

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5732131号
(P5732131)

(45) 発行日 平成27年6月10日 (2015. 6. 10)

(24) 登録日 平成27年4月17日 (2015. 4. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 1

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/04 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 3 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-518239 (P2013-518239)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月24日 (2011. 6. 24)
 (65) 公表番号 特表2013-533252 (P2013-533252A)
 (43) 公表日 平成25年8月22日 (2013. 8. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2011/004631
 (87) 国際公開番号 W02012/002680
 (87) 国際公開日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)
 審査請求日 平成25年1月11日 (2013. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 12/826, 338
 (32) 優先日 平成22年6月29日 (2010. 6. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510054603
 イファ ユニバーシティーインダストリー
 コラボレーション ファウンデーション
 大韓民国, ソウル 120-750, ソデ
 ムン-グ, デヒョン-ドン, 11-1, イ
 ファ ユニバーシティー
 (74) 代理人 100094053
 弁理士 佐藤 隆久
 (72) 発明者 キム, デ キ
 大韓民国 110-901 ソウル チョ
 ンノ-グ ネス-ドン パークパレス 1
 01-1403

最終頁に続く

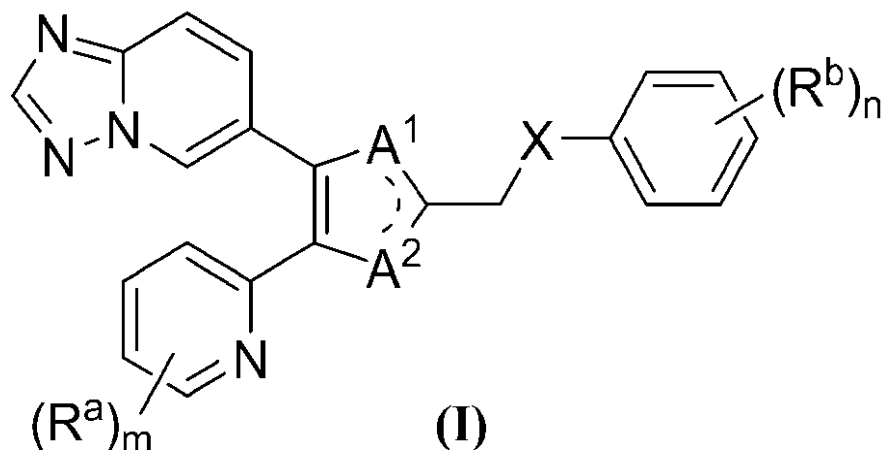
(54) 【発明の名称】 治療学的 A L K 5 及び／または A L K 4 抑制剤として 2-ピリジルが置換されたイミダゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩または水和物：

【化 1】



化学式 I

(式中、

それぞれの R^a は独立してH、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 NH_2 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、または NO_2 であり；

mは0, 1, 2, 3または4であり；

A^1 及び A^2 のうち1つはNで、他の1つは NR^1 であり、ここで R^1 はH、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

Xは $-NH-$ であり；

それぞれの R^b は独立してH、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_q-OR^3$ 、 $-(CH_2)_q-NR^3R^4$ 、 $-(CH_2)_q-SR^3$ 、 $-(CH_2)_q-NO_2$ 、 $-(CH_2)_q-CONHOH$ 、 $-(CH_2)_q-CN$ 、 $-(CH_2)_q-COR^3$ 、 $-(CH_2)_q-CO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$ 、 $-(CH_2)_q$ -テトラゾール、 $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$ 、 $-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-CH=CH-CONR^3R^4$ 、 $-(CH_2)_q-CH=CH$ -テトラゾール、 $-(CH_2)_q-NHCOR^3$ 、 $-(CH_2)_q-NHCO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-CONHSO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$ 、 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CO_2R^3$ 、 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CONR^3R^4$ 、 $-(CH_2)_q-C\equiv C$ -テトラゾール、 $-(CH_2)_q-SOR^5$ 、 $-(CH_2)_q-SO_2R^5$ 、または $-(CH_2)_r-(OR^3)_2$ であり、ここで R^3 及び R^4 は独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであるか、またはこれらが結合された窒素原子と共にモノ-サイクリック環を形成し； R^5 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；qは0, 1, 2, 3または4であり；rは1, 2, 3または4であり；nは0, 1, 2, 3, 4または5である。）

【請求項2】

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-フルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-フルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2, 3-ジフルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 4-ジフルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 5-ジフルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-クロロアニリン；

10

20

30

40

50

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-イルソ

50

プロピルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-イソプロピルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-イソプロピルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-ビニルアニリン；

10

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-ビニルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-エチルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-メトキシアニリン；

20

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-メトキシアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-メトキシアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2, 3-ジメトキシアニリン；

30

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 4-ジメトキシアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 5-ジメトキシアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(メトキシメチル)アニリン；

40

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(メトキシメチル)アニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(メトキシメチル)アニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(

50

- 6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(トリフルオロメトキシ)アニリン;
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン;
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(メチルチオ)アニリン;
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(メチルチオ)アニリン; 10
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(メチルチオ)アニリン;
- 2-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル; 20
- 4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フタロニトリル;
- 2-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンズアミド;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンズアミド; 30
- 4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンズアミド;
- 2-(3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)アセトニトリル;
- 2-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)アセトニトリル; 40
- 1-(3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)エタノン;
- 1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)エタノン;
- メチル3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾエート; 50

メチル 4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾエート;

N-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)アセトアミド;

N-((3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)アセトアミド;

N-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)アセトアミド;

10

N-((2-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-((3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-((4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド;

20

N¹-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-N²、N²-ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミン;

N¹-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-N³、N³-ジメチルベンゼン-1, 3-ジアミン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(ピロリジン-1-イル)アニリン;

30

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-モルホリノアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-モルホリノアニリン;

N³-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-フルオロ-N¹、N¹-ジメチルベンゼン-1, 3-ジアミン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル;

40

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(ジメチルアミノ)メチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-((

50

3 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (

50

6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアニリン);

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチルアニリン);

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;

10

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フルオロアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フルオロ-N-メチルアニリン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(メチルアミノ)ベンゾニトリル;

20

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(メチルアミノ)ベンズアミド;

6-(2-ベンジル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;

6-(2-(2-フルオロベンジル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル;

30

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド;

6-(5-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;

6-(2-((2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル;

40

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ベンズアミド;

6-(5-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(フェニルチオメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;

6-(2-((2-フルオロフェニルチオ)メチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン

からなる群より選択されることを特徴とする

50

請求項1に記載の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩または水和物。

【請求項3】

請求項1に記載の1つ以上の化合物またはその薬学的に許容可能な塩または水和物、及び薬学的に許容可能な希釈剤または担体を含む薬学組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、形質転換成長因子- β (TGF- β) 第I型受容体 (ALK5) 及び/またはアクチビン第I型受容体 (ALK4) の抑制剤である2-ピリジルが置換されたイミダゾール、その製造方法、及び薬剤学的用途、具体的に前記受容体により媒介される疾患状態の治療及び予防におけるその用途に関する。

10

【背景技術】

【0002】

TGF- β は、細胞の増殖及び分化、傷の治療、細胞外基質の生産、及び免疫抑制に対する多面発現的 (pleiotropic) な調節因子 (modulator) の蛋白質群 (family of protein) である、TGF- β 1、TGF- β 2 及び TGF- β 3 を示す。このような上科 (superfamily) を構成する別の物質としては、アクチビン (activin)、インヒビン (inhibin)、骨形成蛋白質、成長及び分化因子、及びミューラー管 (Mullerian) 抑制物質がある。

【0003】

20

TGF- β 1 は、2つの非常によく保存された単一膜貫通 (transmembrane) セリン/スレオニンキナーゼ (serine/threonine kinases)、第I型 (ALK5) 及び第II型 TGF- β 受容体を通して信号を変換させる。リガンドによりオリゴマー化 (oligomerization) が誘導されると、前記第II型受容体は、前記 ALK5 のGS領域内のセリン/スレオニン残基 (residue) を過剰リン酸化させるが、これはスマッド (Smad) 蛋白質の結合部位を生成させることで、前記 ALK5 の活性化を誘導する。前記活性化された ALK5 は、C-末端 SSXS-モチーフ (motif) でスマッド2 及びスマッド3 蛋白質をリン酸化させ、これによって、前記受容体からの解離及びスマッド4 との異型複合体 (heteromeric complex) の形成を誘導する。スマッド複合体は、核内に移動して特異的なDNA と結合する補助因子及び補助調節因子と会合して細胞外基質成分及び基質分解プロテアーゼの抑制剤の転写を最終的に活性化させる。

30

【0004】

アクチビンは、TGF- β と類似する方式で信号を変換させる。アクチビンは、セリン/スレオニンキナーゼ、アクチビン第II型受容体 (ActRIIB) と結合し、前記活性化された第II型受容体は、前記 ALK4 のGS領域内のセリン/スレオニン残基を過剰リン酸化させる。前記活性化された ALK4 は、スマッド2 及びスマッド3 をリン酸化させる。スマッド4 との異種-スマッド複合体の結果的な形成により、遺伝子転写をアクチビン誘導により調節 (activin-induced regulation) する結果をもたらす。

40

【0005】

数多くの動物実験研究は、最近考察された通り (非特許文献1)、増殖性糸球体腎炎のThy-1 ラットモデル、抗-GBM 糸球体腎炎のラビットモデル、及び巣状分節状糸球体硬化症の5/6 腎摘出術ラットモデルを含み、TGF- β の糸球体発現と線維症間の関係を明らかにする。TGF- β を中和する抗体は、前記Thy-1 腎炎モデルにおいて糸球体の組織学を改善する (非特許文献2)。

【0006】

高血糖状態は、マウスの近位尿細管細胞及びヒトのメサンギウム細胞 (mesangial cell) の両方ともでTGF- β mRNA 及び蛋白質合成を増加させる (非特許文献3、非特許文献4)。初期腎臓病を患う糖尿病患者は糸球体内にTGF- β mRNA

50

及び蛋白質の蓄積が増加する（非特許文献5）。慢性的な間質性腎線維症を有する腎臓の特徴は、厚くなった管状基底膜及び膨張された間質区画（interstitial compartment）であり、この際、間質性線維症はコラーゲンI、III、V、VI、及びフィブロネクチン（fibronectin）が増加する（非特許文献6）。ブレオマイシン、シリカ、石綿及び放射線などによる肺線維症に対する多様な動物モデルでは、TGF- β 遺伝子発現及び蛋白質生産が増加する（非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9）。ヒトの肺線維疾患において、特発性肺線維症と隣接した組織切片でのTGF- β 1蛋白質及びコラーゲン遺伝子の発現が同時に増加することが観察される（非特許文献10）。TGF- β 生産の増加は、サルコイド、塵肺症、石綿症、及び放射線により線維症にかかった患者から証明された（非特許文献11、非特許文献12）。ブレオマイシンにより誘導された肺線維症の齧歯類モデルにおいて、抗-TGF- β 抗体及びTGF- β 溶解性受容体は線維症を部分的に抑制することができる（非特許文献13、非特許文献14）。末梢気道病変に続く慢性閉塞性肺疾患（COPD）を誘発する最も重要な因子の1つとしてタバコの煙がその原因になる（非特許文献15）。COPDは気道閉塞の機能的異常を特長とする、ゆっくり進行する不可逆的な疾患である。TGF- β は、COPDのような慢性の気道炎症性疾患に見られる気道リモデリングに関連すると推定されている（非特許文献16、非特許文献17）。

10

【0007】

肝線維症において、肝星細胞（HSC）は、細胞外基質蛋白質の主要供給源である。TGF- β 1の作用により活性化された肝星細胞による細胞外基質の生産は顕著に増加する（非特許文献18、非特許文献19）。肝でTGF- β 1を過剰発現するトランスジェニックマウスは、肝線維症だけでなく肝以外の疾患、例えば腎線維症にもかかる（非特許文献20）。

20

【0008】

TGF- β 1及びその受容体は、損傷された血管及び線維増殖性脈管の病変から過剰発現されて細胞外基質の過剰生産を誘導する（非特許文献21、非特許文献22）。抗-TGF- β 抗体は、傷跡を減少させ、ラットの新生真皮の細胞構築を改善させ（非特許文献23）、ラビットの角膜の傷の治療を改善させ（非特許文献24）、ラットの胃潰瘍の傷の治療を促進させる（非特許文献25）。

【0009】

放射線線維症は、正常なヒト組織において、治療または偶然放射線に過多露出された場合によく発生される。TGF- β 1は、最近考察された通り、放射線線維症の開示、展開、及び持続に中心的な役割を果たす（非特許文献26）。

30

【0010】

臓器移植の場合、腎臓のような一部の臓器は、慢性的な拒否反応により合併症が出てきて状況が悪化することが多いが、これは移植失敗の主な形態である。ヒトの場合、肺及び腎臓移植の慢性的な拒否反応は、その組織内でTGF- β の発現増加と関連がある（非特許文献27、非特許文献28）。

【0011】

TGF- β は、腹膜癒着に関連がある（非特許文献29）。前記腹膜及び皮下線維性癒着は、ALK5及び／またはALK4の抑制剤により予防することができる。

40

【0012】

TGF- β 2は、原発性開放隅角緑内障（POAG）の約50%、及び目の水性体液中に若年緑内障の大部分で増加する（非特許文献30）。偽落屑緑内障及びPOAGを持っている患者に由来して培養されたヒトのテノン囊（Tenon's capsule）の線維芽細胞において、TGF- β 1及びTGF- β 2の同型は両方とも細胞外基質の生産を増加させると報告された（非特許文献31）。特許文献1は、ALK5調節因子を使用する緑内障の治療及び眼内圧力の調節に関して開示しているが、ALK5抑制剤はTGF- β 2により処理された、かん流されたヒトの前眼部内のフィブロネクチンの水準、及びTGF- β 2により処理された線維柱帯細胞培養物内のフィブロネクチン、プラスミノゲ

50

ン活性抑制剤－１（PAI－１）、及びプロコラーゲン第Ⅰ型C－ペプチドの水準を減少させる。

【0013】

様々な癌の末期段階にある腫瘍内の腫瘍細胞及び間質細胞は一般的にTGF－βを過剰発現する。これは、血管の形成及び細胞運動の刺激、免疫系の抑制、及び腫瘍細胞と細胞外基質の相互作用の増加を引き起こす（非特許文献32）。結果的に前記腫瘍細胞は、さらに侵略を始め、遠く離れた器官に転移する（非特許文献33、非特許文献34）。

【0014】

PAI－１は、組織－類型プラスミノゲン活性剤及びウロキナーゼ－類型プラスミノゲン活性剤の主な生理学的抑制剤である。PAI－１の水準の増加は、血栓症及び脈管疾患と関連性があり、高い血漿PAI－１が線維素溶解と凝固との間の自然のバランスを破壊することによって凝固性亢進状態を促進することを意味する（非特許文献35）。TGF－βは、PAI－１の発現を刺激することが公知されている（非特許文献36）。したがって、TGF－βの信号伝達経路の抑制剤によるPAI－１の生産抑制は新規の線維素溶解療法を提示することができる。

10

【0015】

アクチビン信号伝達及びアクチビンの過剰発現は、細胞外基質蓄積及び線維症（非特許文献37、非特許文献38、非特許文献39、非特許文献40、非特許文献41、非特許文献42、非特許文献43）、炎症反応（非特許文献44）、悪液質または消耗化（wasting）（非特許文献45、非特許文献46、非特許文献47）、中枢神経系での疾患または病理学的反応（非特許文献48、非特許文献49、非特許文献50、非特許文献51、非特許文献52）、及び高血圧（非特許文献53）を伴う病理学的疾患と関連している。研究は、TGF－β及びアクチビンが相互作用して細胞外基質の生産を誘導できることを見せている（非特許文献54）。

20

【0016】

したがって、本発明の好ましい化合物によるスマッド2及びスマッド3のALK5及び／またはALK4のリン酸化の抑制により、前記信号伝達経路と関連した疾患を治療及び予防できることが明らかになる。

【0017】

特許文献2及び特許文献3は、トリアリールイミダゾール誘導体及びALK5抑制剤としての用途を開始する。特許文献4は、ピリジニルイミダゾール誘導体及びALK5抑制剤としての用途を開始する。特許文献5は、ALK5抑制剤としてイミダゾリル環状アセタール誘導体の用途を開始する。特許文献6は、三置換ヘテロアリール及びALK5及び／またはALK4抑制剤としての用途を開始する。特許文献7及び特許文献8は、ALK5及び／またはALK4抑制剤としての用途を開始する。特許文献7及び特許文献8は、ALK5及び／またはALK4抑制剤として2－ピリジルが置換されたイミダゾールを開始する。

30

【0018】

特に、特許文献7及び特許文献8に請求された代表的な化合物のうちの1つのIN－1130は、様々な動物モデルにおいてALK5及び／またはALK4抑制剤としての用途を見させている。IN－1130は、ラットにおいて、片方の尿管閉塞（UUO）により誘発された腎臓線維症を有効に抑制し（非特許文献55）、MOG₃₅₋₅₅により免疫されたSBE－1uc及びGFAP－1ucマウスにおいて実験的な自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を改善させ（非特許文献56）、ラットにおいて膜線維症を減らし、ペイロニー病を治療し（非特許文献57）、マウスの前立腺癌細胞株トランプ（Tramp）C2により処理されたマウスにおいて、免疫反応を増大させると共に腫瘍の体積を大きく減少させる（非特許文献58）。

40

【0019】

また、特許文献9はALK5及び／またはALK4抑制剤として2－ピリジルが置換されたイミダゾールを開始する。特に、特許文献9に請求された代表的な化合物のうちの1つのIN－1233は、ALK5及び／またはALK4抑制剤として様々な動物モデルにお

50

いてその用途を見せている。I N-1 2 3 3 は、T G F- β 信号伝達を抑制してモノクロタリンラットモデルにおいて肺動脈高血圧の発達及び進行を有効に予防し（非特許文献 59）、ラットの尿道モデルにおいて、ベアメタルステント（bare metallic stent）手術後に肉芽組織が形成されることも予防する（非特許文献 60）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献 1】US 2007/0142376 A1

【特許文献 2】WO 00/61576

【特許文献 3】US 2003/0149277 A1

10

【特許文献 4】WO 01/62756 A1

【特許文献 5】WO 02/055077 A1

【特許文献 6】WO 03/087304 A2

【特許文献 7】WO 2005/103028 A1

【特許文献 8】US 7,407,958 B2

【特許文献 9】US 2008/0319012 A1

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献 1】Bitzer, M. et al., Kidney Blood Press. Res. 21: 1-12 (1998)

【非特許文献 2】Border, W. A. et al., Nature 346: 371-374 (1990)

20

【非特許文献 3】Wahab, N. A. et al., Biochem. J. 316: 985-992 (1996)

【非特許文献 4】Rocco, M. V. et al., Kidney Int. 41: 107-114 (1992)

【非特許文献 5】Yoshioka, K. et al., Lab. Invest. 68:154-163 1993

【非特許文献 6】Eddy, A. A., J. Am. Soc. Nephrol. 7: 2495-2508 (1996)

【非特許文献 7】Phan, S. H. and Kunkel, S. L., Exp. Lung Res. 18: 29-43 (1992)

【非特許文献 8】Williams, A. O. et al., Am. J. Pathol. 142: 1831-1840 (1993)

【非特許文献 9】Rube, C. E. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47: 1033-1042 (2000)

【非特許文献 10】Broekelmann, T. J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 6642-6646 (1991)

30

【非特許文献 11】Khalil, N. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 14: 131-138 (1996)

【非特許文献 12】Jagirdar, J. et al., Environ. Health Perspect. 105: 1197-1203 (1997)

【非特許文献 13】Giri, S. N. et al., Thorax 48: 959-966 (1993)

【非特許文献 14】Wang, Q. et al., Thorax 54: 805-812 (1999)

【非特許文献 15】Wright, J. M. et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146: 240-262 (1992)

【非特許文献 16】Takizawa, H. Int. J. Mol. Med. 1: 367-378 (1998)

【非特許文献 17】Ning, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 14895-14900 (2004)

40

【非特許文献 18】Friedman, S. L., Prog. Liver Dis. 14: 101-130 (1996)

【非特許文献 19】Pietrangelo, A., Semin. Liver Dis. 16: 13-30 (1996)

【非特許文献 20】Sanderson, N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 2572-2576 (1995)

【非特許文献 21】Saltis, J. et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 23: 193-200 (1996)

【非特許文献 22】McCaffrey, T. A. et al., J. Clin. Invest. 96: 2667-2675 (1995)

【非特許文献 23】Shah, M., J. Cell. Sci. 108: 985-1002 (1995)

【非特許文献 24】Moller-Pedersen, T., Curr. Eye Res. 17: 736-747 (1998)

50

- 【非特許文献 2 5】Ernst, H., Gut 39: 172-175 (1996)
- 【非特許文献 2 6】Martin, M. et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47: 277-290 (2000)
- 【非特許文献 2 7】El-Gamel, A. et al., Eur. J. Cardiothorac. Surg. 13: 424-430 (1998)
- 【非特許文献 2 8】Shihab, F. S. et al., J. Am. Soc. Nephrol. 6: 286-294 (1995)
- 【非特許文献 2 9】Saed, G. M. et al., Wound Repair Regen. 7: 504-510 (1999)
- 【非特許文献 3 0】Picht, G. et al., Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 239: 199-207 (2001)
- 【非特許文献 3 1】Kottler, U. B. et al., Exp. Eye Res. 80: 121-134 (2005) 10
- 【非特許文献 3 2】Hojo, M. et al., Nature 397: 530-534 (1999)
- 【非特許文献 3 3】Maehara, Y. et al., J. Clin. Oncol. 17: 607-614 (1999)
- 【非特許文献 3 4】Picon, A. et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 7: 497-504 (1998)
- 【非特許文献 3 5】Vaughan, D. E., J. Invest. Med. 46: 370-376 (1998)
- 【非特許文献 3 6】Dennler, S. et al., EMBO J. 17: 3091-3100 (1998)
- 【非特許文献 3 7】Matsuse, T. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 13: 17-24 (1995)
- 【非特許文献 3 8】Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441-448 (1994) 20
- 【非特許文献 3 9】Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148: 707-713 (1996)
- 【非特許文献 4 0】De Bleser et al., Hepatology 26: 905-912 (1997)
- 【非特許文献 4 1】Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100: 639-648 (1997)
- 【非特許文献 4 2】Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998)
- 【非特許文献 4 3】Munz, B. et al., EMBO J. 18: 5205-5215 (1999)
- 【非特許文献 4 4】Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25: 60-68 (2001)
- 【非特許文献 4 5】Matzuk, M. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 8817-8821 (1994)
- 【非特許文献 4 6】Coerver, K. A. et al., Mol. Endocrinol. 10: 534-543 (1996) 30
- 【非特許文献 4 7】Cipriano, S. C. et al., Endocrinology 141: 2319-2327 (2000)
- 【非特許文献 4 8】Logan, A. et al., Eur. J. Neurosci. 11: 2367-2374 (1999)
- 【非特許文献 4 9】Logan, A. et al., Exp. Neurol. 159: 504-510 (1999)
- 【非特許文献 5 0】Masliah, E. et al., Neurochem. Int. 39: 393-400 (2001)
- 【非特許文献 5 1】De Groot, C. J. A. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol. 58: 174-187 (1999)
- 【非特許文献 5 2】John, G. R. et al., Nat. Med. 8: 1115-1121 (2002)
- 【非特許文献 5 3】Dahly, A. J. et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 283: R757-767 (2002)
- 【非特許文献 5 4】Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998) 40
- 【非特許文献 5 5】Moon, J.-A. et al., Kidney Int. 70: 1234-1243 (2006)
- 【非特許文献 5 6】Luo, J. et al., J. Clin. Invest. 117: 3306-3315 (2007)
- 【非特許文献 5 7】Ryu, J.-K. et al., J. Sex. Med. 6: 1284-1296 (2009)
- 【非特許文献 5 8】Lee, G. T. et al., J. Urol. 180: 2660-2667 (2008)
- 【非特許文献 5 9】Long, L. et al., Circulation 119: 566-576 (2009)
- 【非特許文献 6 0】Kim, J. H. et al., Radiology 255: 75-82 (2010)
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0022】
- 驚くべきことに、２－ピリジルが置換されたイミダゾール基が A L K 5 及び／または A L 50

K 4 に対して強力で選択された抑制剤として作用し、そのため、A L K 5 及び／または A L K 4 により媒介される多様な疾患状態、例えば糸球体腎炎、糖尿病性網膜症、ループス腎炎、高血圧による腎臓病、間質性腎線維症、薬による合併症から発生する腎線維症、H I V と関連した腎臓病、移植腎臓病、全ての病因による肝線維症、感染による肝臓の機能障害、酒による肝炎、胆道系疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、間質性肺疾患、急性肺傷害、成人呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、感染因子または毒性因子による肺疾患、心筋梗塞後の心臓線維症、うっ血性心不全、拡張型心筋症、心筋炎、血管内膜の厚膜化、血管狭窄症、高血圧による血管再形成、肺動脈高血圧、冠状再狭窄症、末梢血管再狭窄症、頸動脈再狭窄症、ステントによる再狭窄症、アテローム性動脈硬化症、眼球損傷、角膜損傷、増殖性硝子体網膜症、緑内障、眼内圧、外傷または手術での傷を治療する間に発生する真皮への過度または肥厚性瘢痕またはケロイドの形成、腹膜及び皮下狭窄、強皮症、線維性硬化症、全身性進行性硬化症、皮膚筋炎、多発性筋炎、関節炎、骨粗しょう症、潰瘍、損傷した神経機能、男性の勃起不全、ペイロニー病、デュピュイトラン拘縮、アルツハイマー病、レイノー症候群、放射線による線維症、血栓症、腫瘍の転移性成長、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、膠芽細胞腫、白血病、肉腫、平滑筋腫、中皮腫、及び肺、乳房、結腸、腎臓、卵巣、頸部、肝、胆道、胃腸管、膵臓、前立腺、頭頸部の癌腫の治療、予防及び減少に有用であることが明らかになった。

10

【0023】

したがって、本発明は、形質転換成長因子- β (TGF- β) 第 I 型受容体 (A L K 5) 及び／またはアクチビン第 I 型受容体 (A L K 4) の抑制剤の 2-ピリジルが置換されたイミダゾール、その製造方法、及び薬剤、具体的に前記受容体により媒介される疾患状態の治療及び予防におけるその用途を提供する。

20

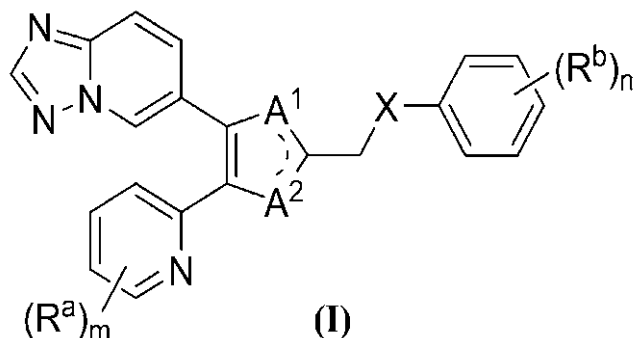
【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明は、下記化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩または水和物を提供する：

【0025】

【化 1】



30

[化学式 I]

【0026】

(式中、

それぞれの R^a は独立して H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 NH_2 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、または NO_2 であり；

m は 0, 1, 2, 3 または 4 であり；

A^1 及び A^2 のうち 1 つは N で、他の 1 つは NR^1 であり、ここで R^1 は H、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

40

50

Xは-NH-であり；

それぞれのR^bは独立してH、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_q-OR³、-(CH₂)_q-NR³R⁴、-(CH₂)_q-SR³、-(CH₂)_q-NO₂、-(CH₂)_q-CONHOH、-(CH₂)_q-CN、-(CH₂)_q-COR³、-(CH₂)_q-CO₂R³、-(CH₂)_q-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-テトラゾール、-(CH₂)_q-CH=CH-CN、-(CH₂)_q-CH=CH-CO₂R³、-(CH₂)_q-CH=CH-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-CH=CH-テトラゾール、-(CH₂)_q-NHCOR³、-(CH₂)_q-NHCO₂R³、-(CH₂)_q-CONHSO₂R³、-(CH₂)_q-NHSO₂R³、-(CH₂)_q-C≡C-CN、-(CH)_q-C≡C-CO₂R³、-(CH₂)_q-C≡C-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-C≡C-テトラゾール、-(CH₂)_q-SOR⁵、-(CH₂)_q-SO₂R⁵、または-(CH₂)_r-(OR³)₂であり、ここでR³及びR⁴は独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであるか、またはこれらが結合された窒素原子と共にモノ-サイクリック環を形成し；R⁵はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、またはC₃₋₆シクロアルキルであり；qは0、1、2、3または4であり；rは1、2、3または4であり；nは0、1、2、3、4または5である。）

