . 1 0 ~ 7 .  
 3 0 ( m , 5 H ) 、 6 . 6 5 ( s , 1 H ) 、 5 . 3 1 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) 、 4  
 . 2 5 ~ 4 . 3 9 ( m , 3 H ) 、 3 . 1 4 ~ 3 . 1 6 ( m , 2 H ) 、 1 . 5 8 ~ 1 . 6 9  
 ( m , 2 H ) 、 0 . 8 1 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) ; M S : 3 2 6 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 融  
 点 : 9 1 ~ 9 6 ; T L C : ヘキサン中 5 0 % E t O A c : R <sub>f</sub> : 0 . 2 0 。

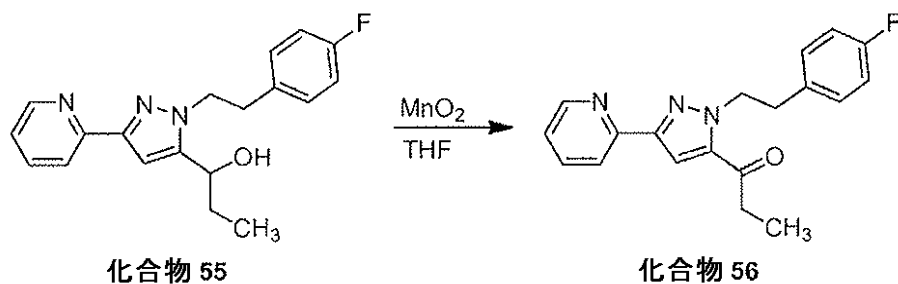
## 【実施例 8 1】

## 【 0 4 1 5】

化合物 5 6 の調製

## 【 0 4 1 6】

## 【化 1 2 6】



化合物 5 5 ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の T H F ( 4 m L ) 溶液に二酸化マンガン  
 ( 8 3 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 3 当量 ) を加え、得られる混合物を室温で 1 4 時間攪  
 拌した。次いで混合物を C e l i t e で濾過し、 E t O A c ( 2 0 m L ) で洗浄した。有  
 機相を水 ( 1 0 m L ) 、 N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 1 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 m L ) で  
 洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し真空中で濃縮した。未精製材料を、 0 ~ 3 0 %  
 の E t O A c - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル ( 1  
 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 5 6 ( 2  
 2 m g 、 2 1 % ) を得た。 <sup>1</sup> H N M R : ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 6 1 ( d , J =  
 5 . 1 H z , 1 H ) 、 7 . 8 5 ~ 7 . 9 5 ( m , 2 H ) 、 7 . 6 0 ( s , 1 H ) 、 7 . 3  
 5 ~ 7 . 3 8 ( m , 1 H ) 、 7 . 0 8 ~ 7 . 2 1 ( m , 4 H ) 、 4 . 7 4 ( t , J = 7 .  
 6 H z , 2 H ) 、 3 . 0 6 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) 、 2 . 9 4 ( q , J = 7 . 2 H  
 z , 2 H ) 、 1 . 0 3 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) ; M S : 3 2 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 融点  
 : 1 2 9 ~ 1 3 0 ; T L C : ヘキサン中 5 0 % E t O A c : R <sub>f</sub> : 0 . 5 0 。

