

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-160245

(P2017-160245A)

(43) 公開日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 207/16</b> (2006.01)	C07D 207/16	4C069
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02	4C086
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	
A61K 31/401 (2006.01)	A61K 31/401	

審査請求 有 請求項の数 14 O L (全 144 頁)

(21) 出願番号	特願2017-92396 (P2017-92396)	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成29年5月8日 (2017.5.8)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(62) 分割の表示	特願2015-513186 (P2015-513186) の分割	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
原出願日	平成25年5月23日 (2013.5.23)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	1209138.5	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成24年5月24日 (2012.5.24)	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100150810 弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血栓塞栓症の治療のための第X I a 因子阻害剤としての置換ピロリジン

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 血栓塞栓症の予防、及び/又は治療において有用である、第X I a 因子阻害剤の提供。

【解決手段】 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、及びその塩。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸。

## 【請求項 2】

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸の塩。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

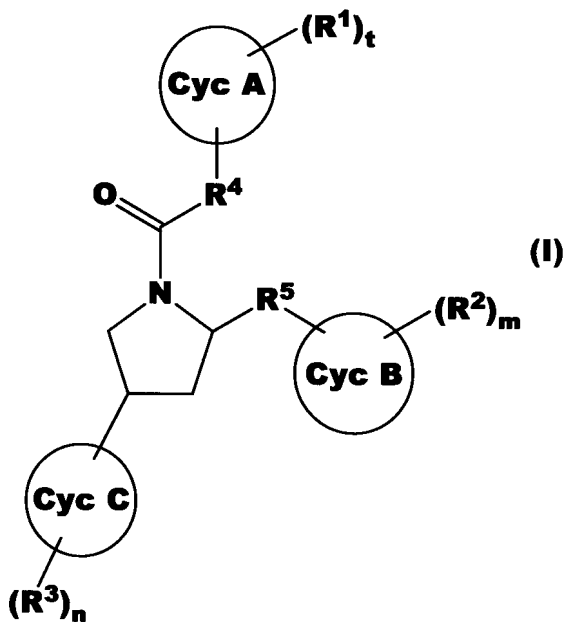
## 【0001】

本発明は、第XIa因子阻害剤として有用な一連のピロリジン誘導体に関する。

## 【0002】

すなわち、本発明は式(I)の化合物：

## 【化1】



20

30

(式中、全ての記号は以後記載のものと同じ意味を表す) または医薬上許容されるその塩、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ、血栓塞栓症疾患の治療および/または予防における化合物の使用および前記化合物の製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

40

血栓塞栓症は、疾病および死亡の重要な原因である。血栓塞栓症は、血栓が遊離し、血流により運ばれて別の部位で血管を塞栓したときに起こる。血栓塞栓性疾患としては、静脈血栓塞栓症、例えば深部静脈血栓症または肺塞栓、動脈血栓症、脳卒中および心筋梗塞が挙げられる。

## 【0004】

血栓塞栓症は抗凝固剤により治療され得る。一つのアプローチとして、第XIa因子(FXIa)の阻害が標的とされてきた。第XIa因子は、血液凝固制御に参与する血漿セリンプロテアーゼである。第XIa因子は、第XI因子の活性化体であり、該第XI因子は、第XIIa因子、トロンビンにより活性化される。また第XIa因子は自己触媒性でもある。FXIaは、「接触経路(contact pathway)」の一員であり、

50

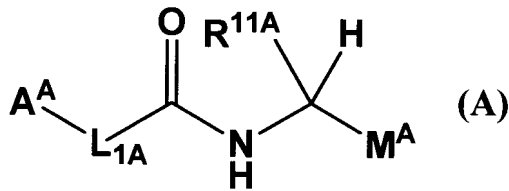
Arg - AlaおよびArg - Valペプチド結合を選択的に開裂させることによって第IX因子を活性化する。さらに、第IXa因子は第X因子を活性化する。この標的の安全性は、ヒトにおけるFXI欠損（血友病C）では出血性疾患が軽度であるという知見により裏付けられる。さらに、当該標的の有効性および副作用は、FXI欠損マウスによる血栓症および出血モデル、およびFXI中和抗体を投与したヒヒおよびウサギにより報告されている。これらの結果は、FXIa阻害剤は出血を伴わない強力な抗血栓作用を示すであろうことを示唆している。したがって、第IXa因子は、出血の副作用を伴わない、抗血栓治療に対する魅力的な標的である。