10

【発明の効果】

【0027】

20

本発明の化合物はALK5及び／またはALK4の効能があり、選択的な抑制剤として作用するため、ALK5及び／またはALK4により媒介される多様な疾患状態、例えば糸球体腎炎、糖尿病性網膜症、ループス腎炎、高血圧による腎臓病、間質性腎線維症、薬による合併症から発生する腎線維症、HIVと関連した腎臓病、移植腎臓病、全ての病因による肝線維症、感染による肝臓の機能障害、酒による肝炎、胆道系疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、間質性肺疾患、急性肺傷害、成人呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、感染因子または毒性因子による肺疾患、心筋梗塞後の心臓線維症、うっ血性心不全、拡張型心筋症、心筋炎、血管内膜の厚膜化、血管狭窄症、高血圧による血管再形成、肺動脈高血圧、冠状再狭窄症、末梢血管再狭窄症、頸動脈再狭窄症、ステントによる再狭窄症、アテローム性動脈硬化症、眼球損傷、角膜損傷、増殖性硝子体網膜症、緑内障、眼内圧、外傷または手術での傷を治療する間に発生する真皮への過度または肥厚性瘢痕またはケロイドの形成、腹膜及び皮下狭窄、強皮症、線維性硬化症、全身性進行性硬化症、皮膚筋炎、多発性筋炎、関節炎、骨粗しょう症、潰瘍、損傷した神経機能、男性の勃起不全、ペイロニー病、デュピュイトラン拘縮、アルツハイマー病、レイノー症候群、放射線による線維症、血栓症、腫瘍の転移性成長、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、膠芽細胞腫、白血病、肉腫、平滑筋腫、中皮腫、及び肺、乳房、結腸、腎臓、卵巣、頸部、肝、胆道、胃腸管、脾臓、前立腺、頭頸部の癌腫の治療、予防及び減少の効果ある。

30

【0028】

本発明の上述した態様及び他の特徴を添付した図面と共に下記明細書で説明する。

【図面の簡単な説明】

40

【0029】

【図1】HaCaT-3TP-Luc細胞において、TGF-β1-誘導された3TP-Lucレポーターの活性に対する実施例2、60、86、92及び94の効果を示す図面である。

【図2】4T1-3TP-Luc細胞において、TGF-β1-誘導された3TP-Lucレポーターの活性に対する実施例2、60、86、92及び94の効果を示す図面である。

【図3】MCF10A細胞において、TGF-β1-誘導されたスマッド2／3核転座に対する実施例2の効果を示す図面である。

【図4】MCF10A細胞において、TGF-β1-誘導された細胞移動に対する実施例

50

2 の効果を示す図面である。

【図 5-a】4 T 1 細胞において、T G F- β 1-誘導された細胞浸潤に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、基底部の表面上に残っている D A P I-染色された細胞を示す。

【図 5-b】4 T 1 細胞において、T G F- β 1-誘導された細胞浸潤に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、5 個の無作為に選んだ視野から獲得した視野当たり平均細胞数を示す。

【図 6】4 T 1 細胞の細胞生育に対する実施例 2 の効果を示す図面である。

【図 7】M C F 1 0 A 細胞の細胞生育に対する実施例 2 の効果を示す図面である。

【図 8-a】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 3 の効果を示す図面であって、水（ビヒクル）中に溶解された実施例 3（13.6 または 27.3 mg/kg）を 4 週間 1 週に 5 日連続してマウスに経口 B I D 提供する場合、肺の表面上の白色斑点は転移性結節（白色矢印）を示す。

10

【図 8-b】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 3 の効果を示す図面であって、水（ビヒクル）中に溶解された実施例 3（13.6 または 27.3 mg/kg）を 4 週間 1 週に 5 日連続してマウスに経口 B I D 提供する場合、全体肺の表面上の転移性結節の数を示す。

【図 9-a】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10、20 または 40 mg/kg）を 3 週間 1 週に 5 日連続してマウスに経口提供する場合、肺の表面上の白色斑点は転移性結節を示す。

20

【図 9-b】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10、20 または 40 mg/kg）を 3 週間 1 週に 5 日連続してマウスに経口提供する場合、左側肺葉の表面上の転移性結節の数を示す。

【図 10-a】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10、20 または 40 mg/kg）を 24 日間 2 日ごとに（週 3 回）マウスに経口提供する場合、肺の表面上の白色斑点は転移性結節を示す。

【図 10-b】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10、20 または 40 mg/kg）を 24 日間 2 日ごとに（週 3 回）マウスに経口提供する場合、左側肺葉の表面上の転移性結節の数を示す。

30

【図 10-c】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10、20 または 40 mg/kg）を 24 日間 2 日ごとに（週 3 回）マウスに経口提供する場合、腫瘍組織で T G F- β 1-誘導されたスマッド 2 リン酸化に対する効果を示す。

【図 11-a】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 6 1 の効果を示す図面であって、塩水（ビヒクル）中に溶解された実施例 6 1（43.6 mg/kg）を 2.5 週間 2 日ごとに（週 3 回）マウスの腹腔内に提供する場合、肺の表面上の白色斑点は転移性結節を示す。

40

【図 11-b】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 6 1 の効果を示す図面であって、塩水（ビヒクル）中に溶解された実施例 6 1（43.6 mg/kg）を 2.5 週間 2 日ごとに（週 3 回）マウスの腹腔内に提供する場合、左側肺葉の表面上の転移性結節の数を示す。

【図 11-c】B A L B/c 4 T 1 異種移植されたマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例 6 1 の効果を示す図面であって、塩水（ビヒクル）中に溶解された実施例 6 1（43.6 mg/kg）を 2.5 週間 2 日ごとに（週 3 回）マウスの腹腔内に提供する場合、原発性腫瘍の体積を示す。

50

【図12-a】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例61の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに3週間2日ごとに実施例61(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、乳房腫瘍及び肺組織のヘマトキシリン及びエオシン(H&E)染色結果を示す。

【図12-b】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例61の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに3週間2日ごとに実施例61(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、肺中の組織学的に検出可能な転移性病変の数を示す。

【図12-c】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例61の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに3週間2日ごとに実施例61(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、乳房腫瘍の体積を示す。

10

【図12-d】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例61の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに3週間2日ごとに実施例61(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、 β -カゼインmRNA水準を示す。

【図13-a】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例3の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに10週間2日ごとに実施例3(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、 β -カゼインmRNA水準を示す。

20

【図13-b】MMTV/c-Neuマウスにおいて、乳房腫瘍の肺への転移に対する実施例3の効果を示す図面であって、腫瘍を持っているMMTV/c-Neuマウスに10週間2日ごとに実施例3(43.6mg/kg)を腹腔内に処理する場合、原発性乳房腫瘍におけるMMP-9及びMMP-2の活性を示す。

【図14-a】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例3の効果を示す図面であって、塩水(ビヒクル)中に溶解された実施例3(21.8または43.6mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)の活性を示す。

【図14-b】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例3の効果を示す図面であって、塩水(ビヒクル)中に溶解された実施例3(21.8または43.6mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、肝におけるpスマッド3蛋白質の水準を示す。

30

【図14-c】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例3の効果を示す図面であって、塩水(ビヒクル)中に溶解された実施例3(21.8または43.6mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、肝における α -SMA、フィブロネクチン、及びビメンチン蛋白質の水準を示す。

【図14-d】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例3の効果を示す図面であって、塩水(ビヒクル)中に溶解された実施例3(21.8または43.6mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、肝組織のヘマトキシリン及びエオシン(H&E)染色結果を示す。

40

【図15-a】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例2の効果を示す図面であって、人工胃液剤形(ビヒクル)中に溶解された実施例2(5、10または20mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、ALT及びASTの活性を示す。

【図15-b】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例2の効果を示す図面であって、人工胃液剤形(ビヒクル)中に溶解された実施例2(5、10または20mg/kg)をラットにBDL手術から4週間1週3回経口提供する場合、肝における α -SMA及びフィブロネクチン蛋白質の水準を示す。

【図15-c】ラットにおいて、胆道-結紮された肝線維症に対する実施例2の効果を示

50

す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10 または 20 mg / kg）をラットに BDL 手術から 4 週間 1 週 3 回経口提供する場合、肝組織のヘマトキシリン及びエオシン（H & E）染色結果を示す。

【図 16-a】マウスにおいて、ブレオマイシン誘発された肺線維症に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10 または 20 mg / kg）をマウスに第 7 日から 2 週間 1 週 5 回経口提供する場合、肺における α -SMA 及びフィブロネクチン蛋白質の水準を示す。

【図 16-b】マウスにおいて、ブレオマイシン誘発された肺線維症に対する実施例 2 の効果を示す図面であって、人工胃液剤形（ビヒクル）中に溶解された実施例 2（5、10 または 20 mg / kg）をマウスに第 7 日から 2 週間 1 週 5 回経口提供する場合、肺組織のヘマトキシリン及びエオシン（H & E）染色結果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0030】

表 1 は、実施例 1 から 139 の構造及び ^1H NMR 及び MS スペクトルデータを示す図面である。

表 2 は、実施例 140 から 153 の構造及び ^1H NMR 及び MS スペクトルデータを示す図面である。

表 3 は、ALK5 キナーゼリン酸化に対する選択された実施例の IC_{50} 値を示す図面である。

表 4 は、多様なキナーゼリン酸化に対する実施例 2 の IC_{50} 値または抑制 % を示す図面である。

20

表 5 は、BDL ラットにおいて、体重及び器官重量の変化に対する実施例 3 の効果を示す図面である。

表 6 は、BDL ラットにおいて、体重及び器官重量の変化に対する実施例 2 の効果を示す図面である。

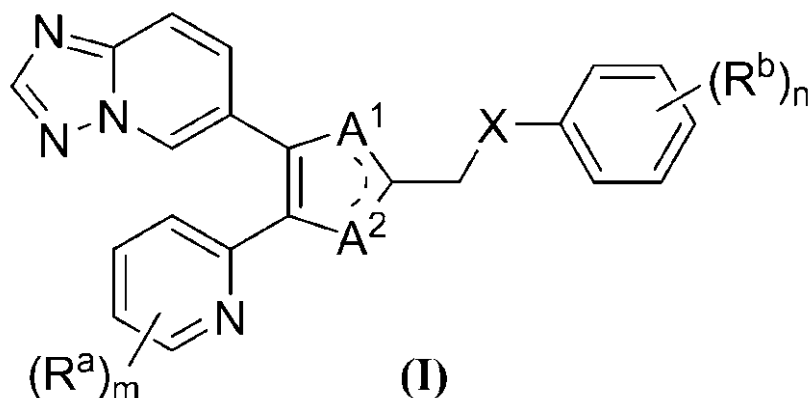
【0031】

本発明の具体例として、下記化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0032】

【化 2】

30



40

[化学式 I]

【0033】

（式中、

それぞれの R^a は独立して H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、OH、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 NH_2 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、CN、または NO_2 であり；

50

mは0, 1, 2, 3または4であり;

A¹及びA²のうち1つはNで、他の1つはNR¹であり、ここでR¹はH、OH、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであり;

Xは結合、-(CH₂)_p、-NR²、-O-または-S-であり、ここでpは0または1で、R²はHまたはC₁ - 3アルキルであり;

それぞれのR^bは独立してH、ハロ、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₃ - 6シクロアルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、-(CH₂)_q-OR³、-(CH₂)_q-NR³R⁴、-(CH₂)_q-SR³、-(CH₂)_q-NO₂、-(CH₂)_q-CONHOH、-(CH₂)_q-CN、-(CH₂)_q-COR³、-(CH₂)_q-CO₂R³、-(CH₂)_q-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-テトラゾール、-(CH₂)_q-CH=CH-CN、-(CH₂)_q-CH=CH-CO₂R³、-(CH₂)_q-CH=CH-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-CH=CH-テトラゾール、-(CH₂)_q-NHCOR³、-(CH₂)_q-NHCO₂R³、-(CH₂)_q-CONHSO₂R³、-(CH₂)_q-NHSO₂R³、-(CH₂)_q-C≡C-CN、-(CH₂)_q-C≡C-CO₂R³、-(CH₂)_q-C≡C-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-C≡C-テトラゾール、-(CH₂)_q-SOR⁵、-(CH₂)_q-SO₂R⁵、または-(CH₂)_r-(OR³)₂であり、ここでR³及びR⁴は独立してH、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであるか、またはこれらが結合された窒素原子と共にモノ-サイクリック環、例えばイミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン及びホモピペラジンを形成し; R⁵はC₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、またはC₃ - 6シクロアルキルであり; qは0, 1, 2, 3または4であり; rは1, 2, 3または4であり; nは0, 1, 2, 3, 4または5である。)

【0034】

本発明で用いられるように、化学式Iの点線により表示される二重結合は、本発明の範囲に属する化合物の可能な互変異性環を示し、前記二重結合は非置換の窒素である。

【0035】

好ましくは、R^aはC₁ - 3アルキルまたはハロである。

好ましくは、mは1または2である。

好ましくは、A¹及びA²のうち1つはNで、他の1つはNR¹であり、ここでR¹はHである。

好ましくは、Xは-(CH₂)_pまたは-NR²であり、ここでpは0で、R²はHである。

好ましくは、R^bはハロ、C₁ - 3アルキル、C₁ - 3ハロアルキル、C₃ - 4シクロアルキル、C₂ - 4アルケニル、C₂ - 4アルキニル、-(CH₂)_q-OR³、-(CH₂)_q-NR³R⁴、-(CH₂)_q-SR³、-(CH₂)_q-CN、-(CH₂)_q-COR³、-(CH₂)_q-CO₂R³、-(CH₂)_q-CONR³R⁴、-(CH₂)_q-NHCOR³、-(CH₂)_q-NHSO₂R³、-(CH₂)_q-SOR⁵、または-(CH₂)_q-SO₂R⁵であり、ここでR³及びR⁴は独立してH、C₁ - 3アルキル、C₁ - 3ハロアルキル、またはC₃ - 4シクロアルキルであるか; またはこれらが結合された窒素原子と共にモノ-サイクリック環、例えばイミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン及びホモピペラジンを形成し; R⁵はメチルであり; qは0, 1または2である。

好ましくは、nは1, 2または3である。

【0036】

本発明の具体的な化合物は下記の化合物及びこれらの薬学的に許容可能な塩を含む:

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アニリン;
N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フル

オロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-フルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-フルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2, 3-ジフルオロアニリン；

10

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 4-ジフルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 5-ジフルオロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-クロロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-クロロアニリン；

20

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-クロロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2, 3-ジクロロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 4-ジクロロアニリン；

30

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 5-ジクロロアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-ブロモアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ブロモアニリン；

40

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-ブロモアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-メチルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-メチルアニリン；

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(

50

6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-メチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2,3-ジメチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3,4-ジメチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3,5-ジメチルアニリン;

10

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-エチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-エチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-イソプロピルアニリン;

20

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-イソプロピルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-イソプロピルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-ビニルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン;

30

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-ビニルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-エチルアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-メトキシアニリン;

40

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-メトキシアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-メトキシアニリン;

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2,3-ジメトキシアニリン;

50

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 4-ジメトキシアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3, 5-ジメトキシアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(メトキシメチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(メトキシメチル)アニリン;

10

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(メトキシメチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(トリフルオロメトキシ)アニリン;

20

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(メチルチオ)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(メチルチオ)アニリン;

30

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-(メチルチオ)アニリン;

2-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;

4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル;

40

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)フタロニトリル;

2-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンズアミド;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベン

50

ズアミド；

4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）ベンズアミド；

2-（3-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）アセトニトリル；

2-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）アセトニトリル；

10

1-（3-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）エタノン；

1-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）エタノン；

メチル3-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）ベンゾエート；

メチル4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）ベンゾエート；

20

N-（2-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）アセトアミド；

N-（3-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）アセトアミド；

N-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）アセトアミド；

30

N-（2-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）メタンスルホンアミド；

N-（3-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）メタンスルホンアミド；

N-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチルアミノ）フェニル）メタンスルホンアミド；

40

N^1 -（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）- N^2 、 N^2 -ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミン；

N^1 -（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）- N^3 、 N^3 -ジメチルベンゼン-1, 3-ジアミン；

N-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）-2-（ピロリジン-1-イル）アニリン；

N-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル）-5-（

50

6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-モル
ホルノアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-モル
ホルノアニリン;

N³-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-フル
オロ-N¹、N¹-ジメチルベンゼン-1, 3-ジアミン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5
-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル;

10

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4
-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(
(ジメチルアミノ)メチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(
(ジメチルアミノ)メチル)アニリン;

20

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(ピ
ロリジン-1-イルメチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(ピ
ロリジン-1-イルメチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(モ
ルホルノメチル)アニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(モ
ルホルノメチル)アニリン;

30

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-5-(
(ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(
(ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロアニリン;

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フル
オロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)アニリン;

40

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フル
オロ-3-(モルホルノメチル)アニリン;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4
-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル;

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(
6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-2
-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル;

50

- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5-((ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル); 10
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-2-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-5-((モルホリノメチル)ベンゾニトリル); 20
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(2-((ジメチルアミノ)エチルアニリン);
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-(2-((ジメチルアミノ)エチルアニリン);
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)ベンゾニトリル; 30
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フルオロアニリン;
- N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フルオロ-N-メチルアニリン;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(メチルアミノ)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(メチルアミノ)ベンズアミド; 40
- 6-(2-ベンジル-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;
- 6-(2-(2-フルオロベンジル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル;
- 3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル; 50

6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド;

6-(5-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(フェノキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン;

6-(2-(2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン;

3-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル;

3-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ベンズアミド;

6-(5-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(フェニルチオメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン;

6-(2-(2-フルオロフェニルチオ)メチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン。

【0037】

本発明の化合物は、通常、一般的に約1,000ダルトン未満の大きさを有する小さな有機分子（非ペプチド性低分子）である。好ましい非ペプチド性低分子は、約750ダルトン未満、より好ましくは約500ダルトン未満の分子量を有する。

【0038】

また、化学式Iの化合物を患者に投与する際、化学式Iの化合物を放出するように考案された「プロドラッグ」の形態で供給することができる。プロドラッグ形態のデザインは、当該分野において公知となっており、化学式Iの化合物に含まれた置換体により変わる。例えば、内因性酵素により除去されるまで、または患者の体内の特定受容体または位置に標的化された酵素により除去されるまで前記化合物を生物学的に不活性なものとする担体と、ヒドロキシルを含有する置換体と、を結合させることができる。

【0039】

本来酸性である化学式Iの化合物（例えば、カルボキシルまたはフェノールヒドロキシ基を有する）は、薬学的に許容可能な塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、または金塩を形成することができる。薬学的に許容可能なアミン、例えばアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、及びN-メチルグリカミンと、形成された塩も本発明の範囲内に属する。化学式Iの化合物を酸で処理して酸付加塩を形成することができる。上記のような酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、酢酸、及び当該分野の技術者にとって公知となった他の無機及び有機酸を含む。前記酸付加塩は、遊離塩基形態の化学式Iの化合物を酸付加塩（例えば、塩化水素塩）の生成に十分な量の酸（例えば、塩酸）で処理することにより製造することができる。前記酸付加塩は、適切に薄い塩基性水溶液（例えば、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはアンモニア）で処理することにより、再び遊離塩基に転換させることができる。

【0040】

本発明の化合物の一部は、水性及び有機溶媒のような溶媒から結晶化または再結晶化することができる。上記のような場合、溶媒和物が形成される。本発明は、その範囲内に凍結乾燥のような工程により生成される可変量の水を含有する化合物だけでなく、水和物を含む化学量論的溶媒和物を含む。

【0041】

化学式Iの化合物は、1つ以上の非対称中心を含有でき、そのため、鏡像異性体または部

10

20

30

40

50

分立体異性体として存在し得る。本発明が化学式 I の化合物の混合物及び別途の個別異性体をいずれも含むことは当然のことである。また、アルケニル基を含有する化学式 I のいくつかの化合物は、シスーまたはトランスー異性体として存在し得る。それぞれの場合、本発明は、混合物及び別途の個別異性体をいずれも含む。

【0042】

また、化学式 I の化合物は互変異性体型でも存在し得、本発明は、これらの混合物及び別途の個別の互変異性体を両方とも含む。

また、生物学的な研究に適した化学式 I の化合物に放射性が表示された誘導体も本発明に含まれる。

【0043】

本発明において、「アルキル」基は、炭素数 1～6 の飽和脂肪族炭化水素基を称する。アルキル基は、直鎖または分岐鎖でもある。アルキル基の例としては、制限されることはないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、n-ペンチル、及び n-ヘキシルがある。アルキル基は、1 つ以上の置換体、例えばアルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、またはメルカプトにより任意に置換させることができる。

本発明において、「シクロアルキル」基は、炭素数 3～6 の脂肪族炭素環を称する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルがある。

【0044】

本発明において、「ハロアルキル基」は、1 つ以上のハロゲン原子を含有するアルキル基を称する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、及びトリフルオロメチルを含む。

本発明において、「ハロ基」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を称する。

【0045】

本発明において、「アルケニル基」は、炭素数 2～6 及び 1 つ以上の二重結合を含有する脂肪族炭素基を称する。アルキル基と同様に、アルケニル基は直鎖または分岐鎖でもある。アルケニル基の例としては、制限されることなく、ビニル、アリル、イソプレニル、2-ブテニル、及び 2-ヘキセニルを含む。アルケニル基を 1 つ以上の置換体、例えばアルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、またはメルカプトにより任意に置換させることができる。

【0046】

本発明において、「アルキニル基」は、炭素数 2～6 及び 1 つ以上の三重結合を含有する脂肪族炭素基を称する。アルキニル基は直鎖または分岐鎖でもある。アルキニル基の例としては、制限されることはないが、エチニル、プロパルギル、及びブチニルを含む。アルキニル基を 1 つ以上の置換体、例えばアルコキシ、シクロアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、またはメルカプトにより任意に置換させることができる。

【0047】

本発明において、「ALK 5 及び／または ALK 4 抑制剤」は、p 38 または第 I I 型受容体より優先的に ALK 5 及び／または ALK 4 受容体を選択的に抑制する、抑制性スマッド、例えばスマッド 6 及びスマッド 7 以外の化合物を称する。

本発明において、「ALK 5 及び／または ALK 4-媒介疾患状態」は、ALK 5 及び／または ALK 4 により媒介（または調節）される任意の疾患状態、例えば TGF- β 及び／またはアクチビンの信号伝達経路でスマッド 2 及びスマッド 3 のリン酸化を抑制することにより調節される疾患を称する。

本発明において、「潰瘍」は、制限されることはないが、糖尿性潰瘍、慢性潰瘍、胃潰瘍、及び十二指腸潰瘍を含む。

化学式 I の化合物は、商業的に利用可能なまたは公知の出発物質から多くの公知の方法により製造され得る。出発物質が商業的な利用可能でなければ、当該分野で公知となった方

10

20

30

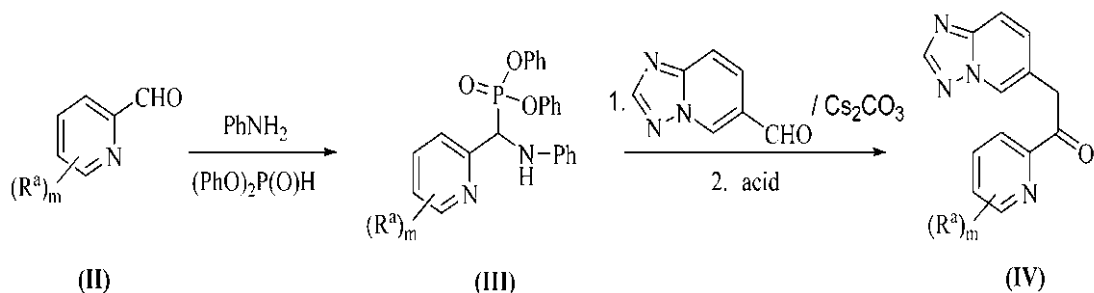
40

50

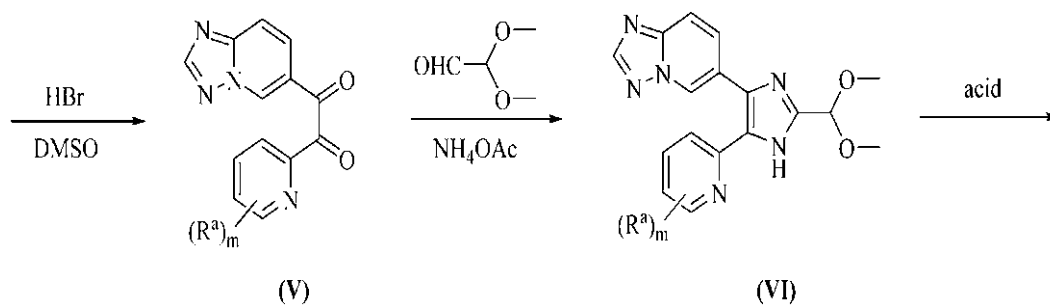
法により製造され得る。

【0048】

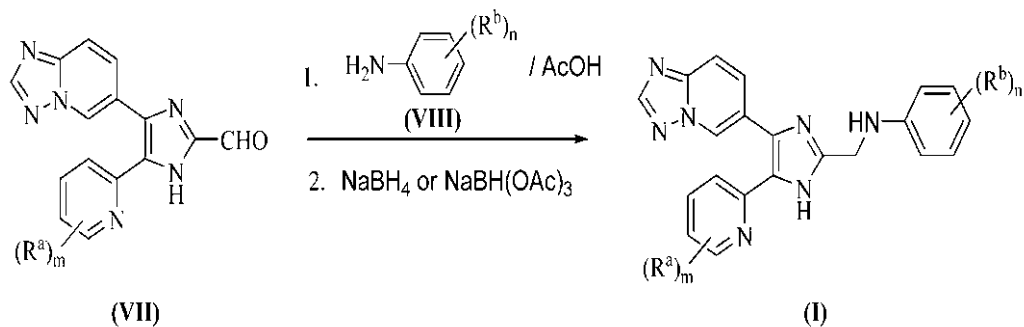
【化3】



10



20



30

〔反応式1〕

【0049】

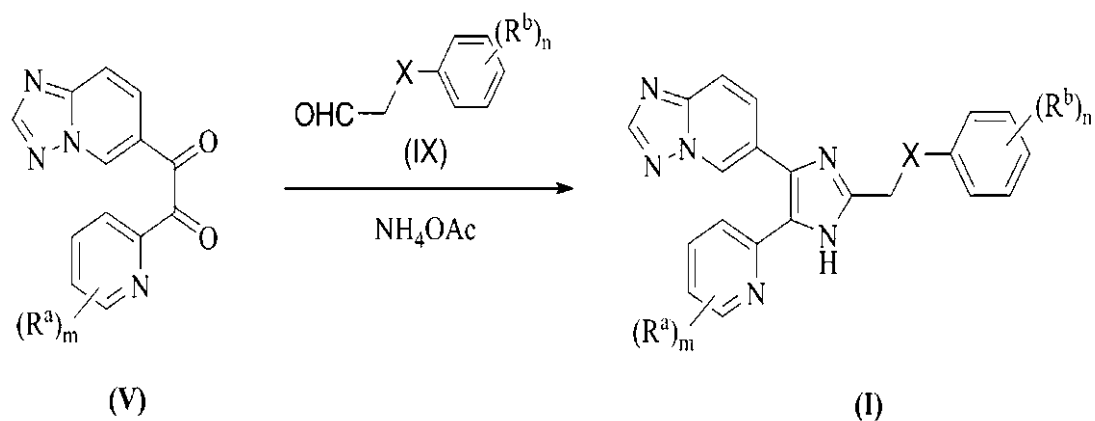
1つの方法で、 A^1 がNで、 A^2 がNHであるか、または A^1 がNHで、 A^2 がNであり、Xが-NH-である化学式Iの化合物を反応式1に従って製造する。具体的に、 R^a -置換されたピリジン-2-カルバルデヒドIIをアニリン及びジフェニルホスフェートと反応させてN, P-アセタールIIIを提供し、これを〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-6-カルバルデヒドとさらに結合させた後、酸性条件下で加水分解させてモノケトンIVを生成する。前記モノケトンIVをDMSO内でHBrによりジケトンVに酸化させることもできる。前記ジケトンVをアンモニウムアセタートの存在下で2, 2-ジメトキシアセトアルデヒドと縮合してアセタール-保護されたイミダゾールVIを提供し、これを酸性条件下で加水分解させてイミダゾール-2-カルバルデヒドVIIを生成させることができる。前記イミダゾール-2-カルバルデヒドVIIを酢酸のような酸の存在下で R^b -置換されたアニリンVIIIと結合させてイミンを生成し、これを還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドによりさらに還元させて化学式Iの化合物を提供することができる。 R^a 、 R^b 、m及びnは上記の通り定義される。

40

【0050】

50

【化 4】



10

[反応式 2]