## 【実施例 8 2】



【 0 4 1 7 】

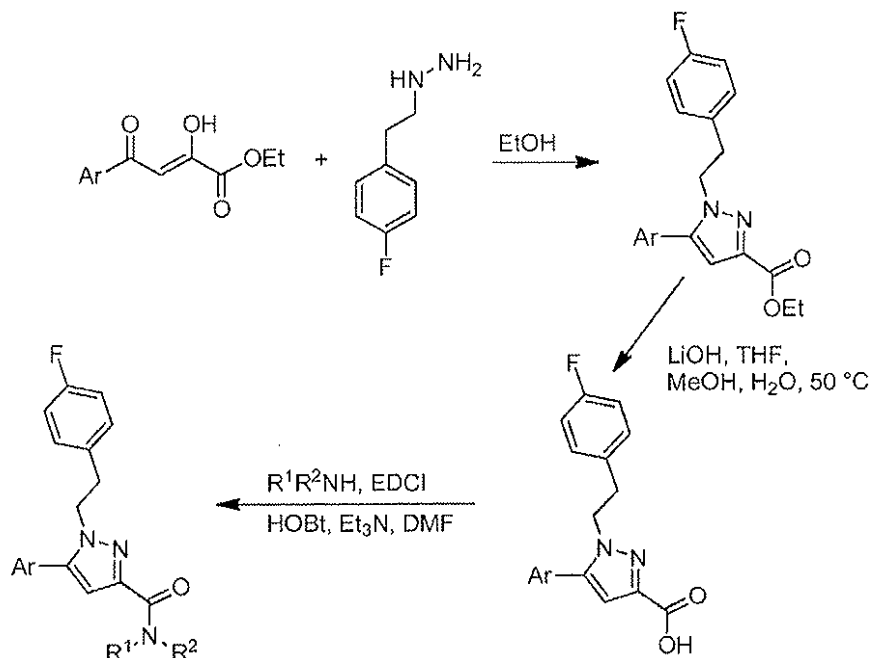
一般スキーム X I I I

本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームを以下の一般スキーム X I I I で開示するが、用語「Ar」、 $R^1$ 、および $R^2$ は、実施例 1 で規定したとおりである。

【 0 4 1 8 】

【 化 1 2 7 】

一般スキーム XIII



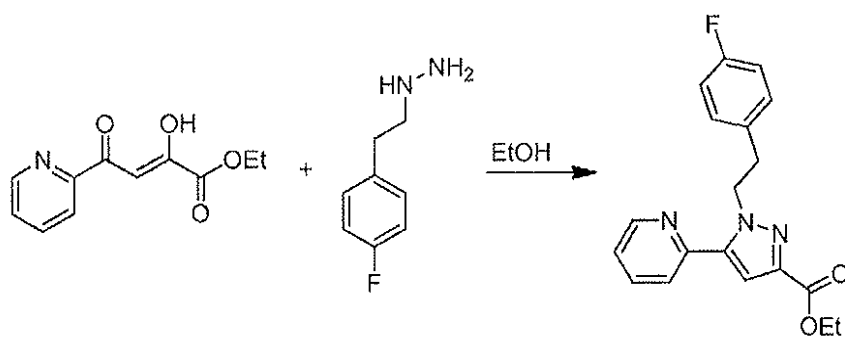
【 実施例 8 3 】

【 0 4 1 9 】

化合物 5 7 の調製

【 0 4 2 0 】

【 化 1 2 8 】



中間体 44

化合物 57

中間体 44 (500 mg、2.26 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に [2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-ヒドラジン (348 mg、2.26 mmol、2 当量) を加え、得られる混合物を 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、Celite で濾過して、残存するいかなる無機材料も除去した。濾液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (2 × 10 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。未精製材料を、0 ~ 15 % の溶媒勾配の EtOAc - ヘキサンを溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合

10

20

30

40

50

物 57 (400 mg、52%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 8.72 ~ 8.73 (m, 1H)、7.87 ~ 7.91 (m, 1H)、7.75 ~ 7.77 (m, 1H)、7.41 ~ 7.44 (m, 1H)、7.29 (s, 1H)、6.99 ~ 7.15 (m, 4H)、4.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、4.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H)、3.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、1.3 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); MS: 340  $[M+H]^+$ ; 融点: 91 ~ 92; TLC: ヘキサン中 30% EtOAc:  $R_f$ : 0.30。

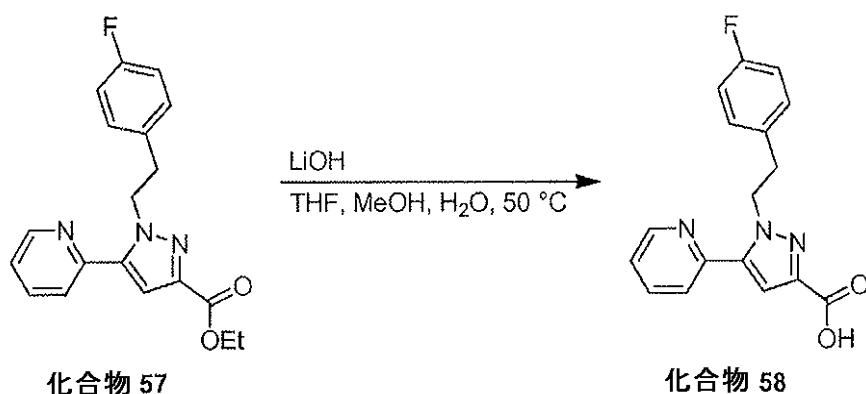
【実施例 84】

【0421】

化合物 58 の調製

【0422】

【化 129】



一般手順 21 に従って、化合物 58 (230 mg、84%) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 12.84 (s, 1H)、8.71 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H)、7.73 ~ 7.90 (m, 2H)、7.40 ~ 7.43 (m, 1H)、6.99 ~ 7.22 (m, 5H)、4.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H)、3.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H); MS: 312  $[M+H]^+$ ; 融点: 132 ~ 134; TLC: EtOAc:  $R_f$ : 0.10。