【0005】

特許文献1には、式(A)の化合物：

10

【化2】



20

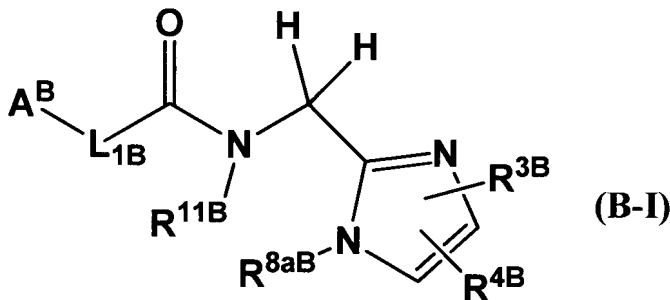
(式中、A<sup>A</sup>は、5から12員の複素環などを表し；L<sub>1A</sub>は、-CH=CH-などを表し；R<sup>11A</sup>はベンジルなどを表し；M<sup>A</sup>はイミダゾリルなどを表す。)

は、第IXa因子の選択的な阻害剤またはFXIaおよび血漿カリクレインの二重阻害剤として有用であることが記載されている。

【0006】

さらに、特許文献2には式(B-I)の化合物：

【化3】



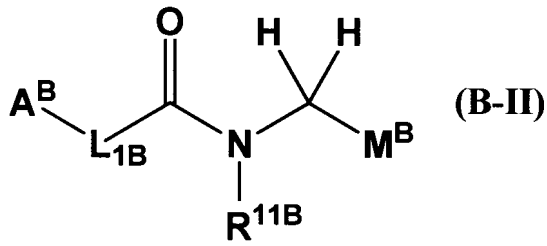
30

(式中、A<sup>B</sup>は、5から12員複素環などを表し；L<sub>1B</sub>は、-CH=CH-などを表し；R<sup>11B</sup>はベンジルなどを表し；R<sup>3B</sup>はフェニルなどを表し；R<sup>4B</sup>は塩素などを表し；R<sup>8aB</sup>は水素などを表す。)

40

または式(B-II)の化合物：

【化 4】



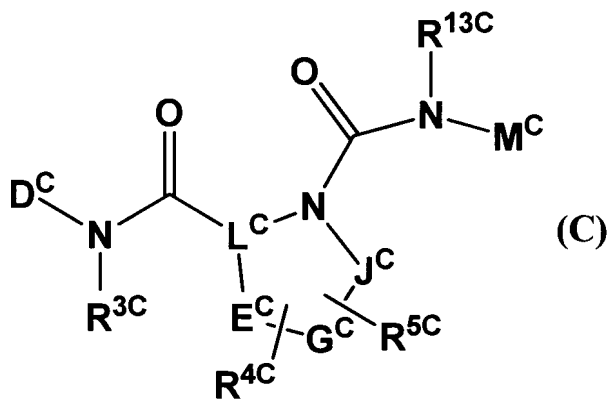
10

(式中、 $M^B$ はピリジルなどを表し；その他の記号は前記のものと同じ意味を有する。)  
は、第 X I a 因子および / または血漿カリクレインを阻害することが記載されている。

【 0 0 0 7】

さらに、特許文献 3 には、式 ( C ) の化合物：

【化 5】



20

(式中、 $D^C$ は、C 1 0 のシクロアルキルまたは 1 0 員のヘテロシクロアルキルなどを表し； $-L^C-E^C-G^C-J^C-$ は、 $-C-C-C-C$ などを表し； $R^{3C}$ は、水素などを表し； $R^{4C}$ は、単環または二環式ヘテロアリールなどを表し； $R^{5C}$ は水素などを表し； $R^{13C}$ は水素などを表し、 $M^C$ はフェニルなどを表す。)