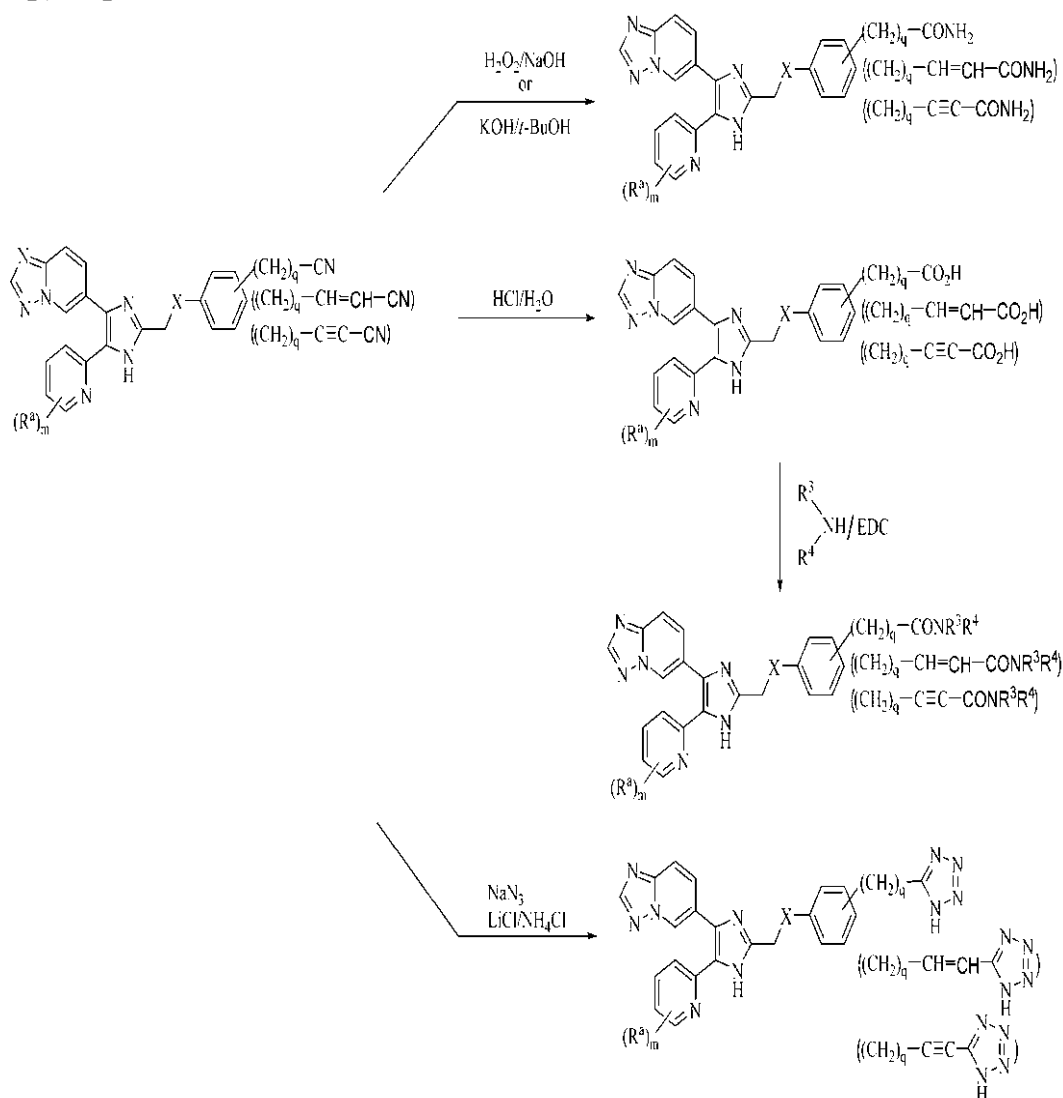
【0051】

また、他の方法で、 A^1 が N で、 A^2 が NH であるか、または A^1 が NH で、 A^2 が N であり、X が $-(CH_2)_p-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、ここで p が 0 または 1 であり、 R^2 が C_{1-3} アルキルである化学式 I の化合物を反応式 2 に従って製造する。ジケトン V をアンモニウムアセテートの存在下で適した R^b - 置換されたアルデヒド IX と縮合させて化学式 I の化合物を提供することができる。 R^a 、 R^b 、m 及び n は上記の通り定義される。

20

【0052】

【化 5】



10

20

30

【反応式 3】

【0053】

一方、化学式 I の R^b 化合物が $-(\text{CH}_2)_q-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$ 、または $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CN}$ である場合、前記化合物を反応式 3 に示すようにさらに作用させて化学式 I の化合物を形成することができる。 R^a 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m 及び q は上記の通り定義される。

化学式 I ~ I X で表される本発明の生成化合物を適切な通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィ及び再結晶化により分離及び精製することができる。

本発明の化合物を任意の適切な経路、例えば経口、口腔、舌下、直腸、膣、鼻腔、局所または非経口（静脈内、筋肉内、皮下及び冠状動脈内を含む）投与により投与することができる。

40

【0054】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏、クリームやローション、眼軟膏剤及び点眼液または点耳液、薬品含浸ドレッシング及びエアロゾルの形態で提供でき、これは適切な通常の添加剤、例えば防腐剤、薬品浸透を助ける溶媒または軟膏とクリームでの軟化剤を含有することができる。

【0055】

また、前記製剤は、相溶性の通常の担体、例えばクリームまたは軟膏ベース及びローション用エタノールまたはオレイルアルコールを含有することができる。上記のような担体は、前記製剤の約 1% ~ 約 98% を提供することもできる。さらに好ましくは、前記担体は

50

前記製剤の約80%を形成することができる。

前記定義された疾患の治療または予防学的な治療としてヒトに投与するために、化学式Iの化合物の経口、口腔または舌下投与量は、通常、平均的な成人患者(70kg)に対して50~5000mg/日の範囲である。したがって、典型的な成人患者の場合、個別錠剤またはカプセルは、1日1回または数回、単一または数回容量で投与するために、適切な薬学的に許容可能なビヒクルまたは担体内で25~500mgの活性化合物を含有する。非経口投与時の投与量は、通常、必要に応じて単一容量当たり25~250mgの範囲内である。実際に、医者がそれぞれの患者に最も適当な実際投与量を決定し、これは特定患者の年齢、体重及び反応による。前記投与量は、平均的な場合の例示したものであり、投与量は、個別的な状況に応じてより高いか、より低いこともあり、これは本発明の範囲に属する。

10

【0056】

ヒトに適用する場合、化学式Iの化合物を単独で投与することができるが、一般的には、所望の投与経路及び標準薬学慣行を考慮して選択された薬学担体と混合して投与する。例えば、前記化合物は、澱粉またはラクトースのようなビヒクルを含有する錠剤の形態で、または単独またはビヒクルとの混合物としてカプセルまたは腔挫剤の中に、または風味剤または着色剤を含有するエリキシル剤または懸濁液の形態で経口、口腔または舌下に投与することができる。上記のような液体製剤は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば懸濁剤(メチルセルロース、半合成グリセリド、ウィテプソルまたはグリセリドの混合物、杏仁油及びPEG-6エステルの混合物またはPEG-8及びカプリル酸/カプリン酸グリセリドの混合物)を使用して製造することができる。また、化合物を非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下、または冠状動脈内に注射することもできる。非経口投与の場合、前記化合物を他の物質、例えば溶液を血液と等張性を形成するための塩、または単糖類、例えばマンニトールまたはグルコースを含有することもできる滅菌水溶液の形態で使用する

20

【0057】

したがって、本発明は、また他の態様で、化学式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物をその薬学的に許容可能な希釈剤または担体と共に含む薬学組成物を提供する。

【0058】

また、本発明は、治療に使用するための化学式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、またはこれらを含む薬学組成物を提供する。

30

本発明は、哺乳類において、前記ALK5及び/またはALK4受容体により媒介される疾病の治療のための薬剤を製造するための化学式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、またはこれらを含む薬学組成物の用途をさらに提供する。

ALK5及び/またはALK4により媒介される疾患状態は、制限されることはないが、糸球体腎炎、糖尿病性網膜症、ループス腎炎、高血圧による腎臓病、間質性腎線維症、薬による合併症から発生する腎線維症、HIVと関連した腎臓病、移植腎臓病、全ての病因による肝線維症、感染による肝臓の機能障害、酒による肝炎、胆道系疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、間質性肺疾患、急性肺傷害、成人呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、感染因子または毒性因子による肺疾患、心筋梗塞後の心臓線維症、うっ血性心不全、拡張型心筋症、心筋炎、血管内膜の厚膜化、血管狭窄症、高血圧による血管再形成、肺動脈高血圧、冠状再狭窄症、末梢血管再狭窄症、頸動脈再狭窄症、ステントによる再狭窄症、アテローム性動脈硬化症、眼球損傷、角膜損傷、増殖性硝子体網膜症、緑内障、眼内圧、外傷または手術での傷を治療する間に発生する真皮への過度または肥厚性瘢痕またはケロイドの形成、腹膜及び皮下狭窄、強皮症、線維性硬化症、全身性進行性硬化症、皮膚筋炎、多発性筋炎、関節炎、骨粗しょう症、潰瘍、損傷した神経機能、男性の勃起不全、ペイロニー病、デュピュイトラン拘縮、アルツハイマー病、レイノー症候群、放射線による線維症、血栓症、腫瘍の転移性成長、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、膠芽細胞腫、白血病、肉腫、平滑筋腫、中皮腫、及び肺、乳房、結腸、腎臓、卵巣、頸部、肝、

40

50

胆道、胃腸管、膵臓、前立腺、頭頸部の癌腫を含む。

【0059】

本発明は、ヒトにおいて、 $TGF-\beta$ 及び／またはアクチビンの信号伝達経路を抑制する、例えば、ALK5 及び／またはALK4 によるスマッド2 またはスマッド3 のリン酸化を抑制する方法をさらに提供する。

本発明は、 $TGF-\beta$ 及び／またはアクチビンの信号伝達経路を抑制することにより、例えばALK5 及び／またはALK4 によるスマッド2 またはスマッド3 のリン酸化を抑制することにより、ヒトにおける過剰の細胞外基質の蓄積を減少させる方法をさらに提供する。

【0060】

本発明は、 $TGF-\beta$ の信号伝達経路を抑制することにより、ヒトにおいて腫瘍細胞の転移を治療、予防、または減少させる方法をさらに提供する。

本発明は、 $TGF-\beta$ の信号伝達経路を抑制することにより、ヒトにおいて $TGF-\beta$ の過剰発現により媒介される癌腫を治療、予防、また減少させる方法をさらに提供する。

本発明は、 $TGF-\beta$ の信号伝達経路を抑制することにより、ヒトにおいて脈管損傷を治療、予防、または減少させる方法をさらに提供する。

【0061】

本発明は、下記の実施例により詳細に説明するが、これら実施例により特許請求の範囲に開示している発明の範囲を制限することはない。実施例において、電気噴霧イオン化質量スペクトル (ESI-MS) は、Q-ToF 2 質量分光計 (マイクロマス (Micromass) 社製、英国、マンチェスター所在) を用いて得た。

【0062】

実施例

製造実施例 1

ジフェニル (6-メチルピリジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチルホスホン酸 ($R^a = CH_3$ である化学式 I I I の化合物) の製造

6-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒド (2.12 g、17.50 mmol)、アニリン (1.63 g、17.50 mmol)、ジフェニルホスフェート (4.92 g、21.00 mmol) 及び塩化酸化ジルコニウム八水和物 (0.56 g、1.75 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。前記反応混合物を CH_2Cl_2 (3×50 ml) で抽出し、前記 CH_2Cl_2 溶液を水 (2×20 ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させて白色固体の標題の化合物 (6.96 g、92%) を提供した。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.51 (t、1H、 $J=7.8$ Hz)、7.38 (dd、1H、 $J=7.6$ 、2.0 Hz)、7.27–7.22 (m、4H)、7.19–7.15 (m、2H)、7.14–7.07 (m、4H)、7.05–7.02 (m、3H)、6.80–6.74 (m、3H)、5.53 (pseudo t、1H、 $J=7.4$ Hz)、5.36 (dd、1H、 $J=21.0$ 、8.2 Hz)、2.54 (s、3H)

【0063】

製造実施例 2

ジフェニル (6-エチルピリジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチルホスホン酸 ($R^a = CH_2CH_3$ である化学式 I I I の化合物) の製造

標題の化合物を、6-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒドの代わりに6-エチルピリジン-2-カルボキシアルデヒドを使用して製造実施例 1 と同様に製造した。収率：81%；

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.55 (t、1H、 $J=7.6$ Hz)、7.38 (dd、1H、 $J=7.6$ 、2.0 Hz)、7.26–7.09 (m、8H)、7.07–7.00 (m、5H)、5.59 (pseudo t、1H、 $J=7.0$ Hz)

z)、5.34 (dd、1H、 $J=20.8$ 、 8.0 Hz)、2.82 (q、2H、 $J=7.6\text{ Hz}$)、1.28 (t、3H、 $J=7.6\text{ Hz}$)

【0064】

製造実施例3

2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-1-(6-メチルピリジン-2-イル) エタノン ($R^a = \text{CH}_3$ である化学式IVの化合物) の製造
THF (40ml) 及び *i*-PrOH (10ml) の混合物において、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-カルバルデヒド (2.50g、17.01mmol) (WO 03/087304 A2に記載した方法で製造) と、ジフェニル (6-メチルピリジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチルホスホン酸 (7.32g、17.01mmol) が攪拌された溶液に Cs_2CO_3 (7.20g、22.11mmol) を加え、前記混合物を室温で一晩攪拌した。3N HCl (25ml) 溶液を反応混合物に滴加し、前記混合物を1時間攪拌した。これを第3級-ブチルメチルエーテル (40ml) で希釈させ、1N HCl (2×35ml) で抽出した。水性抽出物を pH 7~8 に到達する時まで 50% KOH で中和させた。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で P_2O_5 上で乾燥させて灰色固体の標題の化合物 (3.41g、80%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) : δ 8.61 (d、1H、 $J=0.8\text{ Hz}$)、8.31 (s、1H)、7.88 (dd、1H、 $J=7.6$ 、 1.6 Hz)、7.73 (t、1H、overlapped、 $J=7.6\text{ Hz}$)、7.71 (dd、1H、overlapped、 $J=9.2$ 、 0.8 Hz)、7.54 (dd、1H、 $J=9.2$ 、 1.6 Hz)、7.37 (dd、1H、 $J=7.6$ 、 1.6 Hz)、4.62 (s、2H)、2.67 (s、3H)

【0065】

製造実施例4

2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-1-(6-エチルピリジン-2-イル) エタノン ($R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$ である化学式IVの化合物) の製造

標題の化合物を、ジフェニル (6-メチルピリジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチルホスホン酸の代わりにジフェニル (6-エチルピリジン-2-イル) (フェニルアミノ) メチルホスホン酸を使用して製造実施例3と同様に製造した。収率：78%；

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) : δ 8.61 (dd、1H、 $J=1.6$ 、 0.8 Hz)、8.29 (s、1H)、7.88 (br d、1H、 $J=7.6\text{ Hz}$)、7.74 (t、1H、 $J=7.6\text{ Hz}$)、7.70 (dd、1H、 $J=9.2$ 、 0.8 Hz)、7.54 (dd、1H、 $J=9.2$ 、 1.6 Hz)、7.37 (dd、1H、 $J=7.6$ 、 0.8 Hz)、4.62 (s、2H)、2.93 (q、2H、 $J=7.6\text{ Hz}$)、1.39 (t、3H、 $J=7.6\text{ Hz}$)

【0066】

製造実施例5

2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル) エタン-1, 2-ジオン ($R^a = \text{CH}_3$ である化学式Vの化合物) の製造

DMSO (48ml) において、2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-1-(6-メチルピリジン-2-イル) エタノン (6.20g、24.57mmol) が攪拌された懸濁液に 0°C で HBr (水中48重量%、5.96g、12.4ml) を滴加し、前記混合物を $60\sim 70^\circ\text{C}$ で加熱した。2時間後、反応混合物を 0°C に冷却させ、氷水 (20ml) に注ぎ、固体 K_2CO_3 で pH 10 に塩基性化した。前記混合物を CHCl_3 (2×250ml) で抽出し、有機層を水 (2×100ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は MeOH 及び CH_2Cl_2 の混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、明るい黄色固体の標題の化合物 (6.02g、92%) を提供した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.11 (dd, 1H, $J=1.6, 1.2$ Hz), 8.47 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H, $J=9.2, 1.6$ Hz), 8.04 (br d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=9.2, 1.2$ Hz), 7.84 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.42 (br d, 1H, $J=8.0$ Hz), 2.49 (s, 3H)

【0067】

製造実施例6

2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-(6-エチルピリジン-2-イル) エタノン-1, 2-ジオン ($\text{R}^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$ である化学式Vの化合物) の製造

標題の化合物を、2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -1-(6-メチルピリジン-2-イル) エタノンの代わりに2-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -1-(6-エチルピリジン-2-イル) エタノンを使用して製造実施例5と同様に製造した。収率：79%；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.11 (dd, 1H, $J=1.6, 0.8$ Hz), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, $J=9.2, 1.6$ Hz), 7.98 (br d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.83 (dd, 1H, overlapped, $J=9.2, 0.8$ Hz), 7.82 (t, 1H, overlapped, $J=7.6$ Hz), 7.38 (br d, 1H, $J=7.6$ Hz), 2.71 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 1.08 (t, 3H, $J=7.6$ Hz)

【0068】

製造実施例7

6-(2-(ジメトキシメチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル) -[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン ($\text{R}^a = \text{CH}_3$ である化学式VIの化合物) の製造

第3級-ブチルメチルエーテル (120 ml) において、1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-(6-メチルピリジン-2-イル) エタノン-1, 2-ジオン (6.00 g, 22.49 mmol) が攪拌された溶液をグリオキサリジメチルアセタール (水中60重量%溶液、7.8 ml, 44.98 mmol) で処理した。MeOH (60 ml) 中の NH_4OAc (4.33 g, 56.2 mmol) を前記溶液に加え、生成混合物を室温で3時間攪拌した。前記反応のpHを飽和された水性 NaHCO_3 溶液で8に調節した。反応混合物を CHCl_3 (2×150 ml) で抽出し、前記 CHCl_3 溶液を水 (100 ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はMeOH及び CH_2Cl_2 の混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、明るい黄色フォームとして標題の化合物 (6.13 g, 78%) を提供した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 10.54 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, $J=9.2, 1.6$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J=9.2, 0.8$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.57 (s, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.58 (s, 3H)

【0069】

製造実施例8

6-(2-(ジメトキシメチル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル) -[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン ($\text{R}^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$ である化学式VIの化合物) の製造

標題の化合物を、1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-(6-メチルピリジン-2-イル) エタノン-1, 2-ジオンの代わりに1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-(6-エチルピリジン-2-イル) エタノン-1, 2-ジオンを使用して製造実施例7と同様に製造した。収

率：68%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 10.67 (br s、1H)、8.97 (br s、1H)、8.35 (s、1H)、7.83 (dd、1H、 $J=9.2$ 、1.6 Hz)、7.76 (dd、1H、 $J=9.2$ 、0.8 Hz)、7.50 (t、1H、 $J=7.8$ Hz)、7.25 (br d、1H、 $J=7.6$ Hz)、7.05 (d、1H、 $J=8.0$ Hz)、5.56 (s、1H)、3.46 (s、6H)、2.83 (q、2H、 $J=7.6$ Hz)、1.31 (t、3H、 $J=7.6$ Hz)

【0070】

製造実施例9

4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド ($\text{R}^a = \text{CH}_3$ である化学式VIIの化合物)の製造

6-(2-(ジメトキシメチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (6.00 g、17.12 mmol) を 1N HCl (120 ml) に溶解させ、前記混合物を 70℃ で3時間加熱した。反応混合物を 0℃ に冷却させ、これを飽和された水性 NaHCO_3 溶液で中和させた。前記混合物を CHCl_3 (3×200 ml) 中の 10% MeOH で抽出し、有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させて明るい黄色固体の標題の化合物 (4.69 g、90%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 9.82 (s、1H)、9.01 (br s、1H)、8.41 (s、1H)、7.85 (dd、1H、 $J=9.2$ 、0.8 Hz)、7.82 (dd、1H、 $J=9.2$ 、1.6 Hz)、7.55 (t、1H、 $J=7.8$ Hz)、7.33 (br s、1H)、7.16 (d、1H、 $J=8.0$ Hz)、2.60 (s、3H)

【0071】

製造実施例10

4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド ($\text{R}^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$ である化学式VIIの化合物)の製造

標題の化合物を、6-(2-(ジメトキシメチル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンの代わりに6-(2-(ジメトキシメチル)-5-(6-エチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンを使用して製造実施例9と同様に製造した。収率：99%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (t、1H、 $J=1.2$ Hz)、9.59 (s、1H)、8.43 (s、1H)、8.21 (dd、1H、 $J=9.2$ 、1.6 Hz)、7.82 (br d、1H、 $J=8.0$ Hz)、7.73 (dd、1H、 $J=9.2$ 、0.8 Hz)、7.69 (t、1H、 $J=7.8$ Hz)、7.08 (br d、1H、 $J=7.6$ Hz)、2.71 (q、2H、 $J=7.6$ Hz)、1.16 (t、3H、 $J=7.6$ Hz)

【0072】

製造実施例11

3-アミノ-5-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル ($\text{R}^b = 3$ -シアノ-5-ジメチルアミノである化学式VIIIの化合物)の製造。前記化合物を下記2段階により製造した。

3-ブロモ-N,N-ジメチル-5-ニトロアニリン (1.73 g、7.06 mmol) (文献 [J. Org. Chem. 60:5091-5103 (2003)] に記載した方法で製造)、ピリジン (24 ml)、及び CuCN (1.26 g、2.14 mmol) を乾燥した密閉チューブに加えた。前記混合物を 3.5 時間攪拌しながら 220℃ で加熱した。反応混合物を 100℃ に冷却させ、水性アンモニア (100 ml) 及び水 (100 ml)

10

20

30

40

50

1) の混合物を含有するフラスコに注ぎ、EtOAc (2×100ml) で抽出した。前記EtOAc溶液を、希釈したアンモニア溶液(100ml)、水(100ml)及び塩水(100ml)で連続洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAcとヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、オレンジ色固体として3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリル(0.44g、33%)を提供した。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) : δ 7.74 (dd、1H、J=2.0、1.2Hz)、7.65 (t、1H、J=2.2Hz)、7.11 (dd、1H、J=2.4、1.2Hz)、3.10 (s、6H)

メタノール(80ml)中の前記ニトロ化合物、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリル(0.42g、2.22mmol)を水素気体の雰囲気下の10%Pd/C(0.04g)の存在下で一晩水素化させた。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、茶色の粘性液体として標題の化合物(0.29g、80%)を提供した。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) : δ 6.35 (dd、1H、J=2.4、1.6Hz)、6.28 (dd、1H、J=2.0、1.6Hz)、6.14 (t、1H、J=2.2Hz)、3.76 (br s、2H)、2.92 (s、6H)

【0073】

製造実施例12

3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロアニリン(R^b=3-(ジメチルアミノ)メチル-2-フルオロである化学式VIIの化合物)の製造。前記化合物を商業的に利用可能な2-フルオロ-1-メチル-3-ニトロベンゼンを出発物質として下記3段階により製造した。

【0074】

CCl₄(400ml)において、2-フルオロ-1-メチル-3-ニトロベンゼン(15.80g、101.94mmol)とN-ブロモスクシンイミド(18.14g、101.94mmol)が攪拌された溶液を過酸化ベンゾイル(0.37g、1.52mmol)で処理した。前記混合物を一晩還流温度で加熱し、室温で冷却させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はCH₂Cl₂(100ml)に溶解させて再濾過した。濾液を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、灰色固体として1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン(8.11g、34%)を提供した。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) : δ 8.02 (m、1H)、7.71 (m、1H)、7.30 (td、1H、J=8.4、1.6Hz)、4.55 (d、2H、J=1.6Hz)

【0075】

CH₂Cl₂(10ml)において、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン(0.70g、2.99mmol)とジメチルアミン塩酸塩(0.48g、5.98mmol)が攪拌された混合物にトリエチルアミン(0.91g、8.97mmol)を滴加した。前記混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は水(10ml)で希釈させ、EtOAc(2×25ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を水(20ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色の粘性液体として1-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン(0.45g、76%)を提供した。

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 8.04-7.99 (m、1H)、7.78-7.73 (m、1H)、7.37 (td、1H、J=8.0、1.0Hz)、3.64 (d、2H、J=2.0Hz)、2.29 (d、6H、J=0.8Hz)

前記ニトロ化合物、1-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタ

ンアミン (0.45 g、1.93 mmol)、鉄粉末 (1.35 g、2.41 mmol)、2N HCl (1 ml) 及びエタノール (5 ml) の混合物を2時間攪拌しながら還流温度で加熱した。室温に冷却させた後、前記混合物をセライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣を水 (10 ml) で希釈させ、固体 K_2CO_3 で pH 10 に塩基性化した。水性混合物を EtOAc (2 × 25 ml) で抽出し、前記 EtOAc 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、白色固体の標題の化合物 (0.35 g、91%) を提供した。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 6.88 (td、1H、 $J = 7.8$ 、1.0 Hz)、6.72–6.67 (m、2H)、3.71 (br s、2H)、3.47 (d、2H、 $J = 1.6$ Hz)、2.27 (s、6H)

【0076】

製造実施例 13

2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)アニリン ($R^b = 2$ -フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)である化学式 VII I の化合物) の製造

CH_2Cl_2 (15 ml) において、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン (2.00 g、8.54 mmol) とピロリジン (0.91 g、12.82 mmol) が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (1.72 g、17.08 mmol) を滴加した。前記混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (15 ml) で希釈させ、EtOAc (2 × 30 ml) で抽出した。前記 EtOAc 溶液を塩水 (20 ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、粘性のオイルとして1-(2-フルオロ-3-ニトロベンジル)ピロリジン (1.20 g、63%) を提供した。

1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 8.02–7.97 (m、1H)、7.81–7.76 (m、1H)、7.36 (td、1H、 $J = 8.0$ 、1.2 Hz)、3.81 (d、1H、 $J = 2.0$ Hz)、2.62–2.58 (m、4H)、1.84–1.80 (m、4H)

標題の化合物を、1-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンの代わりに1-(2-フルオロ-3-ニトロベンジル)ピロリジンを使用して製造実施例 12 と同様に製造した。収率：80%；

1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 6.87 (td、1H、 $J = 8.0$ 、0.8 Hz)、6.77 (td、1H、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz)、6.68–6.64 (m、1H)、3.67 (d、2H、 $J = 1.6$ Hz)、2.60–2.57 (m、4H)、1.82–1.78 (m、4H)。

【0077】

製造実施例 14

2-フルオロ-3-(モルホリノメチル)アニリン ($R^b = 2$ -フルオロ-3-(モルホリノメチル)である化学式 VII I の化合物) の製造

トルエン (24 ml) において、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン (2.50 g、10.6 mmol) とモルホリン (2.78 g、32.0 mmol) が攪拌された溶液を還流温度で2.5時間加熱した。前記反応混合物を室温に冷却させ、1N NaOH (2 × 20 ml) で洗浄した。水性層を EtOAc (2 × 25 ml) で抽出し、トルエン溶液及び EtOAc 抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、明るい黄色固体として4-(2-フルオロ-3-ニトロベンジル)モルホリン (1.95 g、89%) を提供した。

1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 8.02–7.97 (m、1H)、7.83–7.78 (m、1H)、7.36 (td、1H、 $J = 8.0$ 、1.0 Hz)、3.70–3.67 (m、6H)、2.51 (br t、4H、 $J = 4.6$ Hz)

標題の化合物を、1-(2-フルオロ-3-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンの代わりに(4-(2-フルオロ-3-ニトロベンジル)モルホリン)を使用して製造実施例12と同様に製造した。収率：90%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 6.87 (td, 1H, $J=8.0, 0.8$ Hz), 6.77 (td, 1H, $J=8.0, 2.0$ Hz), 6.68–6.64 (m, 1H), 3.68 (br t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.55 (d, 2H, $J=1.6$ Hz), 2.49 (br t, 4H, $J=4.8$ Hz)

【0078】

製造実施例15

3-アミノ-4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンズニトリル ($R^b = 5$ -シアノ-2-((ジメチルアミノ)メチル)である化学式VIIの化合物)の製造 10

CH_2Cl_2 (70 ml)において、4-(ブロモメチル)-3-ニトロベンズニトリル (5.00 g, 20.74 mmol) (WO 07/024945 A1に記載した方法で製造)とジメチルアミン塩酸塩 (2.03 g, 24.89 mmol)が攪拌された混合物に0℃でトリエチルアミン (6.30 g, 62.23 mmol)を滴加し、前記混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣を水 (20 ml)で希釈させ、 CH_2Cl_2 (3×100 ml)で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、オレンジ色固体として4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-ニトロベンゼン (3.58 g, 84%) 20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.15 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.85 (br d, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.80 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)

標題の化合物を、3-((ジメチルアミノ)-5-ニトロベンズニトリルの代わりに4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-ニトロベンズニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：91%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.02 (dd, 1H, $J=7.6, 0.4$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J=7.6, 1.6$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 5.05 (br s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.18 (s, 6H) 30

【0079】

製造実施例16

3-アミノ-2-((ジメチルアミノ)メチル)ベンズニトリル ($R^b = 3$ -シアノ-2-((ジメチルアミノ)メチル)である化学式VIIの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、2-(ブロモメチル)-3-ニトロベンズニトリル (1.10 g, 4.56 mmol) (文献 [Tetrahedron 40:1863–1868 (1984)]に記載した方法で製造)とジメチルアミン塩酸塩 (0.74 g, 9.13 mmol)が攪拌された混合物に0℃でトリエチルアミン (1.85 g, 18.25 mmol)を滴加した。生成混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (10 ml)で希釈させ、EtOAc (3×50 ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色オイルとして2-((ジメチルアミノ)メチル)-3-ニトロベンゼン (0.75 g, 80%)を提供した。 40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.93 (br d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J=8.0, 1.4$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.94 (s, 2H), 2.24 (s, 6H)