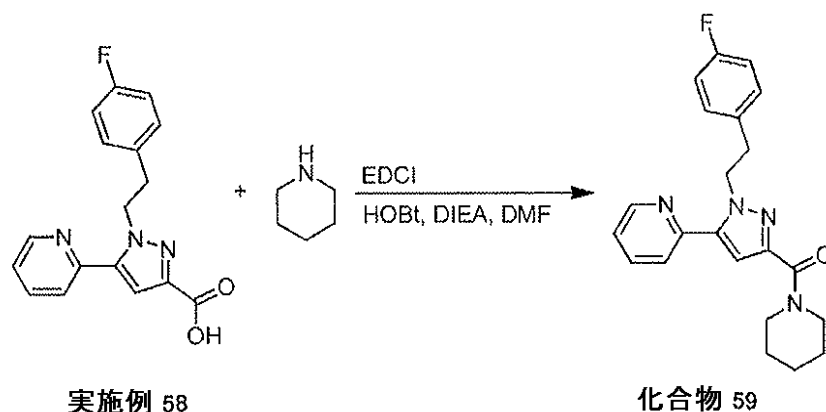
【実施例 85】

【0423】

化合物 59 の調製

【0424】

【化 130】



一般手順 20 に従って化合物 59 (25 mg、21%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ) 8.69 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H)、7.85 ~ 7.89 (m, 1H)、7.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、7.38 ~ 7.41 (m, 1H)、6.95 ~ 7.06 (m, 5H)、4.86 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H)、3.54 ~ 3.58 (m, 4H); MS: 327  $[M+H]^+$ ; 融点: 132 ~ 134; TLC: EtOAc:  $R_f$ : 0.10。

9.5 (m, 4H)、3.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、1.42 ~ 1.60 (m, 6H); MS: 379 [M + H]<sup>+</sup>; TLC: EtOAc: R<sub>f</sub>: 0.50。

【0425】

本明細書で引用するすべての参考文献、特許、および公開出願の内容は、その全体がすべての目的で参照により本明細書に援用される。

【0426】

本発明について、その特定の好ましい実施形態に関して詳細に説明してきたが、変更形態および変形形態が、記述および特許請求がなされる事項の意図および範囲の内にあることは理解されよう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

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 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
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	
C 0 7 D 249/14 (2006.01)	C 0 7 D 249/14	5 0 5
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	

(72)発明者 ショート, ケヴィン, マイケル

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州 フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0 , ス  
イート 1 0 0 ビー

(72)発明者 ファム, ソン, ミン

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州 シーエー, フレモント, カトー ロード 4 8  
8 2 0 , スイート 1 0 0 ビー

(72)発明者 ウィリアムズ, デーヴィッド, チャールズ

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州 フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0 , ス  
イート 1 0 0 ビー

(72)発明者 ダッタ, ソマリ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 6 カリフォルニア州 サニーヴァル, ポンデロサ アヴェニュー 9  
7 6 , アパートメント ビー

合議体

審判長 井上 雅博

審判官 齊藤 真由美

審判官 加藤 幹

(56)参考文献 特開平10-509708(JP,A)

特開昭50-117936(JP,A)

STN International Registry File [Online], 20  
08年5月14日, CAS登録番号RN:1020709-18-5

ARKIVOC, 2006年, (xi), p.76-90

Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2007  
年, 17, p.3271-3275STN International File registry[Online], CAS  
登録番号RN:1189909-54-3, 1007171-70-1, 956442-20-  
9, 956441-56-8, 956375-74-9, 882239-05-6STN International File caplus[Online], AN 20  
07:622119 CAPLUS, DN 147:277503, SO:Journal  
of the Chilean Chemical Society, 2007年, 52(2)

, p. 1145 - 1149, CAS登録番号RN: 943609 - 51 - 6, 943609 - 6  
0 - 7

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s ( S T N )

R e g i s t r y ( S T N )