標題の化合物を、3-((ジメチルアミノ)-5-ニトロベンズニトリルの代わりに2-((ジメチルアミノ)メチル)-3-ニトロベンズニトリルを使用して製造実施例11と同 50

様に製造した。収率：93%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.15 (t, 1H, $J=7.6$ Hz)、7.00 (dd, 1H, $J=7.6, 0.8$ Hz)、6.83 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)、5.06 (br s, 2H)、3.73 (s, 2H)、2.29 (s, 6H)

【0080】

製造実施例17

3-アミノ-5-((ジメチルアミノ)メチル)ベンズニトリル (R^b = 3-シアノ-5-((ジメチルアミノ)メチル)である化学式VII Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、3-(ブロモメチル)-5-ニトロベンズニトリル (1.50 g, 6.22 mmol) (文献 [J. Org. Chem. 55:1040-1043 (1990)] に記載した方法で製造)とジメチルアミン塩酸塩 (1.01 g, 12.44 mmol) が攪拌された混合物に0℃でトリエチルアミン (1.88 g, 18.66 mmol) を滴加した。生成混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (15 ml) で希釈させ、EtOAc (3×50 ml) で抽出した。前記 EtOAc 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上で MPLC により精製させ、粘性液体として 3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-ニトロベンズニトリル (1.10 g, 87%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.45 (s, 1H)、8.40 (d, 1H, $J=1.6$ Hz)、8.01 (s, 1H)、3.59 (s, 2H)、2.30 (s, 6H)

標題の化合物を、3-((ジメチルアミノ)-5-ニトロベンズニトリルの代わりに 3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-ニトロベンズニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：98%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.96 (m, 1H)、6.88 (br d, 1H, $J=0.8$ Hz)、6.80 (dd, 1H, $J=2.4, 1.6$ Hz)、3.86 (br s, 2H)、3.34 (s, 2H)、2.24 (s, 6H)

【0081】

製造実施例18

3-アミノ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンズニトリル (R^b = 5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)である化学式VII Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (72 ml)において、4-(ブロモメチル)-3-ニトロベンズニトリル (5.12 g, 21.57 mmol) とピロリジン (1.84 g, 25.88 mmol) が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (6.54 g, 64.71 mmol) を滴加した。前記混合物を室温で1.5時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (30 ml) で希釈させ、 CH_2Cl_2 (3×100 ml) で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上で MPLC により精製させ、黄色固体として 3-ニトロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンズニトリル (2.24 g, 45%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.16 (d, 1H, $J=1.6$ Hz)、7.94 (br d, 1H, $J=8.0$ Hz)、7.83 (dd, 1H, $J=8.0, 1.6$ Hz)、3.99 (s, 2H)、2.54 (br s, 4H)、1.79 (m, 4H)

標題の化合物を、3-((ジメチルアミノ)-5-ニトロベンズニトリルの代わりに 3-ニトロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンズニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：91%；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.06 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)、6.91 (dd, 1H, $J=7.6, 1.6$ Hz)、6.84 (d, 1H, $J=1.6$ Hz)、5.08 (br s, 2H)、3.64 (s, 2H)、2.47 (br s, 4H)

)、1.78 (br s、4H)

【0082】

製造実施例19

3-アミノ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (R^b = 3-シアノ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)である化学式V I I Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、2-(ブロモメチル)-3-ニトロベンゾニトリル (1.10 g、4.56 mmol)とピロリジン (0.65 g、9.13 mmol)が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (1.85 g、18.25 mmol)を滴加した。前記混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (10 ml)で希釈させ、 CH_2Cl_2 (3×50 ml)で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色固体として3-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (0.96 g、91%)を提供した。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.90 (d、1H、 J = 7.6 Hz)、7.83 (dd、1H、 J = 7.6、0.8 Hz)、7.52 (t、1H、 J = 7.6 Hz)、4.14 (s、2H)、2.52 (br s、4H)、1.72 (br s、4H)

標題の化合物を、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリルの代わりに3-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：93%；

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.13 (t、1H、 J = 7.8 Hz)、6.99 (dd、1H、 J = 7.8、1.2 Hz)、6.82 (d、1H、 J = 8.0 Hz)、5.11 (br s、2H)、3.91 (s、2H)、2.58 (br s、4H)、1.81 (br s、4H)

【0083】

製造実施例20

3-アミノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (R^b = 3-シアノ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)である化学式V I I Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、3-(ブロモメチル)-5-ニトロベンゾニトリル (1.50 g、6.22 mmol)とピロリジン (0.53 g、7.46 mmol)が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (1.88 g、18.68 mmol)を滴加し、前記混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣を水 (15 ml)で希釈させ、EtOAc (3×50 ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色固体として3-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル (1.30 g、90%)を提供した。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.45 (br s、1H)、8.39 (br t、1H、 J = 1.6 Hz)、8.02 (br s、1H)、3.78 (s、2H)、2.56 (br s、4H)、1.84 (br s、4H)

標題の化合物を、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリルの代わりに3-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：85%；

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 6.99 (pseudo t、1H、 J = 1.6 Hz)、6.94 (pseudo t、1H、 J = 1.6 Hz)、6.79 (dd、1H、 J = 2.4、1.6 Hz)、3.87 (br s、2H)、3.56 (s、2H)、2.54 (m、4H)、1.81 (m、4H)

【0084】

製造実施例21

3-アミノ-4-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル (R^b = 5-シアノ-2-(モルホリノメチル)である化学式V I I Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (98 ml)において、4-(ブロモメチル)-3-ニトロベンゾニトリル (7.12 g、29.55 mmol)とモルホリン (3.09 g、35.45 mmol)が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (8.97 g、88.64 mmol)を滴加した。前記混合物を室温で1.5時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (40 ml)で希釈させ、 CH_2Cl_2 (3×100 ml)で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を水 (50 ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色固体として4-(モルホリノメチル)-3-ニトロベンゾニトリル (5.84 g、80%)を提供した。

10

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.12 (s、1H)、7.83 (br s、2H)、3.84 (s、2H)、3.67 (t、4H、 J = 4.6 Hz)、2.45 (t、4H、 J = 4.6 Hz)

標題の化合物を、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリルの代わりに4-(モルホリノメチル)-3-ニトロベンゾニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：78%；

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.05 (d、1H、 J = 8.0 Hz)、6.92 (dd、1H、 J = 8.0、1.6 Hz)、6.86 (d、1H、 J = 1.6 Hz)、5.02 (br s、2H)、3.68 (br t、4H、 J = 4.0 Hz)、3.53 (s、2H)、2.41 (br s、4H)

20

【0085】

製造実施例22

3-アミノ-2-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル (R^b = 3-シアノ-2-(モルホリノメチル)である化学式V I I Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、2-(ブロモメチル)-3-ニトロベンゾニトリル (1.10 g、4.56 mmol)とモルホリン (0.80 g、9.13 mmol)が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン (1.85 g、18.25 mmol)を滴加した。前記混合物を室温で1.5時間攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水 (10 ml)で希釈させ、 CH_2Cl_2 (3×50 ml)で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色固体として2-(モルホリノメチル)-3-ニトロベンゾニトリル (1.02 g、90%)を提供した。

30

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.90 (br d、1H、 J = 8.0 Hz)、7.84 (dd、1H、 J = 8.0、1.2 Hz)、7.56 (t、1H、 J = 8.0 Hz)、3.99 (s、2H)、3.60 (br t、4H、 J = 4.4 Hz)、2.46 (br s、4H)。

標題の化合物を、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンゾニトリルの代わりに2-(モルホリノメチル)-3-ニトロベンゾニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率：82%；

40

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.15 (t、1H、 J = 7.6 Hz)、7.01 (d、1H、 J = 7.6 Hz)、6.83 (d、1H、 J = 7.6 Hz)、5.00 (br s、2H)、3.78 (s、2H)、3.69 (br s、4H)、2.50 (br s、4H)

【0086】

製造実施例23

3-アミノ-5-(モルホリノメチル)ベンゾニトリル (R^b = 3-シアノ-5-(モルホリノメチル)である化学式V I I Iの化合物)の製造

CH_2Cl_2 (15 ml)において、3-(ブロモメチル)-5-ニトロベンゾニトリル

50

(1.50 g、6.22 mmol)とモルホリン(0.65 g、7.46 mmol)が攪拌された溶液に0℃でトリエチルアミン(1.88 g、18.66 mmol)を滴加した。前記混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣を水(15 ml)で希釈させ、EtOAc(3×50 ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上でMPLCにより精製させ、灰色固体として3-(モルホリノメチル)-5-ニトロベンズニトリル(0.87 g、85%)を提供した。

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 8.45 (br s、1H)、8.41 (br s、1H)、8.01 (br s、1H)、3.74 (br t、4H、J=4.4 Hz)、3.64 (s、2H)、2.48 (br t、4H、J=4.4 Hz)

標題の化合物を、3-(ジメチルアミノ)-5-ニトロベンズニトリルの代わりに3-(モルホリノメチル)-5-ニトロベンズニトリルを使用して製造実施例11と同様に製造した。収率:85%;

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 7.00 (br t、1H、J=1.6 Hz)、6.93 (br s、1H)、6.81 (dd、1H、J=2.4、1.6 Hz)、3.88 (br s、2H)、3.74 (br t、4H、J=4.6 Hz)、3.44 (s、2H)、2.47 (br s、4H)

【0087】

製造実施例24

2-(2-フルオロフェノキシ)アセトアルデヒド(R^b=2-フルオロ、X=Oである化学式IXの化合物)の製造。前記化合物を下記2段階により製造した。

無水DMF(10 ml)において、2-フルオロフェノール(1.00 g、8.92 mmol)、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(1.75 g、8.92 mmol)、及びK₂CO₃(1.47 g、10.7 mmol)が攪拌された混合物を110℃で一晩加熱した。反応混合物を氷冷水(15 ml)に注ぎ、EtOAc(2×100 ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を水(25 ml)及び塩水(25 ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、粘性液体として1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-フルオロベンゼン(1.65 g、81%)を提供した。

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 7.09-6.96 (m、3H)、6.93-6.87 (m、1H)、4.85 (t、1H、J=5.2 Hz)、4.07 (d、2H、J=5.2 Hz)、3.82-3.74 (m、2H)、3.69-3.61 (m、2H)、1.24 (t、6H、J=7.0 Hz)

1,4-ジオキサン(50 ml)及び水(40 ml)の混合物において、1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-フルオロベンゼン(1.65 g、7.23 mmol)が攪拌された溶液に0℃で濃HCl(17.6 ml)を加え、前記混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却させ、飽和されたNaHCO₃溶液で中和させ、EtOAc(2×200 ml)で抽出した。前記EtOAc溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はEtOAc及びヘキサンの混合物を溶出剤として使用してシリカゲル上でMPLCにより精製させ、粘性液体として標題の化合物(0.78 g、71%)を提供した。

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 9.87 (s、1H)、7.12 (dd、1H、J=11.4、8.2、1.6 Hz)、7.08-7.04 (m、1H)、7.01-6.95 (m、1H)、6.91 (td、1H、J=8.2、1.6 Hz)、4.63 (s、2H)

【0088】

製造実施例25

2-(2-フルオロフェニルチオ)アセトアルデヒド(R^b=2-フルオロ、X=Sであ

る化学式 I X の化合物) の製造。前記化合物を下記 2 段階により製造した。

無水 DMF (20 ml) において、2-フルオロチオペンノル (1.00 g、7.80 mmol)、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール (1.41 ml、9.36 mmol)、及び Cs_2CO_3 (3.05 g、9.36 mmol) の混合物を N_2 下で室温で一晩攪拌した。反応混合物を焼結した漏斗を通して濾過し、濾液を水 (20 ml) で希釈させた。水性混合物を Et_2O (3×100 ml) で抽出し、有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、粘性液体として (2, 2-ジエトキシエチル) (2-フルオロフェニル) スルファン (1.81 g、95%) を提供した。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.46–7.41 (m, 1H)、7.24–7.18 (m, 1H)、7.09–7.02 (m, 1H)、4.64 (t, 1H, $J=5.6$ Hz)、3.69–3.61 (m, 2H)、3.56–3.49 (m, 2H)、3.10 (d, 2H, $J=5.6$ Hz)、1.17 (t, 6H, $J=7.2$ Hz)

1, 4-ジオキサン (30 ml) 及び水 (25 ml) の混合物において、(2, 2-ジエトキシエチル) (2-フルオロフェニル) スルファン (1.00 g、4.09 mmol) が攪拌された溶液に 0°C で濃 HCl (9 ml) を加え、前記混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却させ、飽和された NaHCO_3 溶液で中和させ、 CH_2Cl_2 (3×50 ml) で抽出した。有機層を水 (50 ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させ、粘性液体として標題の化合物 (0.59 g、85%) を提供するが、これをさらに精製することなく、直ちに次の段階で利用した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 9.56 (td, 1H, $J=3.2$, 1.2 Hz)、7.42–7.38 (m, 1H)、7.31–7.25 (m, 1H)、7.12–7.06 (m, 2H)、3.58 (d, 2H, $J=3.2$ Hz)

【0089】

製造実施例 26

3-(メチル(2-ヨウ素エチル)アミノ)ベンゾニトリル ($\text{R}^b = 3$ -シアノ、 $\text{X} = \text{NMe}$ である化学式 I X の化合物) の製造。前記化合物を商業的に利用可能な 3-アミノベンゾニトリルを出発物質として下記 3 段階により製造した。

無水 DMSO (30 ml) において、3-アミノベンゾニトリル (2.50 g、21.10 mmol) が攪拌された溶液に 0°C で NaH (0.61 g、25.39 mmol) を分けて加え、前記混合物を室温で 20 分間攪拌し、ブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール (4.20 g、21.10 mmol) で処理した。2 時間後、前記溶液に飽和された水性 NH_4Cl (20 ml) を 0°C で徐々に加え、前記反応混合物を EtOAc (2×50 ml) で抽出した。前記 EtOAc 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンを溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、明るいオレンジ色のオイルとして 3-(2, 2-ジエトキシエチルアミノ)ベンゾニトリル (0.86 g、17%) を提供した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.22 (td, 1H, $J=7.8$, 0.6 Hz)、6.97 (m, 1H)、6.84–6.81 (m, 2H)、4.67 (t, 1H, $J=5.4$ Hz)、3.77–3.69 (m, 2H)、3.61–3.53 (m, 2H)、3.24 (d, 2H, $J=5.6$ Hz)、1.24 (t, 6H, $J=7.0$ Hz)

40

無水 DMF (5 ml) において、3-(2, 2-ジエトキシエチルアミノ)ベンゾニトリル (0.84 g、3.59 mmol) が攪拌された溶液に 0°C で NaH (0.10 g、4.30 mmol) を分けて加えた。20 分後、 MeI (0.61 g、4.30 mmol) を加え、前記混合物を室温で 6 時間攪拌した。前記反応混合物を 0°C に冷却させ、ここに水性 NH_4Cl (10 ml) 溶液を滴加した。前記水性混合物を CHCl_3 (2×30 ml) で抽出し、有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンを溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により

50

精製させ、粘性液体として3-((2, 2-ジエトキシエチル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル (0. 65 g、73%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7. 28–7. 24 (m、1H)、6. 96–6. 93 (m、3H)、4. 60 (t、1H、 $J=5. 2\text{ Hz}$)、3. 76–3. 69 (m、2H)、3. 55–3. 47 (m、2H)、3. 46 (d、2H、 $J=5. 2\text{ Hz}$)、3. 02 (s、3H)、1. 20 (t、6H、 $J=7. 0\text{ Hz}$)

無水ジオキサン (6 ml) において、3-((2, 2-ジエトキシエチル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル (0. 65 g、2. 61 mmol) が攪拌された溶液に0℃で1N HCl (4. 30 mmol) を滴加し、前記混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却させ、水性 NaHCO_3 溶液で中和させ、 CHCl_3 (2×30 ml) で抽出した。前記 CHCl_3 溶液を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させ、粘性液体として標題の化合物 (0. 24 g、52%) を提供するが、これをさらに精製することなく、次の段階で使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 9. 74 (t、1H、 $J=0. 8\text{ Hz}$)、7. 29 (ddd、1H、 $J=8. 8$ 、7. 4、0. 8 Hz)、7. 02 (ddd、1H、 $J=7. 4$ 、0. 8、1. 2 Hz)、6. 86 (dd、1H、 $J=2. 4$ 、1. 2 Hz)、6. 82 (ddd、1H、 $J=8. 8$ 、2. 4、1. 2 Hz) 4. 14 (d、2H、 $J=0. 8\text{ Hz}$)、3. 10 (s、3H)

【0090】

製造実施例 27

2-((2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ) アセトアルデヒド ($R^b = 2$ -フルオロ、 $X = \text{NMe}$ である化学式IXの化合物) の製造。前記化合物を商業的に利用可能な2-フルオロアニリンを出発物質として下記3段階により製造した。

無水DMF (10 ml) において、2-フルオロアニリン (2. 00 g、17. 90 mmol)、ブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール (3. 25 ml、21. 40 mmol)、及び Cs_2CO_3 (11. 70 g、35. 80 mmol) が攪拌された混合物を120℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発乾燥させ、残渣を Et_2O (2×150 ml) で抽出した。前記 Et_2O 溶液を水 (4×50 ml) 及び塩水 (2×50 ml) で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は EtOAc 及びヘキサンの混合物を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、無色オイルとしてN-((2, 2-ジエトキシエチル) -2-フルオロアニリン (2. 00 g、49%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7. 03–6. 95 (m、2H)、6. 82–6. 77 (m、1H)、6. 71–6. 65 (m、1H)、4. 72 (t、1H、 $J=5. 6\text{ Hz}$)、3. 78–3. 71 (m、2H)、3. 62–3. 54 (m、2H)、3. 29 (d、2H、 $J=5. 6\text{ Hz}$)、1. 26–1. 22 (m、6H)

無水DMF (10 ml) において、N-((2, 2-ジエトキシエチル) -2-フルオロアニリン (1. 00 g、4. 40 mmol) が攪拌された溶液に0℃で NaH (0. 16 g、6. 60 mmol) を分けて加えた。30分後、 MeI (0. 5 ml、8. 80 mmol) を加え、前記混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (2×100 ml) で抽出し、前記 EtOAc 溶液を水 (50 ml) 及び塩水 (50 ml) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させ、無色オイルとしてN-((2, 2-ジエトキシエチル) -2-フルオロ-N-メチルアニリン (0. 41 g、38%) を提供した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ 7. 05–6. 96 (m、3H)、6. 83–6. 81 (m、1H)、4. 69 (t、1H、 $J=5. 2\text{ Hz}$)、3. 72–3. 64 (m、2H)、3. 55–3. 49 (m、2H)、3. 33 (dd、2H、 $J=5. 2$ 、1. 2 Hz)、2. 97 (s、3H)、1. 19–1. 53 (m、6H)

1, 4-ジオキサン (5 ml) において、N-((2, 2-ジエトキシエチル) -2-フルオロ-N-メチルアニリン (0. 40 g、1. 60 mmol) が攪拌された溶液に0℃で

10

20

30

40

50

2. 5 N HCl (5 ml) を滴加し、前記混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0 °C に急冷し、飽和された NaHCO₃ 溶液で中和させ、CHCl₃ (2 × 50 ml) で抽出した。前記 CHCl₃ 溶液を水 (20 ml) 及び塩水 (20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させ、無色オイルとして標題の化合物 (0.27 g、98%) を提供するが、これをさらに精製することなく、次の段階で使用した。

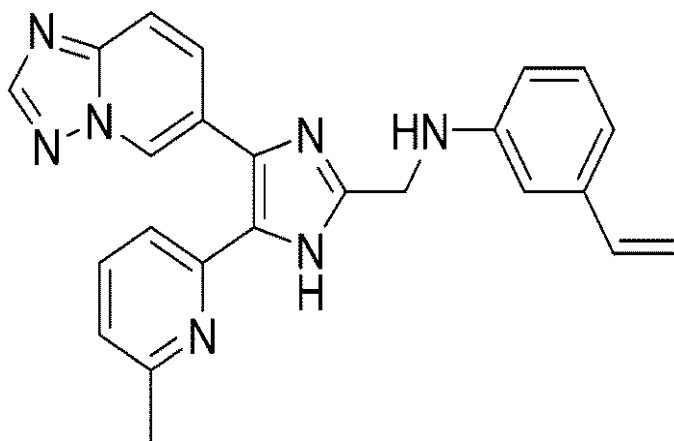
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 9.80 (dd、1H、J = 2.4、1.2 Hz)、7.07–6.89 (m、4H)、3.91 (dd、2H、J = 1.8、0.8 Hz)、2.97 (s、3H)。

実行実施例 1

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン (実施例 37) の製造

【0091】

【化 6】



【0092】

1, 2-ジクロロエタン (240 ml) において、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (4.00 g、13.14 mmol) が攪拌された溶液に 3-ビニルアニリン (2.36 g、19.71 mmol) 及び AcOH (0.79 g、13.14 mmol) を加え、前記混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却させ、ここに NaBH(OAc)₃ (5.56 g、26.20 mmol) を加えた。前記混合物を 40 °C で一晩攪拌し、反応混合物の pH を 0 °C で 10% K₂CO₃ 溶液で 7 ~ 8 に調節した。反応混合物を CHCl₃ (2 × 200 ml) 中の 5% MeOH で抽出し、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は MeOH 及び CH₂Cl₂ の混合物 (1 : 19 (v/v)) を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、固体の標題の化合物 (2.89 g、63%) を提供した。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 10.59 (br s、1H)、8.94 (s、1H)、8.37 (s、1H)、7.81 (d、1H、J = 9.2 Hz)、7.77 (d、1H、J = 9.2 Hz)、7.45 (t、1H、J = 7.8 Hz)、7.20 (br d、1H、overlapped、J = 7.6 Hz)、7.15 (t、1H、overlapped、J = 7.8 Hz)、7.00 (d、1H、J = 8.0 Hz)、6.86 (d、1H、J = 7.6 Hz)、6.75 (t、1H、J = 2.0 Hz)、6.63 (dd、1H、overlapped、J = 17.6、10.8 Hz)、6.61 (dd、1H、overlapped、J = 8.0、2.0 Hz)、5.69 (dd、1H、J = 1

7. 6、0. 8 Hz)、5. 21 (dd、1H、 $J=10. 8、0. 8$ Hz)、4. 55 (s、2H)、4. 39 (br s、1H)、2. 51 (s、3H); MS (ESI) m/z 408. 21 (MH^+)

【0093】

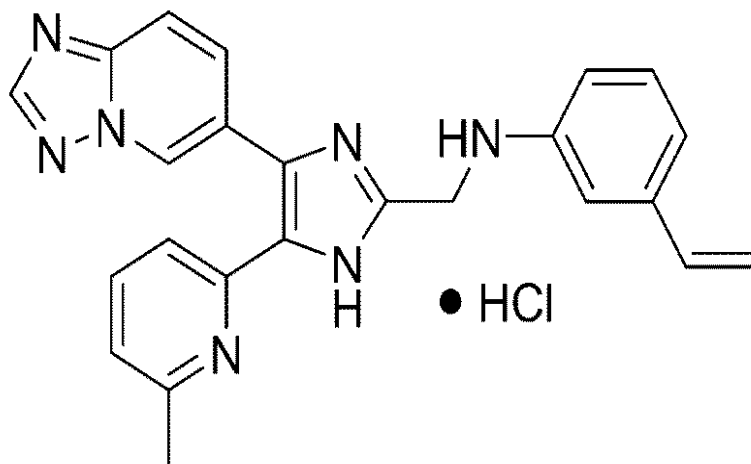
実行実施例 2

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン塩酸塩 (実施例 38) の製造

【0094】

【化 7】

10



20

【0095】

無水 $CHCl_3$ (12 ml) において、N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン (1. 00 g、2. 45 mmol) が攪拌された懸濁液を 50 °C で加熱して澄明な溶液を提供した。前記 $CHCl_3$ 溶液を 0 °C に冷却させ、ここに Et_2O (7. 36 ml、7. 36 mmol) 中の 1. 0 M HCl を加えた。5 分後、沈殿物を N_2 下で濾過し、真空下で P_2O_5 上で徹底的に乾燥させ、黄色粉末として標題の化合物 (1. 07 g、98%) を提供した。

30

1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 9. 49 (dd、1H、 $J=1. 6、0. 8$ Hz)、8. 65 (s、1H)、7. 97 (dd、1H、 $J=9. 2、0. 8$ Hz)、7. 86 (dd、1H、overlapped、 $J=9. 2、1. 6$ Hz)、7. 85 (t、1H、overlapped、 $J=7. 8$ Hz)、7. 65 (d、1H、 $J=8. 0$ Hz)、7. 38 (d、1H、 $J=7. 6$ Hz)、7. 12 (t、1H、 $J=7. 8$ Hz)、6. 91 (t、1H、 $J=1. 6$ Hz)、6. 79 (d、1H、 $J=7. 6$ Hz)、6. 71 (dd、1H、 $J=8. 0、1. 6$ Hz)、6. 64 (dd、1H、 $J=17. 6、11. 2$ Hz)、5. 80 (dd、1H、 $J=17. 6、0. 8$ Hz)、5. 20 (dd、1H、 $J=11. 2、0. 8$ Hz)、4. 79 (s、2H)、2. 51 (s、3H)

40

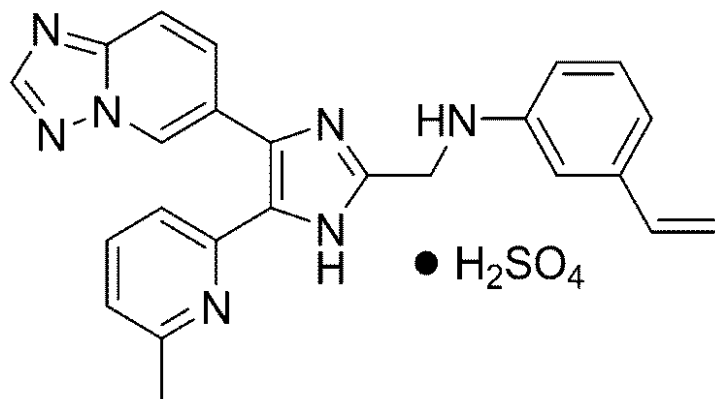
【0096】

実行実施例 3

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン硫酸塩 (実施例 39) の製造

【0097】

【化 8】



10

【0098】

無水EtOH (2 ml) において、N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-3-ビニルアニリン (100 mg、0.25 mmol) が攪拌された懸濁液に無水EtOH (0.20 ml、0.37 mmol) 中の10% H₂SO₄ を加えた。前記混合物を室温に加温して10分間攪拌した。反応混合物を無水Et₂O (8 ml) で希釈させ、さらに10分間攪拌した。沈殿物をN₂ 下で濾過し、無水Et₂O (4×4 ml) で洗浄し、真空下でP₂O₅ 上で徹底的に乾燥させ、黄色固体の標題の化合物 (79 mg、64%) を提供した。

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.40 (dd、1H、J=1.6、0.8 Hz)、8.63 (s、1H)、7.98 (dd、1H、J=9.2、0.8 Hz)、7.84 (t、1H、J=8.0 Hz)、7.76 (dd、1H、J=9.2、1.6 Hz)、7.43 (d、1H、J=7.6 Hz)、7.40 (d、1H、J=8.0 Hz)、7.13 (t、1H、J=7.8 Hz)、6.80 (br s、1H)、6.79 (d、1H、overlapped、J=7.6 Hz)、6.64 (dd、1H、overlapped、J=17.6、11.2 Hz)、6.63 (dd、1H、overlapped、J=7.6、2.0 Hz)、5.74 (dd、1H、J=17.6、0.8 Hz)、5.21 (dd、1H、J=11.2、0.8 Hz)、4.68 (s、2H)、2.58 (s、3H)

30

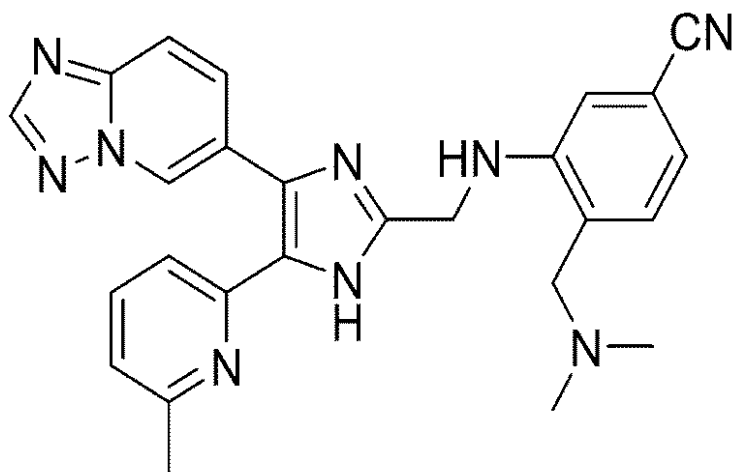
【0099】

実行実施例 4

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル (実施例 116) の製造

【0100】

【化 9】



10

【0101】

1, 2-ジクロロエタン (30 ml) において、4-((1, 2, 4)トリアゾロ(1, 5-a)ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (0.50 g、1.64 mmol) が攪拌された溶液に 3-アミノ-4-((ジメチルアミノ)メチル)ベンズニトリル (0.43 g、2.46 mmol) 及び AcOH (0.20 g、3.29 mmol) を加え、前記混合物を 80℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮させ、残渣を無水 MeOH (30 ml) で溶解させた。0℃でメタノール溶液に NaBH₄ (0.25 g、6.57 mmol) を加え、前記混合物を室温に加熱し、さらに 3 時間攪拌した。反応混合物の pH を 0℃で 1 N HCl で 7~8 に調節し、減圧下で MeOH を除去した。水性混合物を CH₂Cl₂ (2×50 ml) で抽出し、前記 CH₂Cl₂ 溶液を Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は MeOH 及び CH₂Cl₂ の混合物 (1:19 (v/v)) を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、白色固体の標題の化合物 (0.60 g、79%) を提供した。

20

30

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.99 (s、1H)、8.36 (s、1H)、7.86 (dd、1H、J=9.2、1.6 Hz)、7.78 (dd、1H、J=9.2、0.8 Hz)、7.47 (t、1H、J=7.6 Hz)、7.23 (br d、1H、J=7.6 Hz)、7.09 (d、1H、J=7.6 Hz)、7.01 (d、1H、J=7.6 Hz)、6.98 (dd、1H、J=7.6、1.6 Hz)、6.93 (br s、1H)、4.59 (s、2H)、3.63 (s、2H)、2.53 (s、3H)、2.33 s、6H) ; MS (ESI) m/z 464.23 (MH⁺)

下記表 1 に表された化合物は前記実行実施例 1 から 4 とほぼ同様の方式で製造した。これら化合物の質量分光学データを表 1 に含む。

【0102】

40

【表 1】

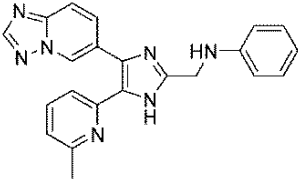
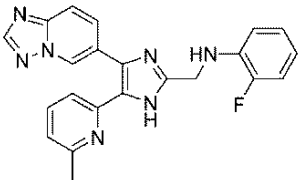
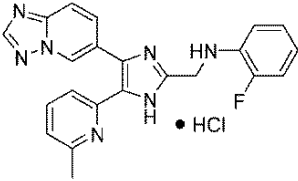
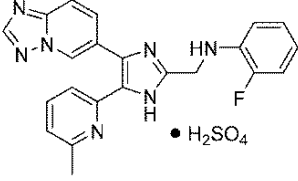
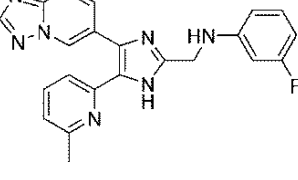
Example	Structure	^1H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
1		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.25–7.19 (m, 3 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.80 (tt, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.74–6.72 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	382.19
2		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.96 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.97–6.90 (m, 2 H), 6.94 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.72 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.69–6.63 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H).	400.18
3		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.10 (ddd, 1 H, J = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.01 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.88 (br t, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.70–6.64 (m, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
4		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 2.0 Hz), 7.42 (pseudo t, 2 H, J = 7.4 Hz), 7.11 (ddd, 1 H, J = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.82 (td, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.71–6.65 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H)	
5		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.4 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.13–7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.47–6.41 (m, 2 H), 6.37 (dt, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.49 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	400.19

TABLE 1-continued

【表 2】

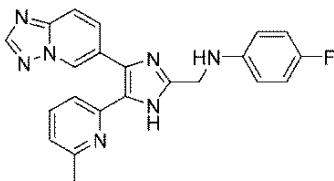
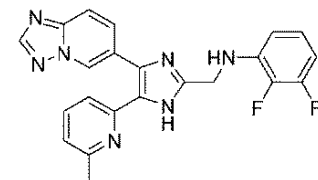
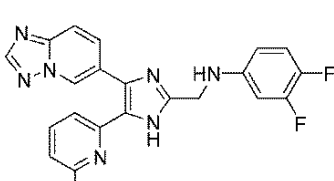
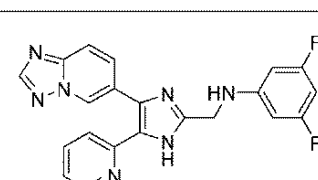
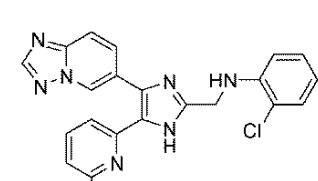
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
6		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.92–6.88 (m, 2 H), 6.65–6.62 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	400.19
7		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.24 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.4 Hz), 6.94–6.88 (m, 1 H), 6.60–6.51 (m, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.58 (d, 2 H, J = 3.6 Hz), 2.51 (s, 3 H)	418.18
8		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.04–6.95 (m, 1 H), 6.52 (ddd, 1 H, J = 12.4, 6.8, 2.8 Hz), 6.42–6.37 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
9		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.24–6.19 (m, 3 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
10		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.0 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.29 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.14 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.4 Hz), 6.75 (dd, 1 H, J = 8.8, 1.4 Hz), 6.72 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 5.01 (br s, 1 H), 4.60 (br s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	416.16

TABLE 1-continued

【表 3】

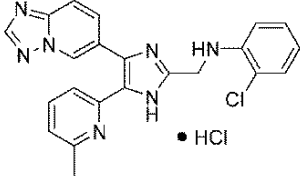
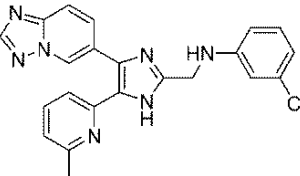
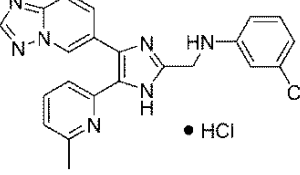
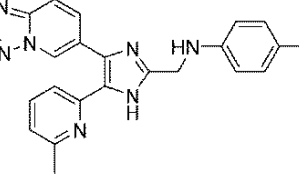
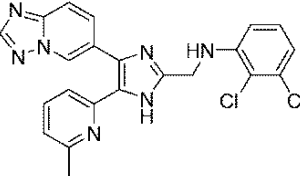
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
11		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.82 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.49 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 7.17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.69 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 6.15 (br s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
12		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.75 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0, 0.8 Hz), 6.69 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.57 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	416.16
13		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.80 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 6.71–6.65 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
14		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.4 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.16 (m, 2 H), 7.02 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	416.16
15		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.02 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.85 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.63 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 5.15 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.43 (s, 3 H)	450.12

TABLE 1-continued

【表 4】

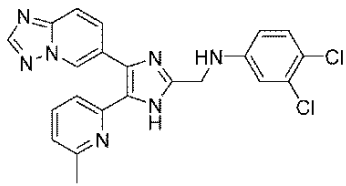
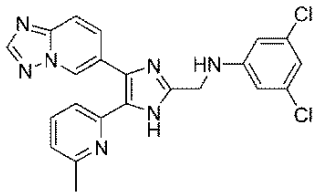
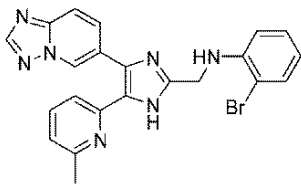
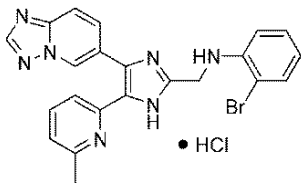
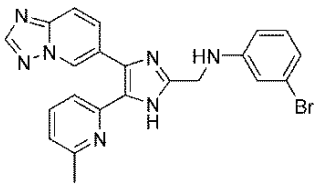
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
16		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.24 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.20 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.77 (d, 1 H, J = 2.8 Hz), 6.53 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.8 Hz), 4.47 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	450.12
17		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.71 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.64 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.16 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.51 (d, 2 H, J = 1.6 Hz), 4.36 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	450.12
18		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.43 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.16 (td, 1 H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 4.99 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 2.44 (s, 3 H)	460.11
19		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.43 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.48 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.21 (td, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.04 (br s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
20		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.44 (br t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.12 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.97 (t, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 6.82–6.78 (m, 2 H), 6.58 (ddd, 1 H, J = 8.2, 2.4, 0.8 Hz), 4.41 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	460.11

TABLE 1-continued

【表 5】

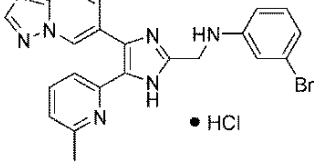
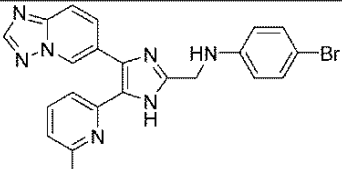
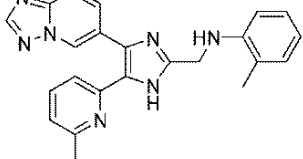
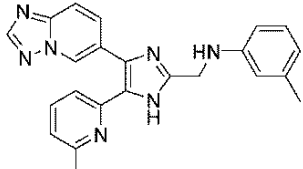
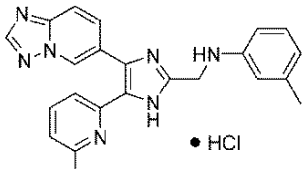
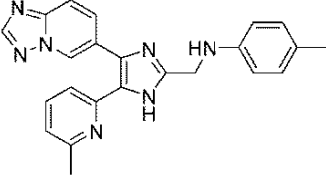
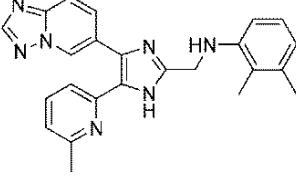
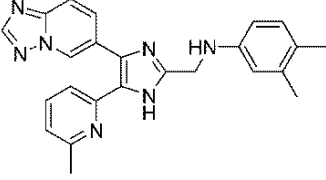
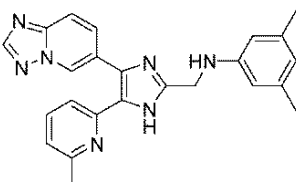
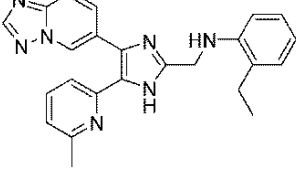
Example	Structure	^1H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
21		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.79 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 6.71 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 2.0, 0.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
22		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82–7.77 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.29 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 2.54 (s, 3 H)	460.11
23		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.61 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)	396.21
24		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.63 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.57–6.53 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)	396.21
25		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.60 (s, 1 H), 6.54 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 6.49 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.69 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

【表 6】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
26		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d d, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.03 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)	396.21
27		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.03 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 6.69 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.58 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 4.59 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)	410.23
28		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.57 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.50 (dd, 1 H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	410.23
29		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.44 (br s, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H)	410.23
30		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.16–7.11 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.2 Hz), 4.60 (s, 2 H), 2.60 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.52 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H, J = 7.6 Hz)	410.23
TABLE 1-continued			

【表 7】

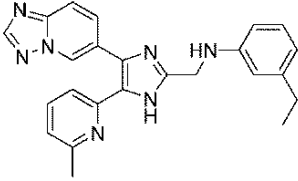
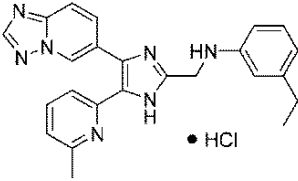
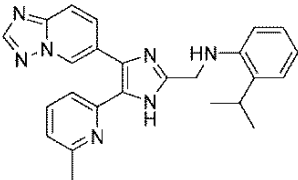
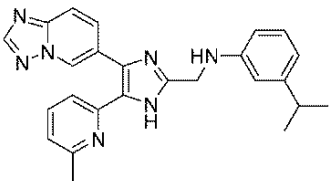
Example	Structure	^1H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.14 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.66 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.58 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.55 (dd, 1 H, J = 7.6, 2.0 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.58 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.53 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H, J = 7.6 Hz)	410.23
32		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.05 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.57–6.52 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.14 (t, 3 H, J = 7.6 Hz)	
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 7.21 (dd, 1 H, overlapped, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.83 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.00 (heptet, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.50 (s, 3 H), 1.31 (d, 6 H, J = 6.8 Hz)	424.24
34		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (dd, 1 H, J = 1.4, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.4 Hz), 7.73 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 7.8, 0.4 Hz), 6.67 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.50 (ddd, 1 H, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.47 (s, 3 H), 1.20 (d, 6 H, J = 6.8 Hz)	424.24

TABLE 1-continued

【表 8】

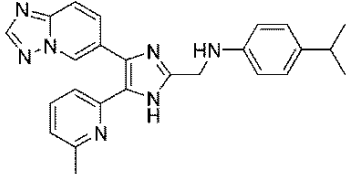
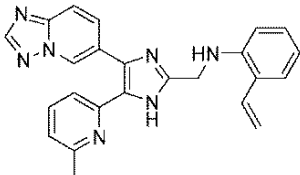
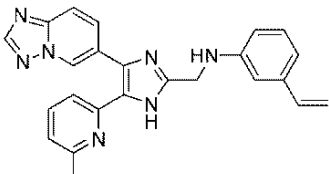
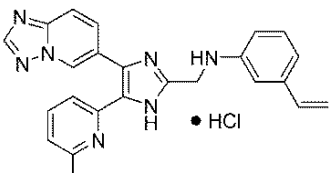
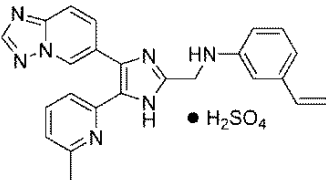
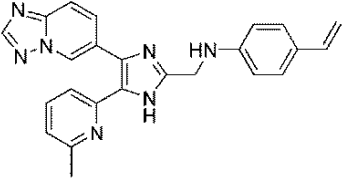
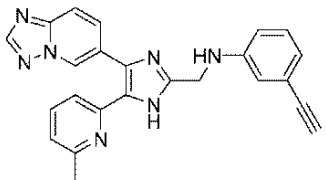
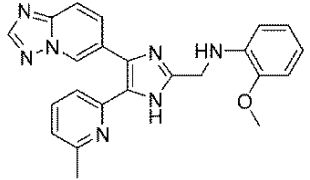
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.06 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.64 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, J = 6.8 Hz), 2.48 (s, 3 H), 1.19 (d, 6 H, J = 6.8 Hz)	424.24
36		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.28 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.22 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.15 (td, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, overlapped, J = 17.2, 11.2 Hz), 6.78 (td, 1 H, overlapped, J = 7.6, 0.8 Hz), 6.68 (dd, 1 H, J = 8.2, 1.0 Hz), 5.62 (dd, 1 H, J = 17.2, 1.4 Hz), 5.34 (dd, 1 H, J = 11.2, 1.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	408.21
37		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.59 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.75 (t, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, J = 17.6, 10.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, overlapped, J = 8.0, 2.0 Hz), 5.69 (dd, 1 H, J = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, J = 10.8, 0.8 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	408.21
38		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.91 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, J = 17.6, 11.2 Hz), 5.80 (dd, 1 H, J = 17.6, 0.8 Hz), 5.20 (dd, 1 H, J = 11.2, 0.8 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

【表 9】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
39		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 17.6, 11.2 Hz), 6.63 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 5.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 0.8 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.39 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 10.8 Hz), 5.55 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.05 (dd, 1 H, <i>J</i> = 10.8, 0.8 Hz), 4.56 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	408.21
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.73 (br s, 1 H), 6.61 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.45 (s, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H)	406.18
42		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.87 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
TABLE 1-continued			

【表 10】

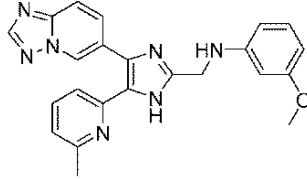
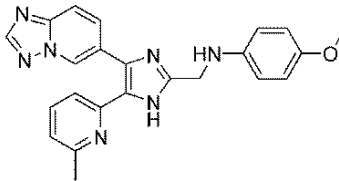
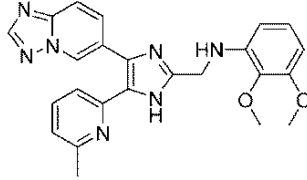
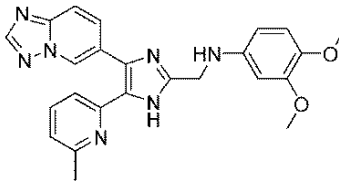
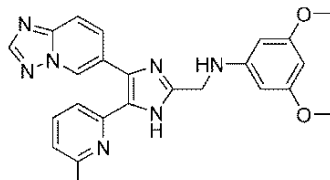
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
43		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.36–6.31 (m, 2 H), 6.27 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	412.21
44		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.80 (m, 2 H), 6.70 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
45		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.42 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.88 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 0.4 Hz), 6.36 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.34 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.2 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	442.22
46		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.34 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.19 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 4.46 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	442.22
47		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 5.92 (d, 2 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 4.52 (d, 2 H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 4.41 (br s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H)	442.22

TABLE 1-continued

【0112】

【表 1 1】

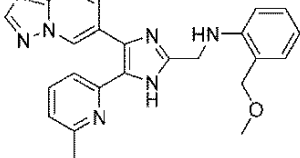
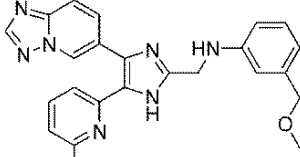
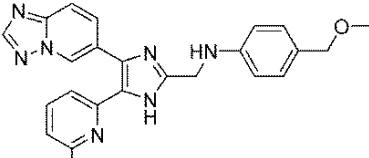
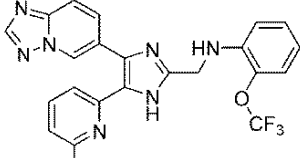
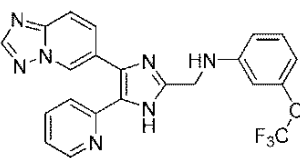
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
48		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.77–6.73 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22
49		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.76 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.75 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.67–6.64 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	426.22
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.36 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.78 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (d, 2 H, overlapped, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22
51		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.42 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.78 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.25–7.18 (m, 2 H), 7.15 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.76 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 4.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.61 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	466.18
52		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64–6.60 (m, 2 H), 6.55 (br s, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	466.18

TABLE 1-continued

【表 1 2】

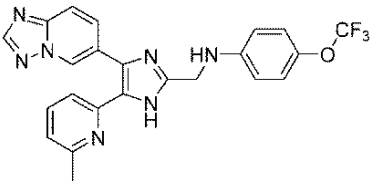
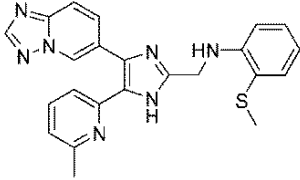
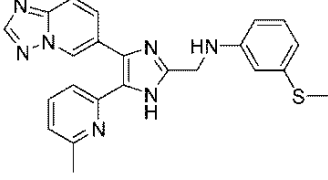
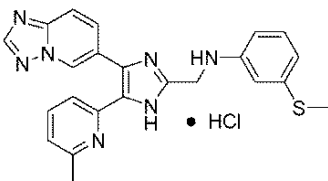
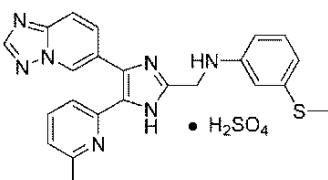
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	466.18
54		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.72 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.35 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.65 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 5.49 (br t, 1 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 4.55 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)	428.18
55		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.06 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 6.54 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.42 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2 H), 4.42 (br s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	428.19
56		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.51 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.62 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.51 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)	
57		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.6, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.60 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.65 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

【表 1 3】

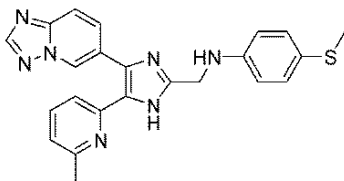
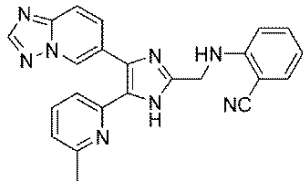
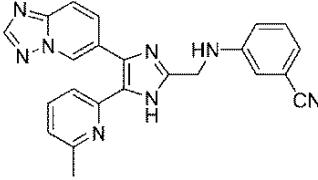
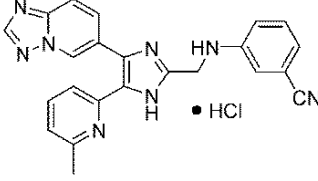
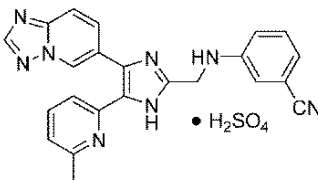
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
58		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.08 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.17 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.60 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	428.18
59		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.40 (br d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6), 6.80 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.75 (td, 1 H, J = 8.0, 0.8 Hz), 5.32 (br t, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.62 (d, 2 H, J = 5.6 Hz), 2.41 (s, 3 H)	407.19
60		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.25 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.08 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.02 (dt, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.96–6.92 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H)	407.19
61		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.66 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, overlapped, J = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.63 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.33 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.16 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.11 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.06 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	
62		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (br s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.87 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.45 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.44 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.34 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, overlapped, J = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, overlapped, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.70 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

【表 1 4】

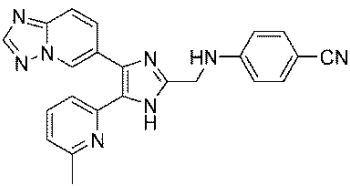
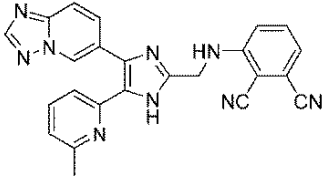
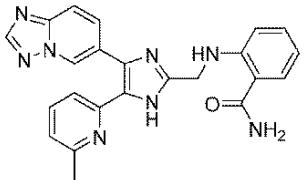
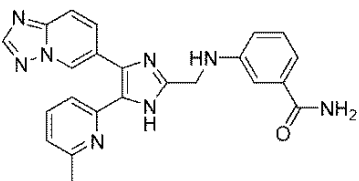
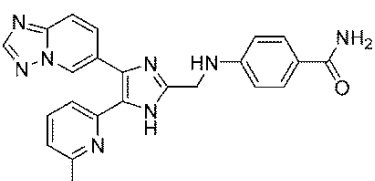
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
63		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.43 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.68 (m, 2 H), 5.12 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.0 Hz), 2.51 (s, 3 H)	407.19
64		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.50 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.94 (br t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.66 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.30 (s, 3 H)	432.19
65		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.48 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.41 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.62 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz), 6.25 (br s, 2 H), 4.59 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.32 (s, 3 H)	425.20
66		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.59–7.55 (m, 2 H), 7.22–7.18 (m, 2 H), 7.15 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz), 6.86 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20
67		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 9.03 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.67 (m, 2 H), 7.55 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	425.20

TABLE 1-continued

【表 1 5】

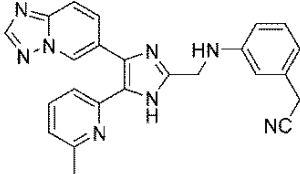
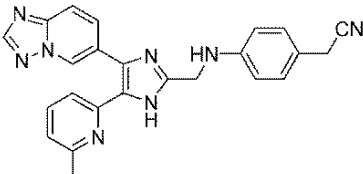
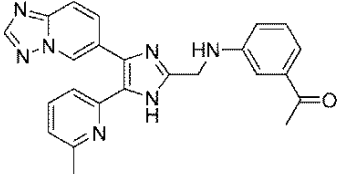
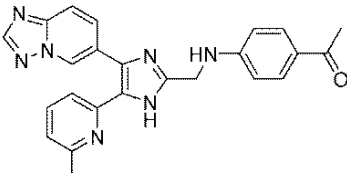
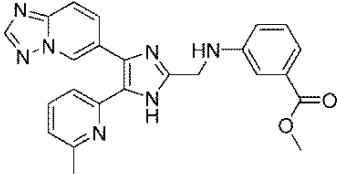
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
68		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.76 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.76 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20–7.15 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.62–6.40 (m, 2 H), 4.53 (br s, 1 H, overlapped), 4.52 (br s, 2 H, overlapped), 3.65 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	421.21
69		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.67 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.50 (br s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	421.21
70		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.09 (br s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26–7.24 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.19 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.86 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz), 4.68 (br s, 1 H), 4.52 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.53 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	424.21
71		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.79–7.76 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	424.21
72		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.32 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.81 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.49 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	440.20

TABLE 1-continued

【表 1 6】

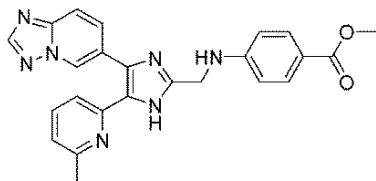
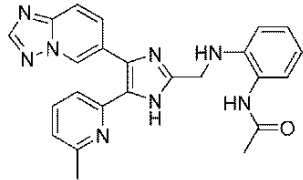
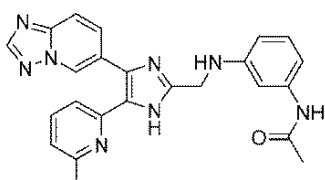
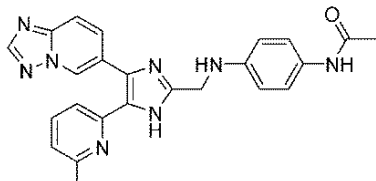
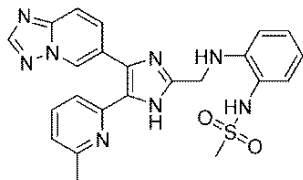
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
73		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.52 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.78 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.68 (m, 2 H), 4.90 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.58 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.85 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	440.20
74		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.56 (br s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.00 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.03 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 5.65 (t, 1 H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.45 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 2.47 (br s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)	439.22
75		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (br s, 1 H), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.09 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.41 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
76		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.27 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (br s, 1 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.66 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
77		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.41 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.66 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 7.16 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.71 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz), 4.59 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	475.19

TABLE 1-continued

【表 17】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
78		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.10 (br s, 1 H, overlapped), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.58 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.54 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 6.49 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	475.19
79		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.09 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.67 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.34 (br s, 1 H), 4.52 (br s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	475.19
80		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.78 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 2.73 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20
81		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.59 (br d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.29 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.89 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 4.81 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	
82		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.14 (br s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	425.21

TABLE 1-continued

【表 18】

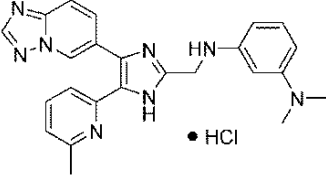
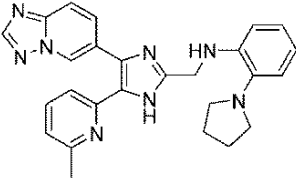
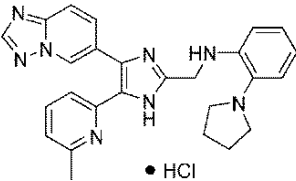
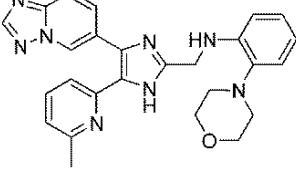
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
83		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.62 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.17 (br s, 1 H), 6.98 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.78 (s, 2 H), 3.09 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
84		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.41 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.12 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.98 (br s, 4 H)	451.22
85		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.30 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 0.8 Hz), 7.02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.88 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 3.72 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.17 (m, 4 H)	
86		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.05 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.57 (s, 2 H), 3.90 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 2.96 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 2.54 (s, 3 H)	467.22

TABLE 1-continued

【表 19】

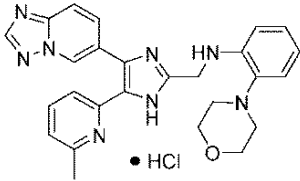
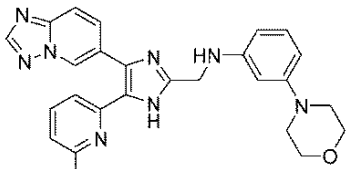
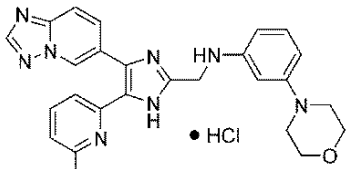
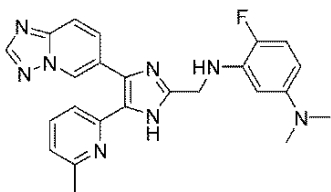
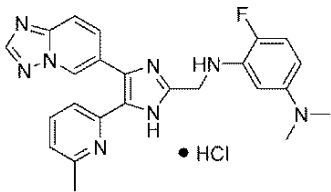
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
87		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.06 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.98 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 4.80 (s, 2 H), 3.84 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.89 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	
88		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82–7.76 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.39 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.34 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.29 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.85–3.82 (m, 4 H), 3.15–3.12 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H)	467.23
89		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.86 (br s, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.59 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.76 (s, 2 H), 3.92 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.52 (s, 3 H)	
90		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.94 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.80–6.73 (m, 1 H), 6.14 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.00–5.95 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H)	443.21
91		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H, overlapped), 7.38 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (pseudo t, 1 H, <i>J</i> = 9.8 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

【表 20】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
92		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.38 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz), 6.30 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.18 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	450.21
93		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.47 (s, 2 H), 6.37 (br s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
94		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.53 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08–7.03 (m, 3 H), 6.87 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 5.44 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 2.74 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	450.21
95		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (dd, 2 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 1.2 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	
96		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.57 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (br s, 1 H, overlapped), 7.17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.72–6.66 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H)	439.23
TABLE 1-continued			

【0122】

【表 2 1】

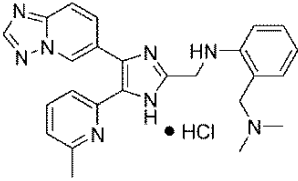
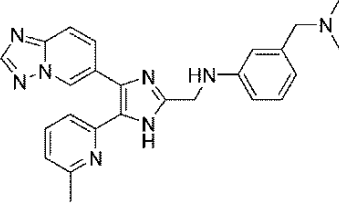
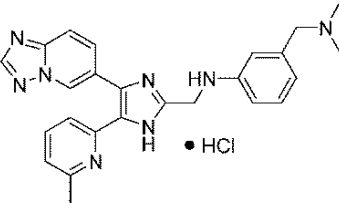
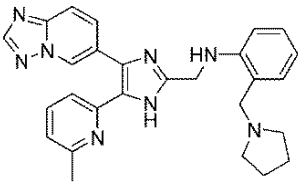
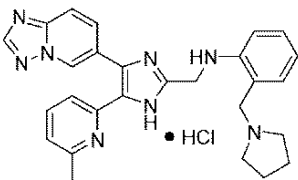
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
97		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.03 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87–7.82 (m, 2 H), 7.64 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.33–7.27 (m, 2 H), 6.95 (br s, 1 H), 6.78–6.74 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
98		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H)	439.23
99		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.09 (br s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz), 6.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.76 (s, 2 H), 4.16 (d, 1 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.66 (d, 6 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.51 (s, 3 H)	
100		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br s, 1 H, overlapped), 7.15 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (pseudo t, 2 H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 1.80 (br s, 4 H)	465.25
101		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.29 (br s, 1 H), 9.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.87–7.83 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.72 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.44 (br s, 2 H), 3.17 (br s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.04 (br s, 2 H), 1.94 (br s, 2 H)	

TABLE 1-continued

【表 2 2】

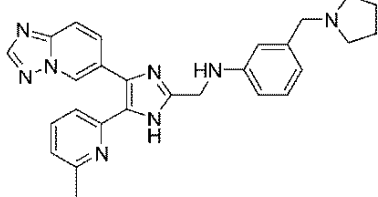
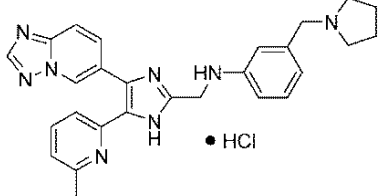
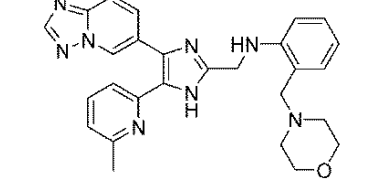
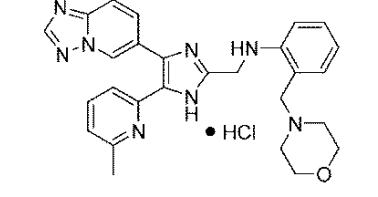
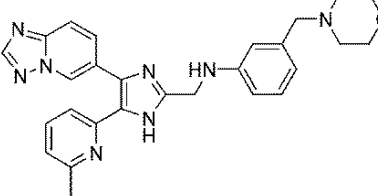
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
102		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.95 (br s, 1 H), 6.68 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.60 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.61 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.78–1.75 (m, 4 H)	465.25
103		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.2, 1.6 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86–7.81 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 6.86–6.81 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.22 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.29 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H)	
104		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.35 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br s, 1 H, overlapped), 7.19 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.73–6.68 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.71 (br s, 4 H), 3.63 (s, 2 H), 2.50 (br s, 7 H)	481.25
105		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.74 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.93 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
106		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 7.13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.79 (br s, 1 H), 6.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.59 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.53 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.44 (br s, 4 H)	481.25

TABLE 1-continued

【0 1 2 4】

【表 2 3】

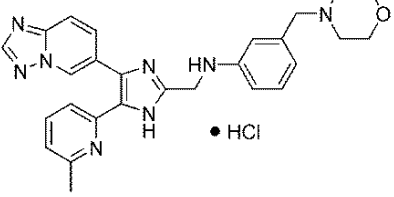
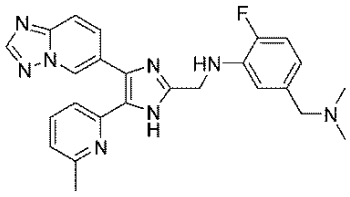
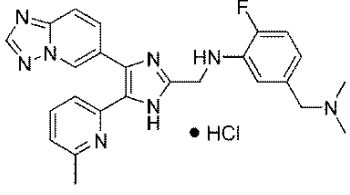
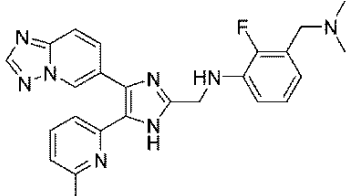
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
107		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9.36 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.8, 1.0 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.4, 1.0 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.4, 1.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.42 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.86–6.82 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H Hz), 4.23 (s, 2 H), 3.70 (br s, 4 H), 3.22 (br s, 2 H), 3.14 (br s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
108		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (br s, 1 H), 7.18 (br s, 1 H), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.90 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 8.0 Hz), 6.55–6.51 (m, 1 H), 4.78 (br s, 1 H), 4.59 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.54 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.34 (s, 6 H)	457.22
109		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (br s, 1 H), 9.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.82 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.8, 8.2 Hz), 6.82–6.78 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.17 (br s, 2 H), 2.64 (d, 6 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	
110		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (br s, 1 H), 6.99 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.95 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76–6.70 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 4.56 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.60 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	457.23

TABLE 1-continued

【表 2 4】

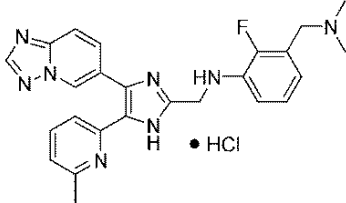
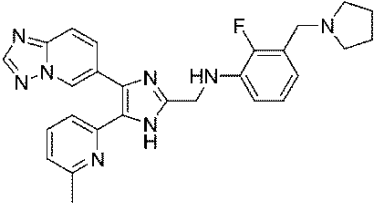
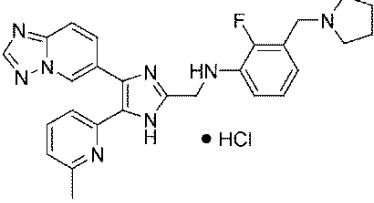
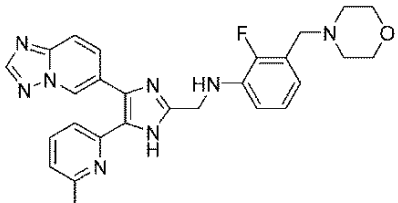
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
111		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.02 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.93 (pseudo t, 1 H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.30 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.72 (d, 6 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	
112		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.11 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 6.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.91 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.75 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.65 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.66 (br s, 1 H), 4.51 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.66 (s, 2 H), 2.59 (br s, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.81–1.75 (m, 4 H)	483.24
113		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.03–6.96 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 3.39 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.03–1.87 (m, 4 H)	
114		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.67 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 3.73 (m, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 2.53 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H)	499.24

TABLE 1-continued

【表 2 5】

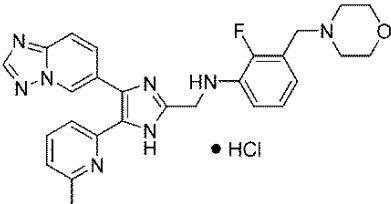
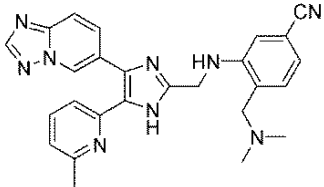
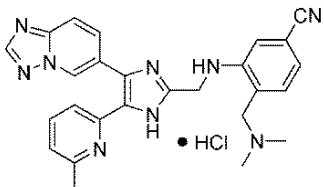
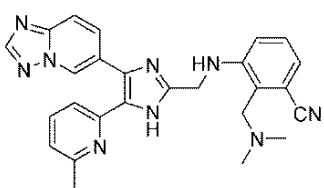
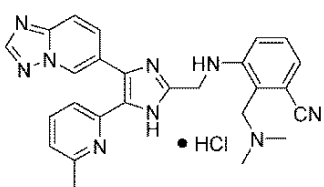
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
115		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.05–6.99 (m, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.81 (br t, 2 H, <i>J</i> = 11.8 Hz) 3.29 (br s, 2 H), 3.13 (br s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	
116		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H)	464.23
117		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.30 (br s, 1 H), 7.19–7.17 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
118		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52 (br s, 1 H), 7.32 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.17–7.13 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 4.48 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.68 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H)	464.23
119		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.86 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.64 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz), 4.81 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	

TABLE 1-continued

TABLE 1-continued

10

20

30

40

【表 2 6】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
120		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 1.2 Hz), 4.86 (br s, 1 H), 4.55 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.48 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.32 (s, 6 H)	464.23
121		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.77 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.35 (s, 1 H, overlapped), 7.23 (br s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H)	
122		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.86 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.81 (br s, 4 H)	490.25
123		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 2 H), 9.46 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.4 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.59 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (br s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.14 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.23 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 1.99 (br s, 4 H)	
124		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (br s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.51 (br s, 1 H), 7.37 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.31 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.16 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.47 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 3.87 (s, 2 H), 2.51 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 1.74 (br s, 4 H)	490.25

TABLE 1-continued

【表 2 7】

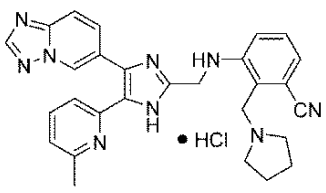
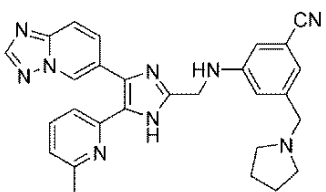
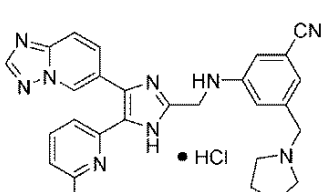
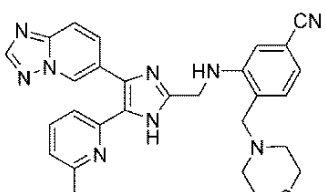
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
125		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9.41 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.89 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.50 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.42 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.25 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 3.45 (br s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.06 (br s, 4 H)	
126		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz), 4.81 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.62 (s, 2 H), 2.57 (br s, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 1.79 (br s, 4 H)	490.25
127		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (br s, 1 H), 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.83 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 1.6 Hz), 4.72 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.02 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 1.95 (br s, 2 H), 1.84 (br s, 2 H)	
128		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.29 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.75 (br s, 4 H, overlapped), 3.72 (s, 2 H, overlapped), 2.55 (br s, 7 H)	506.25

TABLE 1-continued

【表 2 8】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
129		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.4 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.86 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.91 (br s, 4 H), 3.32 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H)	
130		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.48 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.34 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.16 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 4.49 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.76 (s, 2 H), 3.58 (m, 4 H), 2.48 (s, 3 H), 2.41 (br s, 4 H)	506.24
131		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.22 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.08 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.95 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.40 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
132		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.06 (br s, 1 H, overlapped), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 1.2 Hz), 4.79 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.70 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.47 (br s, 4 H)	506.24

TABLE 1-continued

【表 2 9】

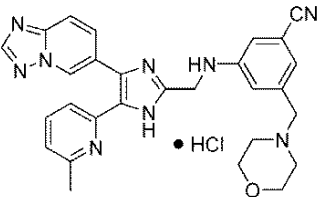
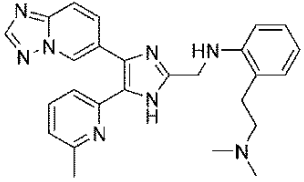
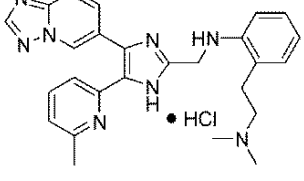
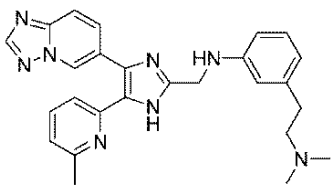
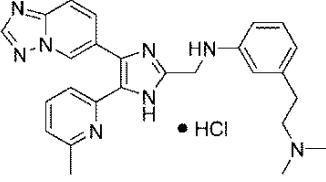
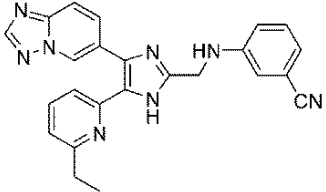
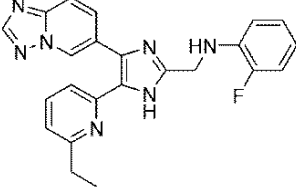
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
133		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.54 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.43 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.2, 1.4 Hz), 4.74 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.83 (br s, 4 H), 3.81 (br s, 2 H), 3.08 (br s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
134		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.72 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.56 (s, 2 H), 2.81 (t, 2 H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 2.63 (t, 2 H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	453.25
135		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.8, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.17–7.12 (m, 2 H), 6.75–6.71 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.32 (br t, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 3.02 (br t, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 2.90 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	
136		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.68 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.34 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.04 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.4 Hz), 6.66 (br s, 1 H), 6.53–6.49 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.89–2.83 (m, 4 H), 2.56 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H)	453.25

TABLE 1-continued

【表 3 0】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
137		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 1 H), 9.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.64 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.81 (br s, 1 H), 6.66 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.58 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.75 (s, 2 H), 3.30–3.25 (m, 2 H), 2.94–2.89 (m, 2 H), 2.77 (d, 6 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.51 (s, 3 H)	
138		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30–7.27 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.06 (dt, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.05 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.94–6.93 (m, 2 H), 4.72 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.82 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1.31 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	421.21
139		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.37 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.06–7.00 (m, 3 H), 6.80 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.76–6.70 (m, 1 H), 4.62 (br s, 1 H, overlapped), 4.60 (s, 2 H), 2.80 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1.29 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	414.20

【0132】

実行実施例 5

N-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-フル

10

20

30

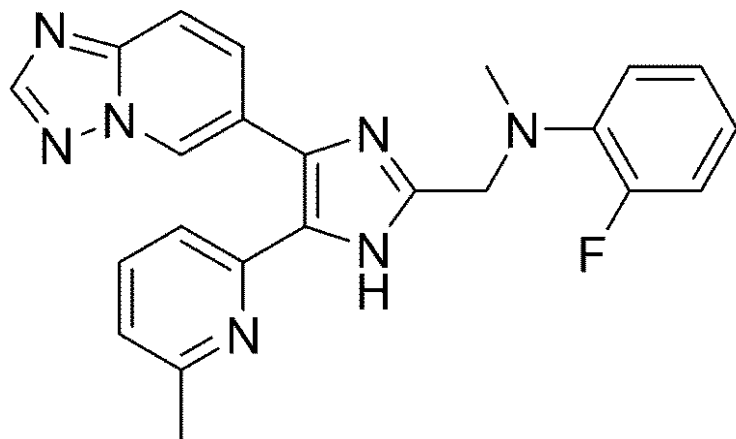
40

50

オローN-メチルアニリン（実施例140）の製造

【0133】

【化10】



10

【0134】

第3級-ブチルメチルエーテル（10ml）及びMeOH（8ml）の混合物において、1-（（1，2，4）トリアゾロ（1，5-a）ピリジン-6-イル）-2-（6-メチルピリジン-2-イル）エタン-1，2-ジオン（0.20g、0.75mmol）が攪拌された溶液に2-（（2-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）アセトアルデヒド（190mg、1.13mmol）及びNH₄OAc（0.15g、1.88mmol）を加え、前記混合物を室温で2時間攪拌した。前記混合物のpHを飽和された水性NaHCO₃溶液で8に調節した。前記溶媒の除去後、反応混合物をCHCl₃（2×100ml）で抽出し、前記CHCl₃溶液を水（20ml）及び塩水（20ml）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はMeOH及びCH₂Cl₂の混合物（1：19（v/v））を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、薄い黄色固体の標題の化合物（90mg、32%）を提供した。

20

¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.97（br s、1H）、8.37（s、1H）、7.82（dd、1H、J=9.2、1.6Hz）、7.78（dd、1H、J=9.2、1.2Hz）、7.49（t、1H、J=7.8Hz）、7.25（br d、1H、J=7.6Hz）、7.14-7.06（m、3H）、7.04（d、1H、J=7.6Hz）、7.00-6.94（m、1H）、4.44（s、2H）、2.91（s、3H）、2.58（s、3H）；MS（ESI）m/z 414.20（MH⁺）

30

【0135】

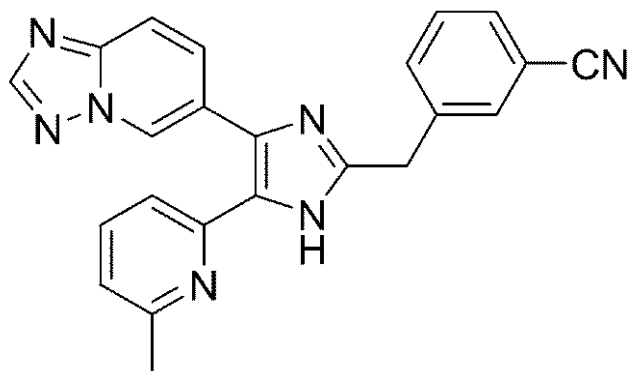
実行実施例6

3-（（4-（[1，2，4]トリアゾロ[1，5-a]ピリジン-6-イル）-5-（6-メチルピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）ベンゾニトリル（実施例145）の製造

【0136】

40

【化 1 1】



10

第 3 級-ブチルメチルエーテル (30 ml) 及び MeOH (30 ml) の混合物において、1-((1, 2, 4) トリアゾロ (1, 5-a) ピリジン-6-イル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル) エタン-1, 2-ジオン (4.00 g、15.02 mmol) が攪拌された溶液に 3-(ホルミルメチル) ベンズニトリル (WO 02/096875 A1 に記載した方法で製造) (6.54 g、45.07 mmol) 及び NH₄OAc (11.58 g、150.24 mmol) を加え、前記混合物を室温で 90 分間攪拌した。前記混合物の pH を飽和された水性 NaHCO₃ 溶液で 8 に調節した。前記溶媒の除去後、反応混合物を EtOAc (2×150 ml) で抽出し、前記 EtOAc 溶液を水 (50 ml) 及び塩水 (50 ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣は MeOH 及び CH₂Cl₂ の混合物 (1:19 (v/v)) を溶出剤として用いてシリカゲル上で MPLC により精製させ、黄色固体の標題の化合物 (1.92 g、33%) を提供した。

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.70 (br s、1H)、9.53 (br s、1H)、8.49 (s、1H)、7.96 (dd、1H、J=9.2、1.8 Hz)、7.84 (d、1H、J=2.0 Hz)、7.82 (d、1H、J=9.2 Hz)、7.74-7.71 (m、2H)、7.69 (t、1H、overlapped、J=7.6 Hz)、7.56 (t、1H、J=7.8 Hz)、7.47 (br s、1H)、7.15 (d、1H、J=7.6 Hz)、4.18 (s、2H)、2.47 (s、3H)；MS (ESI) m/z 392.18 (MH⁺)

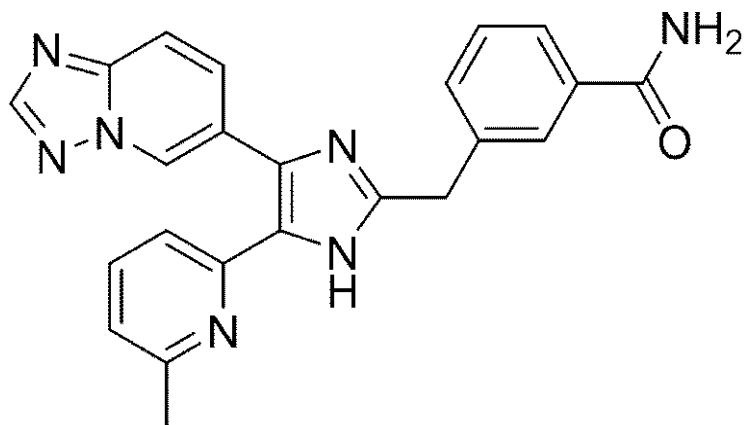
30

実行実施例 7

3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド (実施例 147) の製造

【0137】

【化 1 2】



40

【0138】

EtOH (2 ml) において、3-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ (1, 5-a)

50

ピリジン-6-イル)-5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ベンゾニトリル(41mg、0.10mmol)が攪拌された溶液に28% H_2O_2 (13.9ml、0.11mmol)及び1N NaOH(0.39ml、0.39mmol)を室温で加えた。前記混合物を60℃で1時間加熱て、ここに0℃で1N HClを加えてpH7~8に調節した。前記溶媒の除去後、残渣を CH_2Cl_2 (2×15ml)で抽出した。前記 CH_2Cl_2 溶液を水(5ml)及び塩水(5ml)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発乾燥させた。残渣はMeOH及び CH_2Cl_2 の混合物(1:9(v/v))を溶出剤として用いてシリカゲル上でMPLCにより精製させ、黄色固体の標題の化合物(15mg、35%)を提供した。

10

^1H NMR(400MHz、 CDCl_3) δ 8.93(br s、1H)、8.32(s、1H)、7.77(s、1H)、7.76(dd、1H、overlapped、 $J=9.2$ 、 1.6Hz)、7.69(d、1H、 $J=9.2\text{Hz}$)、7.56(d、1H、 $J=8.0\text{Hz}$)、7.44(t、1H、 $J=7.6\text{Hz}$)、7.39(d、1H、 $J=7.6\text{Hz}$)、7.26(t、1H、 $J=8.0\text{Hz}$)、7.21(d、1H、 $J=7.6\text{Hz}$)、6.98(d、1H、 $J=7.6\text{Hz}$)、6.60(br s、1H)、6.27(br s、1H)、4.15(s、2H)、2.44(s、3H)；MS(ESI) m/z 410.19(MH^+)

【0139】

下記表2に表される化合物を前記実行実施例5から7とほぼ同様の方式で製造した。これら化合物の質量分光学データを表2に含む。

20

【0140】

[表2]

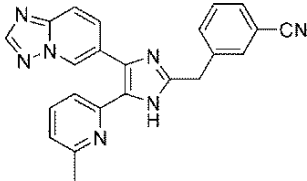
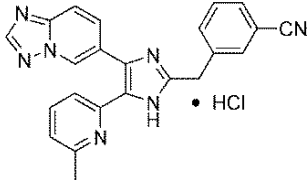
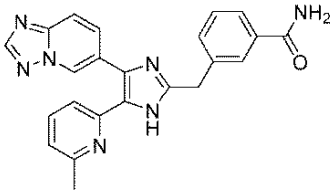
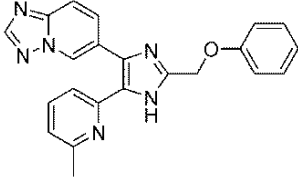
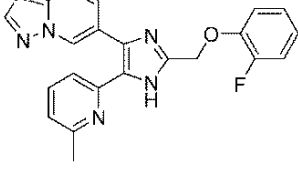
【0141】

【表 3 1】

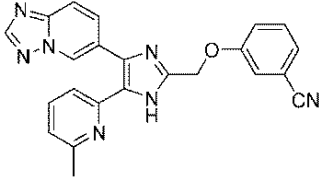
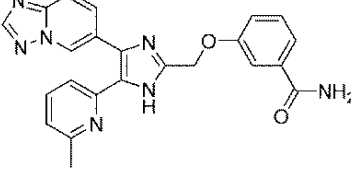
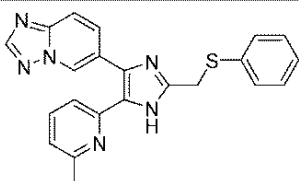
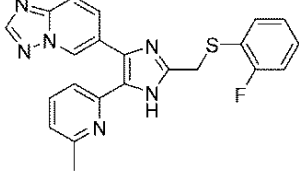
Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
140		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.14–7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00–6.94 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)	414.20
141		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80–7.78 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.35–7.30 (m, 1 H), 7.24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08–7.05 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.67 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)	421.20
142		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.86 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.18 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13 (d, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.04 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2, 0.8 Hz), 6.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.83 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.54 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)	439.22
143		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.40–7.28 (m, 5 H), 7.20 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.21 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	367.18
144		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.31–7.25 (m, 1 H), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.14 (td, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.02 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.24 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	385.17

TABLE 2-continued

【表 3 2】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
145		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.53 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.74–7.71 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.47 (br s, 1 H), 7.15 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H)	392.18
146		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.95 (br d, overlapped, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.85–7.79 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.61 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	
147		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.60 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H)	410.19
148		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.77–7.72 (m, 2 H), 7.51 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32–7.25 (m, 3 H), 7.06 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (t, 1 H, overlapped, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (d, 2 H, overlapped, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	383.17
149		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.56 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.14–7.06 (m, 3 H), 7.01–6.95 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	401.17
TABLE 2-continued			

【表 3 3】

Example	Structure	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
150		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.94 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.52 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.42–7.37 (m, 1 H), 7.31–7.26 (m, 3 H), 7.25 (br d, 1 H, overlapped, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.23 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	408.17
151		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.94 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.31 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.51–7.47 (m, 2 H), 7.42 (ddd, 1 H, J = 8.0, 2.4, 1.2 Hz), 7.31 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.12 (ddd, 1 H, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	426.18
152		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (t, 1 H, J = 1.4 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.76–7.19 (m, 2 H), 7.45 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.39–7.36 (m, 2 H), 7.30–7.26 (m, 2 H), 7.23–7.19 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.26 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	399.15
153		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.54–7.48 (m, 2 H), 7.31–7.27 (m, 1 H), 7.25 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.13–7.08 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 4.30 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	417.15

【0144】

生物学的データ

本発明化合物の生物学的活性を下記の分析を用いて評価することができる：

<ALK5キナーゼリン酸化の抑制を評価するための無細胞分析>

ALK5蛋白質をバキュロウイルス発現システムを用いてヒト再組合GST-融合蛋白質としてSf9昆虫細胞で発現させた。発現した蛋白質はGSH-アガロース（シグマアルドリッチ（Sigma-Aldrich）社製）を用いて親和性クロマトグラフィにより精製した。キナーゼ分析を50 μl 反応体積中のパーキンエルマー（Perkin Elmer）（米国、マサチューセッツ州、ボストン所在）の96-ウェルフラッシュプレート（商標）で行った。前記反応カクテルを下記の順序で4段階のピペット操作を行った：20 μl の分析緩衝剤（標準緩衝剤）、5 μl のH₂O中のATP溶液、5 μl の10% DMSO中の化学式Iのそれぞれの試験化合物、10 μl のGSK3（14-27）（200 ng）／10 μl のALK5溶液（1 ng）（予混合）。前記反応カクテルは60 mM HEPES-NaOH、pH7.5、3 mM MgCl₂、3 mM MnCl₂、3 μM Na₃VO₄、1.2 mM DTT、50 μg/ml PEG₂₀₀₀、1 μM [γ-³³P]-ATP（約2.5 × 10⁵ cpm／ウェル）、200 ng／10 μl GSK3（14-27）、及び1 ng／10 μl ALK5を含有した。前記反応カクテルを30℃で60分間培養した。前記反応を50 μl の2%（v/v）H₃PO₄で中止させ、プレートを吸出し、200 μl 0.9%（w/v）NaClで2回洗浄した。分析をベックマン・コールター・バイオメック（Beckman Coulter Biomek

） 2000 ロボットシステムで行った。 $^{33}\text{P}_i$ の結合（「cpm」カウンティング）を微細プレートフラッシュカウンター（Microbeta、Wallac）で測定した。化学式 I の化合物は、通常 $1\text{ }\mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し；一部は $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し；一部は 10 nM 未満の IC_{50} 値を示し、これを表 3 に記載する。
【0145】

【表 3 4】

【表 3】

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
1	13.10	51	12.30
2	6.68	52	23.40
5	9.41	53	60.10
6	17.40	54	9.93
7	8.96	55	6.70
8	9.84	58	39.60
9	6.39	59	19.50
10	9.41	60	4.83
12	6.16	63	32.10
14	10.70	64	20.60
15	12.30	65	29.70
16	7.54	66	9.14
17	14.60	67	54.60
18	6.54	68	11.00
20	4.53	69	24.50
22	17.10	70	12.80
23	13.90	71	59.10
24	9.07	72	16.60
26	15.60	73	78.00
27	18.00	74	39.50
28	17.40	75	15.40
29	14.30	76	39.00
30	10.60	77	15.30
31	8.01	78	15.10
33	14.20	79	46.60
34	16.20	138	9.40
35	46.00	139	23.20
36	14.20	140	49.80
37	11.90	141	118.00
40	29.60	142	153.00
42	14.40	143	19.80
43	14.30	144	25.10
44	48.10	145	12.40
45	57.50	147	40.00
46	44.20	148	13.10
47	14.40	149	25.40
48	24.10	150	23.90
49	15.30	151	22.50
50	50.70	152	20.70

10

20

30

40

50

【0146】

<ALK4キナーゼリン酸化の抑制を評価するための無細胞分析>

化学式Iの試験化合物によるALK4キナーゼリン酸化の抑制を、GST-表示されたALK4（インビトロジェン社（Invitrogen Corporation））及びRBER-CHK_{tide}を前記GST-表示されたALK5及びGSK3（14-27）の代わりに使用することを除いては、ALK5の抑制に対して上述したこととほぼ同様の方式で測定することができる。

化学式Iの化合物は、通常1 μM未満のIC₅₀値を示し；一部は0.1 μM未満のIC₅₀値を示し；一部は10 nM未満のIC₅₀値を示した。

【0147】

10

<キナーゼ選択性のプロファイリング>

キナーゼ分析を50 μl反応体積中のパーキンエルマーの96-ウェルフラッシュプレート（商標）で行った。前記反応カクテルを下記の順序で4段階のピペット操作を行った：15 μlのH₂O中のATP溶液、20 μlの分析緩衝剤（標準緩衝剤）、5 μlの10% DMSO中の実施例2、10 μlのH₂O中の酵素／基質混合物。前記反応カクテルは、70 mM HEPES-NaOH、pH 7.5、3 mM MnCl₂、3 μM Na₃VO₄、1.2 mM DTT、1 μM [γ-³³P]-ATP（約6 × 10⁵ cpm／ウェル）、蛋白質キナーゼ（可変量）、及び基質（可変量）を含有した。前記反応カクテルを30 °Cで60分間培養した。前記反応を50 μlの2%（v/v）H₃PO₄で中止させ、プレートを吸出し、200 μl 0.9%（w/v）NaClで2回洗浄した。全ての分析をバックマン・コールター・バイオメック2000／SLロボットシステムで行った。³³P_iの結合（「cpm」のカウンティング）を微細プレートフラッシュカウンターで測定した。

20

【0148】

【表 3 5】

[表4]

protein kinase	IC ₅₀ (M)	% inhibition at 10 M	% inhibition at 1 M
ALK5	0. 00668		
ALK4	0. 0173		
P38 _α	1. 720		
VEGF-R1	0. 391		
VEGF-R2	0. 097		
VEGF-R3	0. 257		
ALK1		66	20
ALK2		71	17
ALK3		27	-6
AKT1		3	0
CDK1/CycA		2	5
CHK1		5	-2
DAPK1		11	5
EGF-R wt		43	-8
ERK1		66	17
GSK3 _α		15	10
MEK1 wt		47	14
MET wt		12	-5
MST1		3	-7
PAK1		-3	-7
PDGFR _α wt		91	53
PDGFR _β		87	47
PKA		18	-7
PKC _α		4	-9
ROCK1		9	3
RPS6KA1		14	6
STK23		-1	-4

【0149】

< TGF-β の信号伝達の細胞抑制を評価するための分析 >

p3TP-Luc (neo) 発現プラスミドを有する HaCaT-3TP-Luc 安定性細胞または 4T1-3TP-Luc 安定性細胞をそれぞれ 96-ウェルプレートで 2.5×10^4 細胞/ウェルまたは 5×10^5 細胞/ウェルで播種した。細胞を 5% CO₂、37℃で 24 時間、約 60~70% 合流率で化学式 I のそれぞれの試験化合物の存在または不在下で 0.2% FBS 中の TGF-β1 (2 ng/ml) で同時に処理した。細胞溶解物をメーカーの説明に従ってルシフェラーゼ分析システム (プロメガ (Promega) 社製) を用いて製造し、発光を発光測定装置のマイクロプレートルミノメーター (Micro Lumat Plus) (ベルトールド (Berthold) 社製、ドイツ所在) により測定した。

化学式 I の化合物は、通常 $1 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し；一部は $0.1 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し；一部は 10 nM 未満の IC_{50} 値を示した。

【0150】

<免疫蛍光分析>

MCF10A細胞を6ウェルプレートにおけるカバーガラス上に 2×10^5 細胞/ウェルで塗抹した。12時間後、細胞が付着すると、10% FBS培地を0.5% FBS培地に交換した。24時間後、細胞を実施例2 ($1 \mu\text{M}$) の存在または不在下で2時間、TGF- $\beta 1$ (2 ng/ml) で処理した。細胞を室温で30分間4%ホルムアルデヒド溶液で固定させ、急冷溶液 (PBS中の50mM NH_4Cl) で15分間急冷させた。PBSで3回洗浄した後、細胞を室温で1時間遮断/浸透溶液 (PBS中の1% BSA及び0.1% トリトンX-100) と共に培養し、4℃で一晩抗-スマッド2/3抗体 (BDバイオサイエンス (Biosciences) 社製、米国、ニュージャージー州フランクリンレイクス所在) と共に培養した。蛍光をCy3-接合されたヤギ抗-マウスIgG (ジャクソン・イムノ・リサーチ・ラボラトリーズ (Jackson ImmunoResearch Laboratories) 社製、米国、メイン州バーハーバー所在) により表面化した。同じ細胞の核をDAPI溶液で染色した。細胞をLSM 510 METAレーザー共焦点顕微鏡検査システム (カール・ツァイス社製、ドイツ所在) を用いて分析した。実施例2はMCF10A細胞でTGF- $\beta 1$ -誘導されたスマッド2/3核転座を抑制した。

10

【0151】

<傷治療分析>

MCF10A細胞を6ウェルプレートで 2×10^5 細胞/ウェルで播種した。それぞれのウェルで面積の80%以上が細胞により占有された時、10% FBSを0.2% FBSに交換した。24時間後、プラスチックピペットチップを用いて傷を作り、細胞を実施例2 ($1 \mu\text{M}$) の存在または不在下で16時間、TGF- $\beta 1$ (2 ng/ml) で処理した。0時間から16時間までの傷の面積変化を顕微鏡で測定した細胞の位相-コントラスト像に基づき、イメージJプログラム (Image J program) (NIH、米国、メリーランド所在) により計算した。

20

【0152】

実施例2はMCF10A細胞でTGF- $\beta 1$ -誘導された細胞移動を抑制した。

30

<マトリゲル (Matrigel) 浸潤分析>

トランスウェル (Transwell) (6.5 mm 直径、 $8 \mu\text{m}$ 気孔サイズ；コーニング (Corning)、米国、マサチューセッツ州ローウェル所在) の上部表面を20 μl の希釈されたマトリゲル (BDバイオサイエンス) でコーティングした。4T1細胞を実施例2の存在または不在下でTGF- $\beta 1$ (2 ng/ml) と共にまたは使用せずに無血清培地中のトランスウェルの上部チャンバー上に 4×10^4 細胞/ウェルで播種した。下部チャンバーは、実施例2の存在または不在下でTGF- $\beta 1$ (2 ng/ml) と共に10% FBSで充填した。5% CO_2 下での37℃で20時間培養した後、前記膜の上部表面上に残っている細胞を綿棒で除去し、底部の表面上に残っているDAPI-染色された細胞を蛍光顕微鏡検査により観察した。視野当たり平均細胞数は、5個の無作為に選んだ視野から獲得した。

40

実施例2はマトリゲル浸潤分析でTGF- $\beta 1$ -誘導された細胞浸潤を抑制した。

【0153】

<細胞生育研究>

4T1細胞またはMCF10A細胞を96ウェルプレートで1ウェル当たり 5×10^3 細胞で播種した。細胞が付着された後、細胞を0.2% 血清培地でDMSOに溶解された実施例2で処理した。4日間培養した後、細胞生育力をSRB分析により測定した。実施例2は有意水準がなく、4T1細胞生育に対して効果が見られず、少し増加されたMCF10A細胞生育を示し、これは実施例2の転移抑制効果が円発腫瘍成長抑制によることでないことを意味する。

50

【0154】

<BALB/c 4T1異種移植されたマウスモデルに対する転移抑制効果>

雌BALB/cマウスをオリエントバイオ社 (Orient Bio Inc.) (大韓民国、ソウル所在) から購入した。動物は温度を調節した部屋 (22℃) に維持させ、餌と水を自由に供給した。4T1細胞 (1.2×10^4 細胞) をPBSに懸濁し、これを5～6週の雌BALB/cマウスの左側#4乳房の脂肪層に移植した (0日目)。実験1で、腫瘍の移植後に処理を始めた (0日目)。水中に溶解された実施例3 (13.6または27.3 mg/kg) を4週間1週に5日連続してマウスに経口BIDで提供した。実験2で、4日目に処理を始めた。人工胃液剤形中に溶解された実施例2 (5、10、20または40 mg/kg) を3週間1週に5日連続してマウスに経口で提供した。実験3で、4日目に処理を始めた。人工胃液剤形中に溶解された実施例2 (5、10、20または40 mg/kg) を24日間2日ごとに (週3回) マウスに経口で提供した。実験4で、4T1細胞 (1×10^4 細胞) をPBSに懸濁し、これを10週の雌BALB/cマウスの左側#4乳房の脂肪層に移植した (0日目)。処理を10日目に始めた。塩水中に溶解された実施例61 (43.6 mg/kg) を2.5週間2日ごとにマウスの腹腔内に提供した。全実験において、マウスへの最後の投与後、24～72時間目に殺し、PBS中の15%インディアインク溶液 (ハーディ・ダイアグノスティクス (Hardy Diagnostics)) を器官に直ちに注射した。前記インディアインクにより染色された肺を単離し、20分以上フェケット (Fekett) 溶液 (PBS中の60%エタノール、3%ホルムアルデヒド、及び4%酢酸) で染色除去した。転移性結節の数を左側肺葉の表面上でカウントし、肺をデジタルカメラで撮影した。腫瘍のサイズをキャリパーで測定し、腫瘍の体積を下記式を用いて計算した:

腫瘍の体積 = $(0.5236) \times (\text{幅})^2 \times (\text{長さ})$

【0155】

実施例2、3及び61は、肺における転移性結節の数を顕著に減少させた。

実験3で、ウェスタンブロット分析を行って腫瘍組織中のスマッド2リン酸化に対する実施例2の効果を検査した。1つのビヒクル緩衝剤 (4 mM HCl、1 mg/ml BSA) またはTGF- β 1 (50 ng/マウス) を、マウスを殺す2時間前に前記マウスの静脈内に提供した。マウスからの腫瘍組織を氷上で20分間RIPA緩衝剤 [50 mM トリス、pH 7.5、150 mM NaCl、0.1% ドデシル硫酸ナトリウム、0.5% デオキシコール酸ナトリウム、1% NP-40、1 mM NaF、1 mM Na_3VO_4 、1 mM PMSF、プロテアーゼ抑制剤カクテル (ロシュ・ダイアグノスティクス (Roche Diagnostics) GmbHのプロテアーゼ抑制剤カクテル/10 ml 1錠) (ロシュ)] に溶解させた。溶解物を4℃で20分間13000 rpmで遠心分離して澄清化した。上澄液の蛋白質含量をマイクロBCA (ビシンコニン酸) 蛋白質分析キット (サーモサイエンティフィック (Thermo Scientific) 社製) を用いて測定した。20～50 μ gの総蛋白質を含有する溶解物をポリアクリルアミドゲル上で電気泳動により分離させ、ポリフッ化ビニリデンのトランスファーメンブレン (ミリポア、米国、マサチューセッツ州ビルリカ所在) に電気泳動により移動させた。メンブレンを0.5% ツイン-20 (PBST) を含有するPBS中の5% BSA (シグマアルドリッチ社) で1時間遮断し、下記の抗体の1つと共に4℃で一晩培養した: 1% BSAを含有するPBST中の抗-ホスホスマッド2 (ミリポア)、抗-スマッド2/3 (BDトランスダクションラボラトリー (Transduction Laboratories) 社製、米国、ニュージャージー州所在)、または抗- β -アクチン (シグマアルドリッチ社製) メンブレンをPBSTで3回洗浄し、室温で1時間、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) -接合されたヤギ抗マウス抗体またはHRP-接合されたヤギ抗ラビット抗体 (サンタクルーズバイオテクノロジー (Santa Cruz Biotechnology) 社製、米国、カリフォルニア州サンタクルーズ所在) と共に培養した。結合された抗体をウェスタンブロットティングルミノール試薬 (サンタクルーズバイオテクノロジー社製) を用いて検出した。バンド強度を濃度計LAS-3000映像装置 (FUJIFILM

10

20

30

40

50

社製、日本、東京所在)を用いて分析した。

実施例2は腫瘍組織でTGF- β 1-誘導されたスマッド2リン酸化を抑制した。

【0156】

<MMTV/c-Neuマウスの乳癌モデルに対する転移抑制効果>

MMTV/c-Neu雌トランスジェニックマウスをジャクソンラボラトリーズ(米国、メイン州バーハーバー所在)から購入した。動物を温度調節されたSPF部屋(22℃)で維持させ、餌と水を自由に供給した。実験1で、塩水中に溶解された実施例61(43.6mg/kg)を3週間2日ごとに32週のMMTV/c-Neuマウスの腹腔内に提供した。実験2で、塩水中に溶解された実施例3(43.6mg/kg)を10週間2日ごとに32週のMMTV/c-Neuマウスの腹腔内に提供した。マウスへの最後の投与後、24時間目に殺し、乳房腫瘍及び肺の組織をヘマトキシリン及びエオシン(H&E)染色により分析した。乳房腫瘍及び肺組織中の β -カゼインmRNA水準を分析するために、全体RNAをメーカーの説明に従ってTRIzol試薬(インビトロジェン社製)及びRNeasyミニキット(キアゲン(Qiagen)社製)を用いて前記組織から単利した。前記cDNAを37℃で1時間、MMLV RTase(インビトロジェン社製)によりランダムプライマー(インビトロジェン社製)を用いて2 μ gの総RNAから合成し、Taqポリメラーゼ(プロメガ(Promega)社製)及び下記の遺伝子-特異性プライマーを用いてPCR増幅を加えた:マウスGAPDH(順方向)5'-ATGTGTCCGTCTGTGGATCTGA-3'及び(逆方向)5'-TTGAAGTCTGCAGGAGACAACC-3'、マウス β -カゼイン(順方向)5'-TCCCACAAAACATCCAGCC-3'及び(逆方向)5'-ACGGAAATGTTGTGGAGTGG-3'。増幅されたDNAをアガロースゲル電気泳動により分析した。

【0157】

実施例61は、肺中の転移性病変の数を顕著に減少させた。顕著な水準の β -カゼイン(乳房分化マーカー)mRNAがMMTV/c-Neuマウスの肺で検出された。実施例3及び61は、肺で β -カゼインmRNA発現水準を顕著に抑制し、これは前記実施例3及び61の転移-抑制効果を意味する。

【0158】

前記原発性乳房腫瘍におけるMMP-9及びMMP-2の活性をゼラチンザイモグラフィにより測定した。マウスからの腫瘍組織(30mg)を氷上で10~20分間500 μ l RIPA緩衝剤(50mMトリス、150mM NaCl、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、1%NP-40、EDTA不在プロテアーゼ抑制剤)に溶解させた。溶解物を4℃、13000rpmで10分間遠心分離して澄清化した。上澄液の蛋白質含量をマイクロBCA蛋白質分析キット(サーモサイエンティフィック社製)を用いて測定した。ローディングサンプルは、15 μ gの総蛋白質を含有する溶解物にローディング緩衝剤(0.5Mトリス、pH6.8、50%グリセロール、10%SDS、及び1%ブロモフェノールブルー溶液)を加えて製造した。ローディングサンプルを60℃で5分間加熱し、0.2%ゼラチンを含有する10%ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動により分離させた。ゲルを室温で30分間洗浄緩衝剤[2.5%トリトン-X100、0.05Mトリス-HCl、pH7.5、及び0.1M NaCl]で2回洗浄した。次に、前記ゲルを37℃で16~18時間振とうしながら培養緩衝剤[0.05Mトリス-HCl、pH7.5、0.15M NaCl、0.01M CaCl₂、0.02%NaN₃及び1 μ M ZnCl₂]で培養した。ゲルは、室温で2~4時間、5%メタノール及び10%酢酸を含有する0.5%クマシー・ブルーR250溶液により染色し、染色除去溶液(5%メタノール及び10%酢酸)により室温で30分間2回染色除去した。ゲル像をサイバークリーンモードの濃度計LAS-3000映像装置(FUJIFILM社製)を用いて得た。

実施例3は原発性乳房腫瘍でのMMP-9及びMMP-2の活性を顕著に抑制した。

【0159】

＜胆管－結紮された肝線維症モデルに対する線維症抑制効果＞

6週の雄SDラット（Sprague-Dawley rat）をオリエントバイオ社から購入した。実験1で、180～200g重量のSDラットを5個の実験群に無作為分割した：模擬－実行された対照用ラット（n＝5）、実施例3（43.6mg/kg、n＝5）で処理された模擬－実行されたラット、胆管－結紮された（BDL）ラット（n＝10）、21.8または43.6mg/kgの実施例3で処理されたBDLラット（n＝10）。実験2で、180～200g重量のSDラットを5個の実験群に無作為分割した：模擬－実行された対照用ラット（n＝5）、BDLラット（n＝10）、5、10または20mg/kgの実施例2で処理されたBDLラット（n＝10）。BDLの場合、前記動物をゾレチル（20mg/kg）及びキシラジン（10mg/kg）で麻酔させ、総胆管を露出させて3－0絹糸にて二重結紮した。

10

【0160】

第1の結紮系を肝管の連結部の下方に置き、第2の結紮系は膵臓管の入口の上方に置いた。前記総胆管を前記二重結紮系の間で切断した。模擬－実行されたラットにおいて、腹部を切開していかなる処理をすることなく閉腹した。外科的手術後、2時間以内に処理を始めた。塩水中に溶解された実施例3（実験1）または人工胃液剤形中に溶解された実施例2（実験2）をBDL手術から4週間週3回ラットに経口提供した。動物は温度調節された部屋（21℃）に維持させ、オートクレーブ処理された餌と水を供給した。最後の投与後、48時間目に動物を殺し、血清、脾臓及び肝を除去した。肝を矢状スライスして複数の部分にし、液体窒素で急速凍結させて－70℃で保管した。肝の一部を組織病理学的に検査するために、10%中性の緩衝された－ホルマリンに浸した。全実験過程を協会の指針の通り行った。血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の活性をメーカーの説明に従って分光光度測定酵素分析キット（アサンファーム社製（Asan Pharm. Co., Ltd.）、大韓民国、華城市所在）を用いて測定した。

20

【0161】

また、自動化装置を用いて一般的な血清生化学を分析した。肝臓標本をパラフィン－埋没されたブロックに通常的に処理する前に、10%中性の緩衝された－ホルマリンに固定させた。セクション（5μm厚さ）を切断し、ヘマトキシリン及びエオシン（H&E）を用いて染色し、顕微鏡により検査した。肝組織を氷上で20分間RIPA緩衝剤〔50mM トリス、pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、1%NP-40、50mM NaF、1mM Na₃VO₄、1mM PMSF、プロテアーゼ抑制剤カクテル（ロシュ・ダイアグノスティックスGmbHのプロテアーゼ抑制剤カクテル／10ml 1錠）（ロシュ）〕に溶解させた。溶解物を4℃で20分間13000rpmで遠心分離して澄清化した。

30

【0162】

上澄液の蛋白質含量をマイクロBCA蛋白質分析キット（サーモサイエンティフィック社製）を用いて測定した。20～60μgの総蛋白質を含有する溶解物を6～10%ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動により分離させ、ニトロセルロース（ワットマン（Whatman）（登録商標）、ドイツ所在）またはポリフッ化ビニリデンメンブレン（ミリポア社製）に移動させた。メンブレンを5%BSA（シグマアルドリッチ社製）または5%無脂肪粉乳溶液で1時間遮断して下記の抗体の1つと共に4℃で一晩培養した：ラビット抗ホスホースマッド3（セルシグナリングテクノロジー（Cell Signaling Technology）社製、米国、マサチューセッツ州ベヴァリー所在）、ラビット抗α-SMA（ミリポア社製）、マウス抗フィブロネクチン、マウス抗β-メンチン（BDバイオサイエンス）、またはマウス抗β-アクチン（シグマアルドリッチ）。

40

【0163】

メンブレンをトリス－緩衝された塩水で3回洗浄し、室温で1時間HRP－接合されたヤギ抗マウス抗体またはHRP－接合されたヤギ抗ラビット抗体（サンタクルーズバイオテ

50

クノロジー社製）と共に培養した。結合された抗体をECLキット（GEヘルスケア、米国、ニュージャージー州プリンストン所在）を用いて検出した。バンド強度を濃度計LAS-3000映像装置（FUJIFILM）を用いて分析した。

【0164】

BDLラットは、模擬－実行された対照用ラットに比べて、体重損失及び器官（肝及び脾臓）の重量増加があった。実施例2及び3では、BDLラットが体重損失を回復し、器官（肝及び脾臓）重量を減少させた。BDLラットは、模擬－実行された動物に比べて、血清ALT及びASTの顕著な増加が観察された。実施例2及び3は、BDLラットの血清ALT及びASTを改善させた。実施例3は、BDLラットの肝でスマッドの信号伝達を抑制し、 α -SMA、フィブロネクチン及びビメンチンを抑制した。実施例2は、BDLラットの肝で α -SMA及びフィブロネクチンを抑制した。BDLラットの肝は正常なラットの肝に比べて、中央±中央構造崩壊及び架橋線維症の形成を特徴とする代表的な組織学的変化を示した。実施例2及び3は、BDL－誘発された組織学的変化を大きく除去した。

【0165】

[表5]

【0166】

[表36]

Groups (mg/kg)		Body weight(g)	Organ weight			
			Liver (g)	Spleen (g)	Liver/Body(%)	Spleen/Body(%)
Sham	vehicle	357 ± 5.2	11.7 ± 0.36	0.78 ± 0.06	3.28 ± 0.07	0.22 ± 0.02
	Example 3 (43.6)	354 ± 12.2 ^{##}	11.8 ± 0.71	0.81 ± 0.04	3.34 ± 0.12	0.23 ± 0.01
BDL	vehicle	308 ± 6.1 ^{**}	22.8 ± 1.30 ^{**}	2.01 ± 0.14 ^{**}	7.43 ± 0.44 ^{**}	0.65 ± 0.04 ^{**}
	Example 3 (21.8)	340 ± 9.6 [#]	16.4 ± 0.72 ^{**,##}	1.30 ± 0.07 ^{**}	4.85 ± 0.26 ^{**,##}	0.39 ± 0.03 ^{**,##}
	Example 3 (43.6)	335 ± 8.4	16.1 ± 0.57 ^{**,##}	1.19 ± 0.09 ^{**}	4.84 ± 0.26 ^{**,##}	0.36 ± 0.03 ^{**,##}

Data represents the mean ± S.E. (n = 5–8).

**₁: $p < 0.01$ vs. sham. #₁: $p < 0.05$ vs. BDL. ##₁: $p < 0.01$ vs. BDL.

データは平均±S.E.（n = 5～8）を示す。

【0167】

[表6]

【0168】

【表 3 7】

Groups (mg/kg)		Body weight(g)	Organ weight			
			Liver (g)	Spleen (g)	Liver/Body (%)	Spleen/Body(%)
Sham	vehicle	345 ± 6.3	12.1 ± 0.77	0.83 ± 0.05	3.51 ± 0.21	0.24 ± 0.02
BDL	vehicle	315 ± 16.1*	20.3 ± 2.45**	2.54 ± 0.29**	6.39 ± 0.51**	0.80 ± 0.05**
	Example 2 (5)	324 ± 7.3	17.5 ± 1.82	2.00 ± 0.28**	5.46 ± 0.62	0.63 ± 0.09**
	Example 2 (10)	312 ± 10.4	15.8 ± 1.88	1.57 ± 0.12 [#]	5.08 ± 0.60	0.51 ± 0.05 [#]
	Example 2 (20)	312 ± 8.4*	15.2 ± 1.80	1.50 ± 0.16 [#]	4.88 ± 0.63	0.48 ± 0.05 [#]

Data represents the mean ± S.E. (n = 5–8).

*: $p < 0.05$ vs. sham, **: $p < 0.01$ vs. sham. #: $p < 0.05$ vs. BDL.

データは平均 ± S. E. (n = 5 ~ 8) を示す。

【0169】

＜ブレオマイシン誘発された肺線維症モデルに対する線維症の抑制効果＞

6週雄ICRマウスをオリエンタバイオ社から購入した。31～35g重量のマウスを5個の実験群に無作為分割した：模擬－実行された対照用ラット（塩水、n = 6）、ブレオマイシン（BLM）－処理されたマウス（n = 10）、5、10または20mg/kgの実施例2で処理されたBLM－処理されたマウス（n = 10）。肺線維症を誘導するために、マウスをゾレチル（10mg/kg）及びキシラジン（5mg/kg）で麻酔させ、気管内への滴下により0日目に塩水60μlに溶解されたBLM（BLM硫酸塩として提供、1mg/kg）（MBCell社製、米国、カリフォルニア州ロサンゼルス所在）を1回提供した。人工胃液剤形中に溶解された実施例2を第7日から2週間週5回マウスに経口で提供した。動物は温度調節された部屋（21℃）に維持させ、オートクレーブ処理された餌と水を供給した。手術後3週目に動物を殺し、肺を除去した。

【0170】

前記肺を矢状スライスして複数の部分にし、液体窒素で急速凍結させて−70℃で保管した。肝の一部を組織病理学的に検査するために、10%中性の緩衝されたホルマリンに浸した。全実験過程を協会の指針の通り行った。肺標本をパラフィン埋没されたブロックに通常的に処理する前に、10%中性の緩衝されたホルマリンに固定させた。セクション（5μm厚さ）を切断し、ヘマトキシリン及びエオシン（H&E）を用いて染色し、顕微鏡により検査した。

【0171】

肺組織を氷上で20分間RIPA緩衝剤[50mMトリス、pH7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1%ドデシル硫酸ナトリウム、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、1%NP-40、50mM NaF、1mM Na₃VO₄、1mM PMSF、プロテアーゼ抑制剤カクテル（ロシュ・ダイアグノスティックスGmbHのプロテアーゼ抑制剤カクテル/10ml1錠）（ロシュ）]に溶解させた。

【0172】

溶解物を4℃で20分間13000rpmで遠心分離して澄清化した。上澄液の蛋白質含量をマイクロBCA蛋白質分析キット（サーモサイエンティフィック社製）を用いて測定した。20～50μgの総蛋白質を含有する溶解物を6～10%ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル上で電気泳動により分離させ、ニトロセルロース（ワットマン（登録商標））に移動させた。メンブレンを5%無脂肪粉乳溶液で1時間遮断してラビット抗α-SMA（ミリポア社製）またはマウス抗フィブロネクチン（BDバイオサイエンス社製）と共に4℃で一晩培養した。

【0173】

メンブレンをトリス-緩衝された塩水で3回洗浄し、室温で1時間HRP-接合されたヤギ抗マウス抗体またはHRP-接合されたヤギ抗ラビット抗体（サンタクルーズバイオテクノロジー社製）と共に培養した。結合された抗体をECLキット（GEヘルスケア社製）を用いて検出した。バンド強度を濃度計LAS-3000映像装置（FUJIFILM）を用いて分析した。

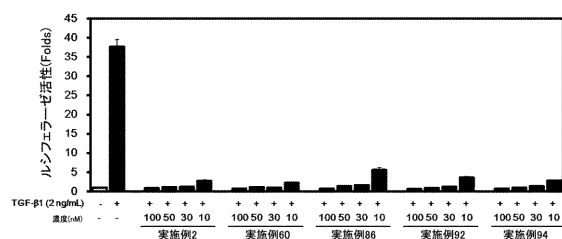
【 0 1 7 4 】

B L M－誘発された線維症肺は、模擬－実行された対照用動物に比べて、向上した水準の α -S M A 及びフィブロネクチンを示した。実施例 2 では、B L M－誘発された線維症肺で α -S M A 及びフィブロネクチンを抑制した。前記 B L M－処理されたマウスからの肺組織は、肺胞間中隔が厚くなり、前記間質において、コラーゲン沈着と共に炎症細胞により浸潤された代表的な組織学を示した。実施例 2 は、テストした全容量水準で B L M－誘発された組織の変化を大きく減少させた。

10

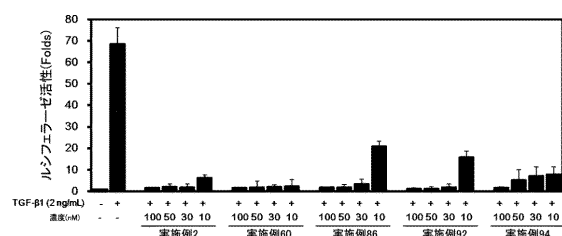
【図 1】

HaCaT-3TP-Luc 細胞



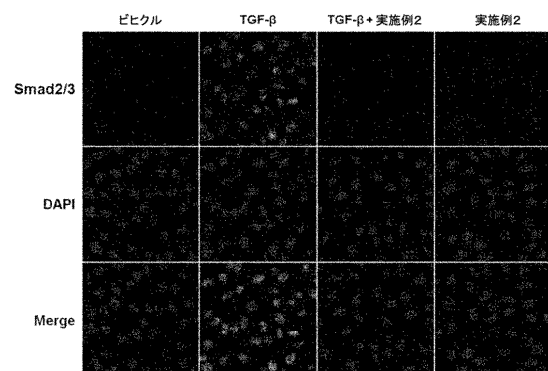
【图 2】

4T1-3PT-Luc細胞



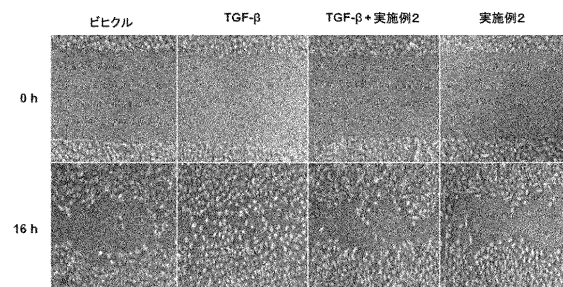
【図 3】

MCF10A 細胞



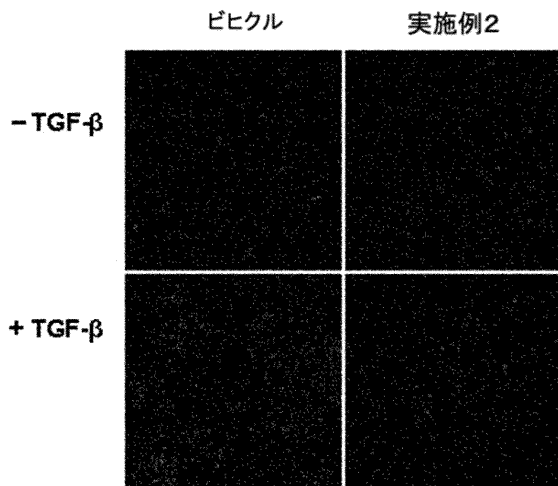
【図 4】

MCF10A 細胞



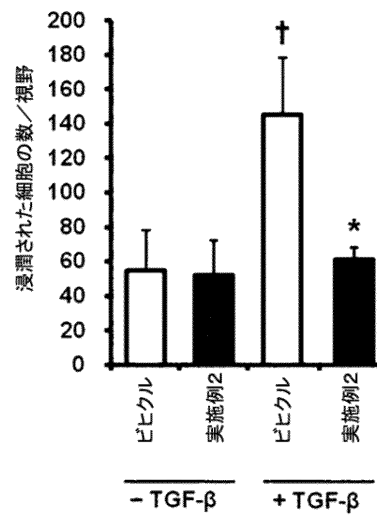
【図 5 - a】

4T1 細胞



【図 5 - b】

4T1 細胞



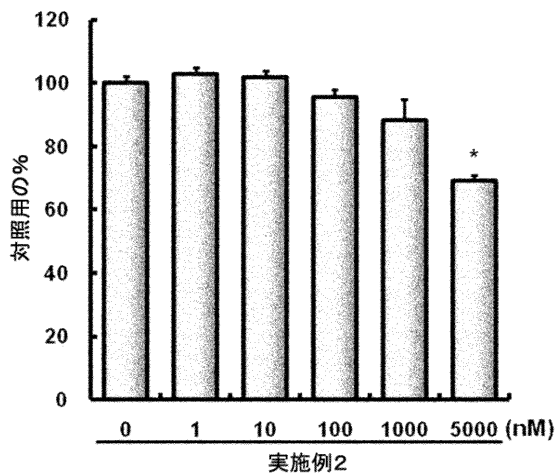
データは視野当たり浸潤された細胞の平均数 ± S. D. を示す (n=3)

†: ビヒクル群と顕著に異なる (P<0.05)

*: TGF-β 処理された群と顕著に異なる (P<0.05)

【図 6】

4T1 細胞

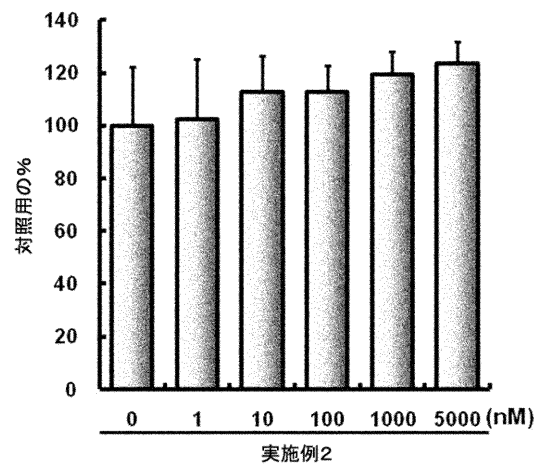


データは平均 ± S. D. を示す (n=4)

*: 対照群と顕著に異なる (P<0.05)

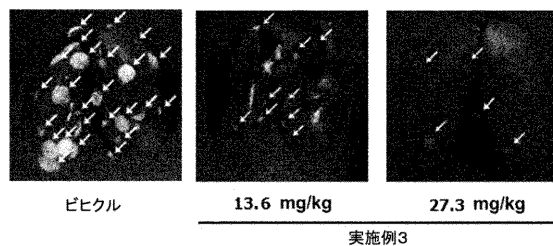
【図 7】

MCF10A 細胞

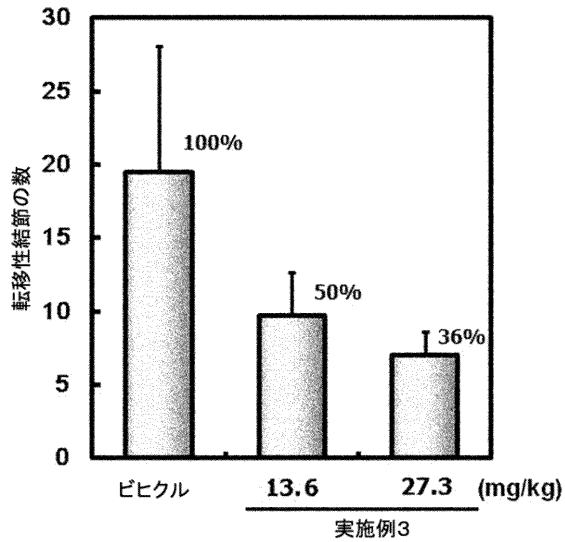


データは平均 ± S. D. を示す (n=4)

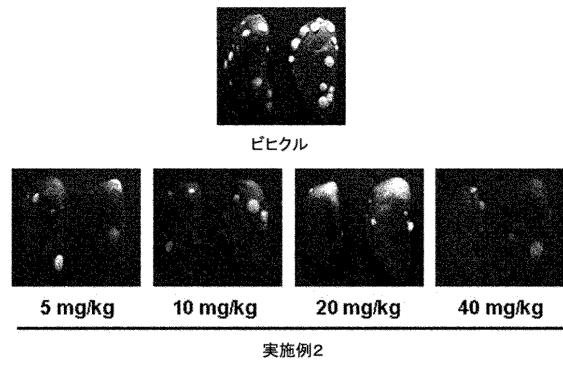
【図 8 - a】



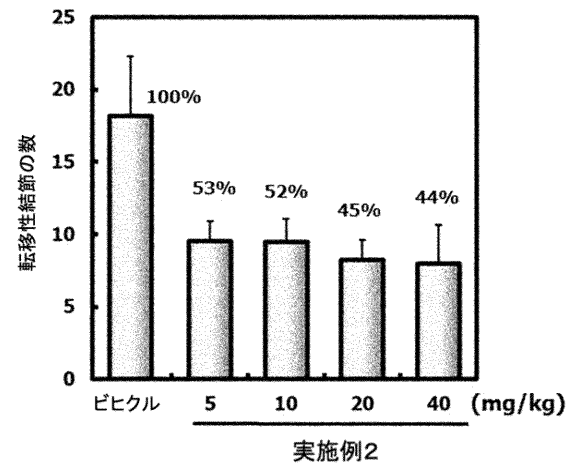
【図 8 - b】



【図 9 - a】

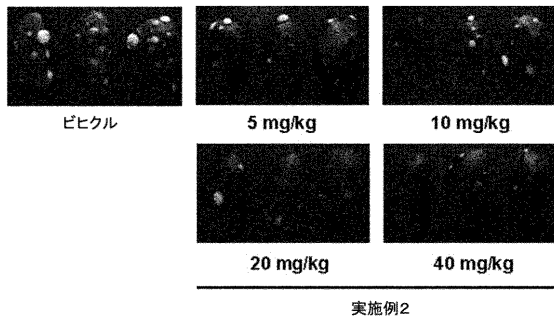


【図 9 - b】

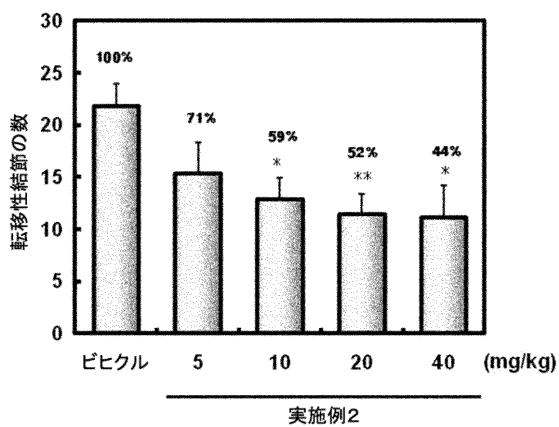


データは平均±S. E. を示す(n=7-10)

【図 10 - a】



【図 10 - b】

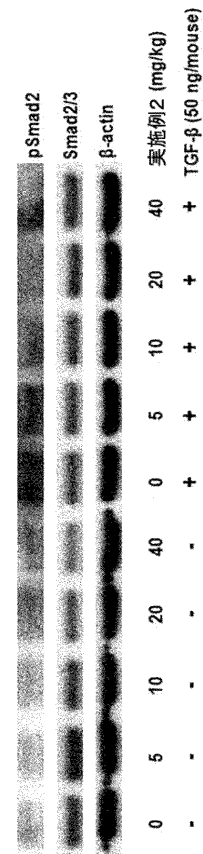


データは平均±S. E. を示す(n=9-10)

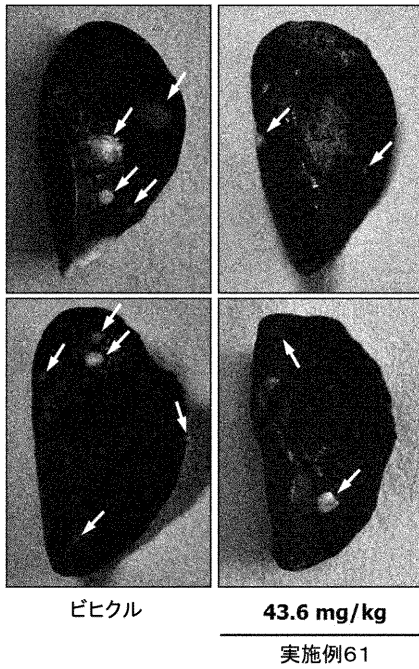
*: ビヒクル群と顕著に異なる(P<0.05)

**: ビヒクル群と顕著に異なる(P<0.01)

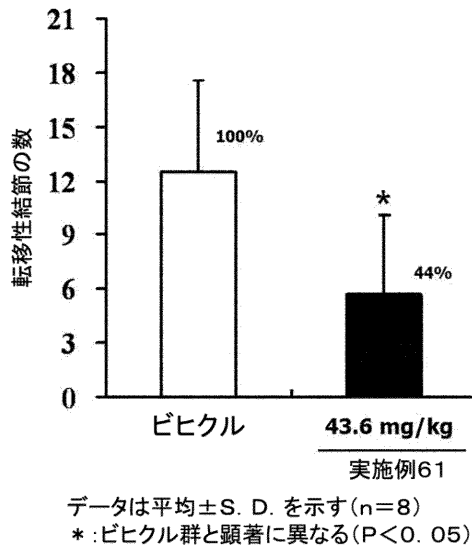
【図 10 - c】



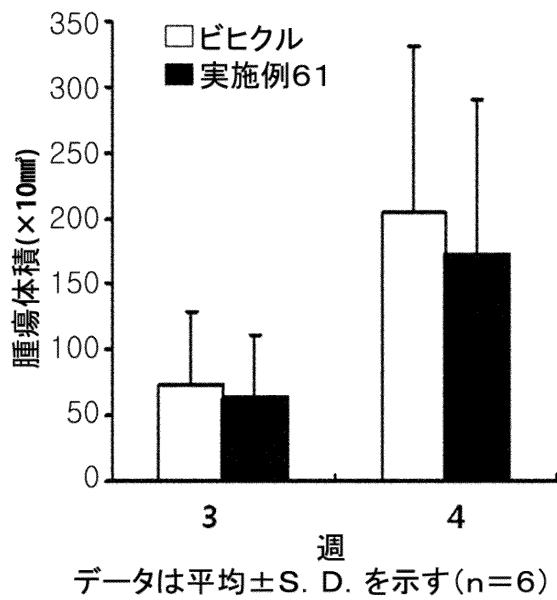
【図 1 1 - a】



【図 1 1 - b】

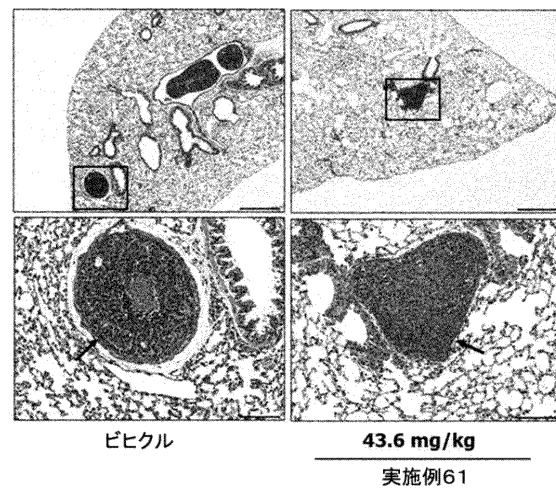


【図 1 1 - c】



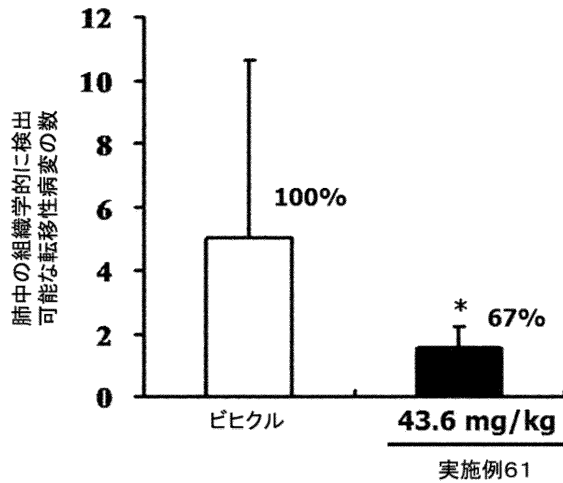
【図 1 2 - a】

H&E 染色

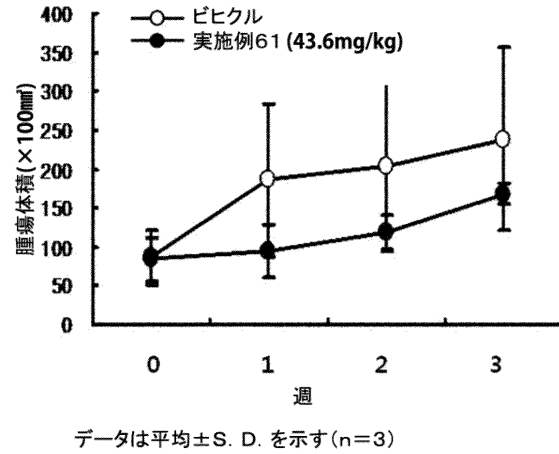


矢印は肺中の転移性病変を指す

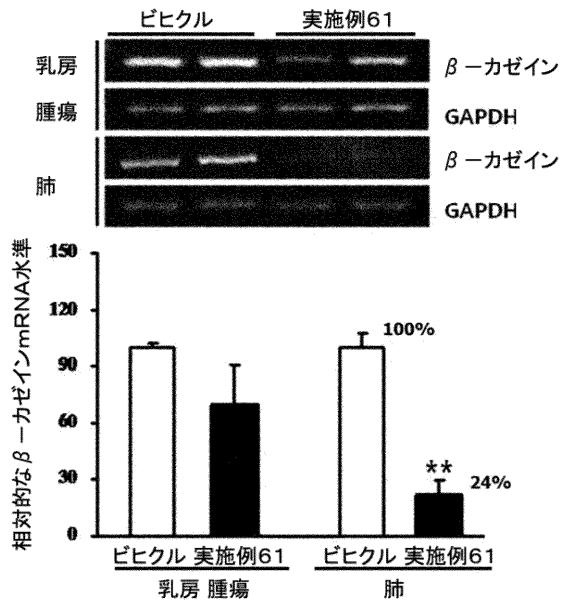
【図 12 - b】



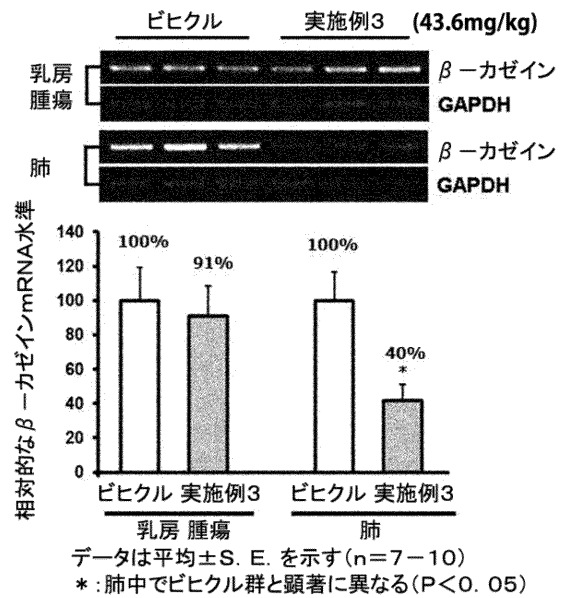
【図 12 - c】



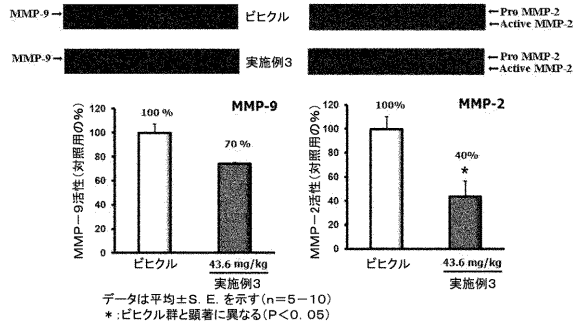
【図 12 - d】



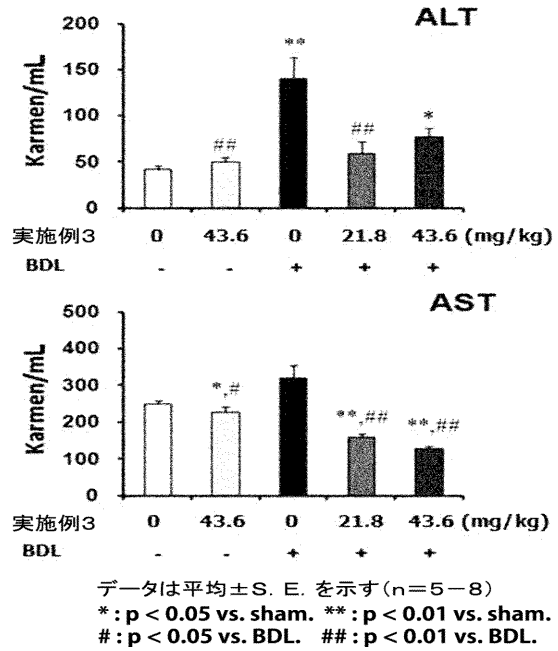
【図 13 - a】



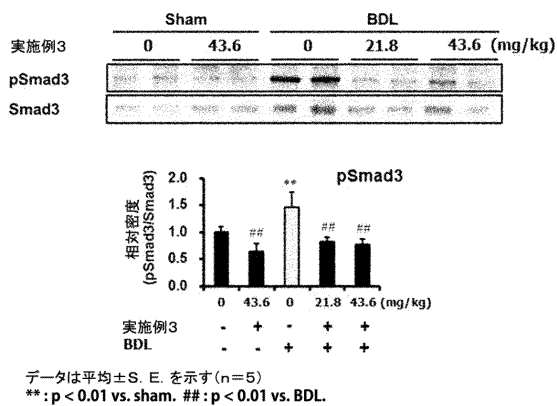
【図 13-b】



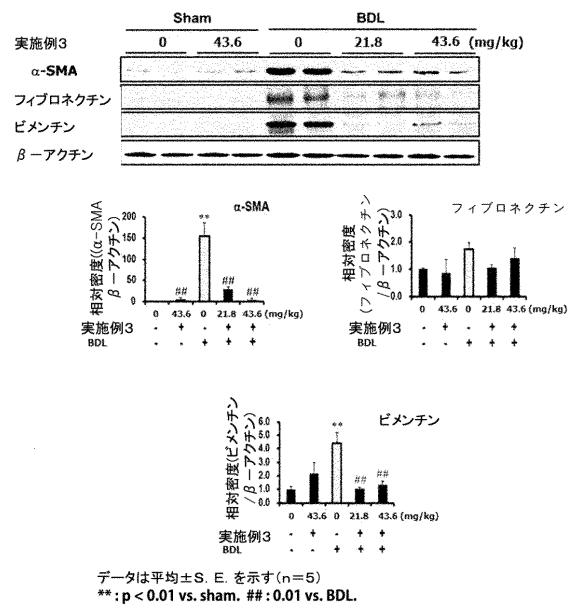
【図 14-a】



【図 14-b】

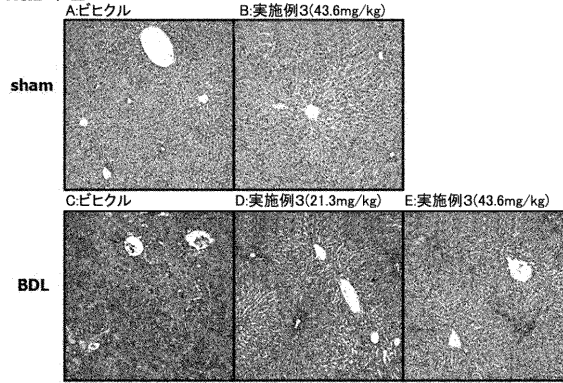


【図 14-c】

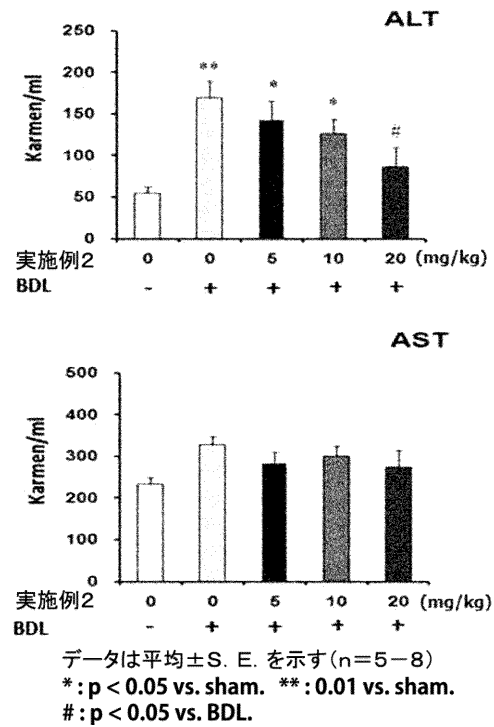


【図 14-d】

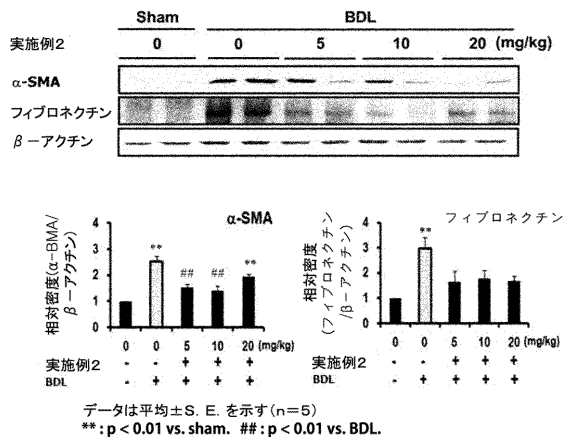
H&E 染色



【図 15-a】

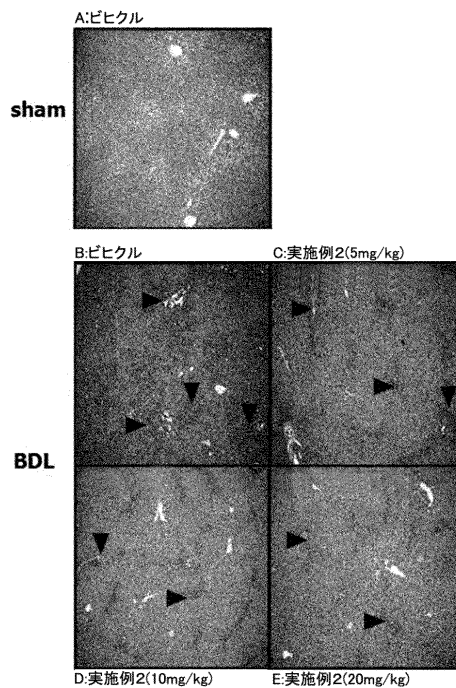


【図 15-b】

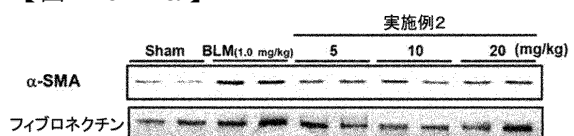


【図 15-c】

H&E 染色

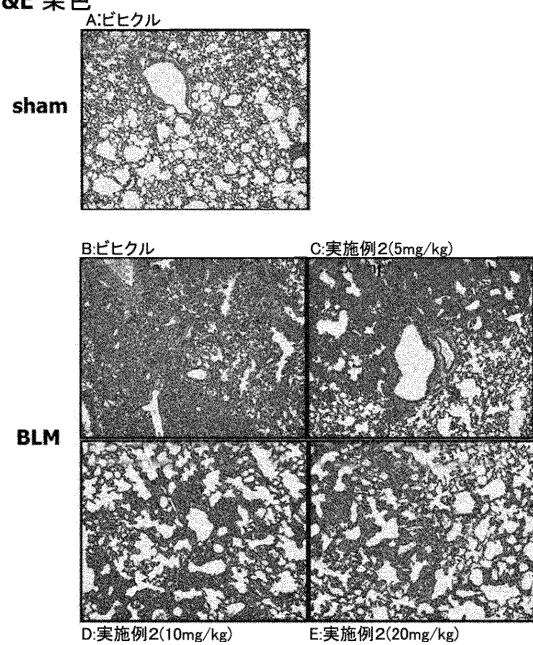


【図 16-a】



【図 16 - b】

H&E 染色



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
			A 6 1 P	13/08

(72)発明者 シーン, ユン ヨン

大韓民国 1 3 7-7 6 4 ソウル ソチョーグ バンポ 2 (i) -ドン レミアンファースティ
ジアパート 1 2 2-1 4 0 1

(72)発明者 チン, チェン ファ

大韓民国 1 2 0-7 5 0 ソウル ソデムング デヒョンードン イファ ウーマンズ ユニ
バーシティ ファーマシューティカル サイエンス ビルディング A # 2 0 0

(72)発明者 パク, チュルーヨン

大韓民国 1 2 2-9 1 9 ソウル ウンピョング 3 7 6-3 2 # 3 0 1 ウンアム-2 ド
ン

(72)発明者 スリース, ドマラパリィ

大韓民国 1 2 0-7 5 0 ソウル ソデムング デヒョンードン イファ ウーマンズ ユニ
バーシティ ファーマシューティカル サイエンス ビルディング A # 2 0 0

(72)発明者 ラオ, コタ スドハカー

大韓民国 1 2 0-7 5 0 ソウル ソデムング デヒョンードン イファ ウーマンズ ユニ
バーシティ ファーマシューティカル サイエンス ビルディング A # 2 0 0

(72)発明者 クリシュナイアー, マッデボイナ

大韓民国 1 2 0-7 5 0 ソウル ソデムング デヒョンードン イファ ウーマンズ ユニ
バーシティ ファーマシューティカル サイエンス ビルディング A # 2 0 0

(72)発明者 サブラーマンヤ, ヴラ バラ
大韓民国 120-140 ソウル ソデムン-グ シンチョン-ドン 1-8 グンファハウス
101

審査官 小川 由美

(56)参考文献 特表2007-533734 (JP, A)
特表2006-502237 (JP, A)
特表2005-527590 (JP, A)
特表2003-524010 (JP, A)
国際公開第2009/150547 (WO, A1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19, 912-916
Journal of Medicinal Chemistry, 2007年, 50(13), 3143-3147

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)