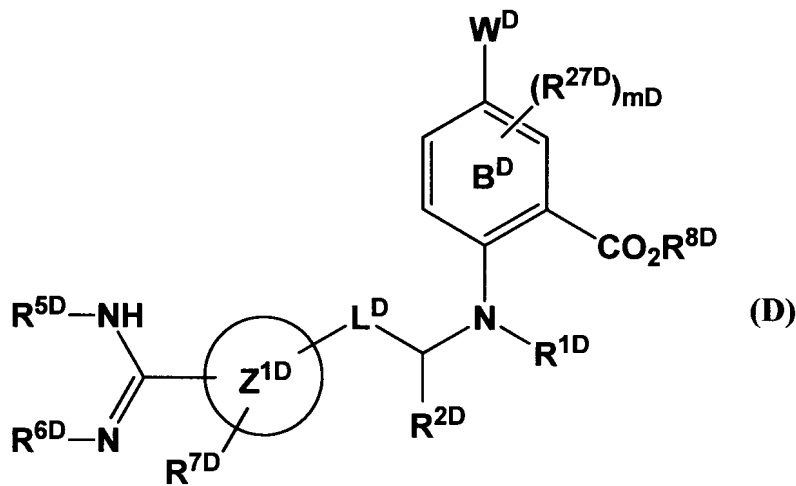
が第 X a 因子の阻害剤として有用であることが記載されている。

【 0 0 0 8】

さらに、特許文献 4 には、式 ( D ) の化合物：

30

## 【化6】



10

(式中、環  $B^D$  は、フェニルなどを表し；  $W^D$  は、  $-NH_2$  などを表し；  $Z^{1D}$  は、5 から 7 員の単環などを表し；  $L^D$  は、  $-NH-CO-$  などを表し；  $R^{1D}$  および  $R^{2D}$  は、独立して (i) 水素または (ii) 一緒になって 5 から 7 員の飽和複素環を形成し、などを表し、  
 $R^{5D}$  および  $R^{6D}$  は、独立して水素などを表し；  $R^{7D}$  は、  $-COOH$  などを表し；  $R^{8D}$  は水素などを表し、  
 $(R^{27D})_{mD}$  は、  $-COOH$  などを表す。)

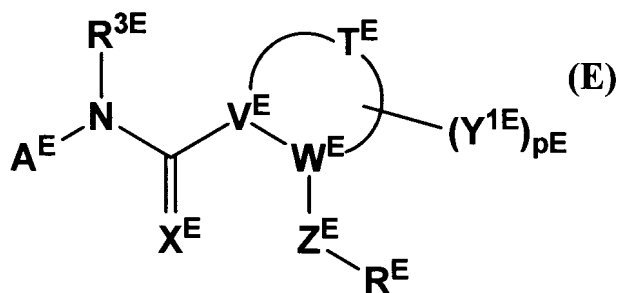
20

が第 VII a 因子、第 IX a 因子、第 XI a 因子、トリプターゼおよびウロキナーゼの阻害剤として有用であることが記載されている。

## 【0009】

さらに、特許文献 5 には式 (E) の化合物：

## 【化7】



30

(式中、  $A^E$  は、カルボキシル基で置換されたアリールなどを表し；  $R^{3E}$  は、水素などを表し；  $X^E$  は、酸素などを表し；  $V^E$  は、窒素などを表し、  
 $W^E$  は炭素などを表し；  $Z^E$  は、  $-CO-$  などを表し、  
 $R^E$  は、  $-C(=NH)NH_2$  で置換されたアリールなどを表し；  
 $T^E$  は、  $C_{2-6}$  アルキレンなどを表し；  $(Y^{1E})_{pE}$  は、  $-SO_2-Me$  で置換された複素環を表す。)

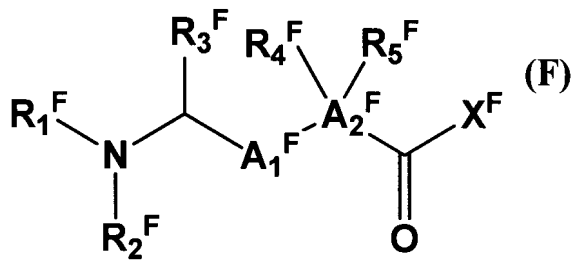
40

が抗ウイルス剤として有用であることが記載されているが、式 (E) で示される化合物が第 XI a 因子阻害活性を有することは報告されていない。

## 【0010】

さらに、特許文献 6 には式 (F) の化合物：

## 【化 8】



10

(式中、環  $X^F$  は、N を含む環などを表し； $A_1^F$  は、結合手などを表し； $A_2^F$  はアリールなどを表し； $R_1^F$ 、 $R_2^F$ 、 $R_3^F$ 、 $R_4^F$  および  $R_5^F$  は、それぞれ独立して水素などを表す。) がアポトースプロテイン阻害剤として有用であることが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2007070826号

【特許文献2】国際公開第2008076805号

【特許文献3】国際公開第2007131982号

【特許文献4】国際公開第2002037937号

【特許文献5】国際公開第2008064218号

【特許文献6】国際公開第2009152824号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

血栓塞栓性疾患の治療において、より効果的であり得る新規の化合物を見出すことが所望されている。有利な化合物は、望ましくは、第 XI a 因子に対する良好な阻害活性および選択性を有する。

20

30

【課題を解決するための手段】

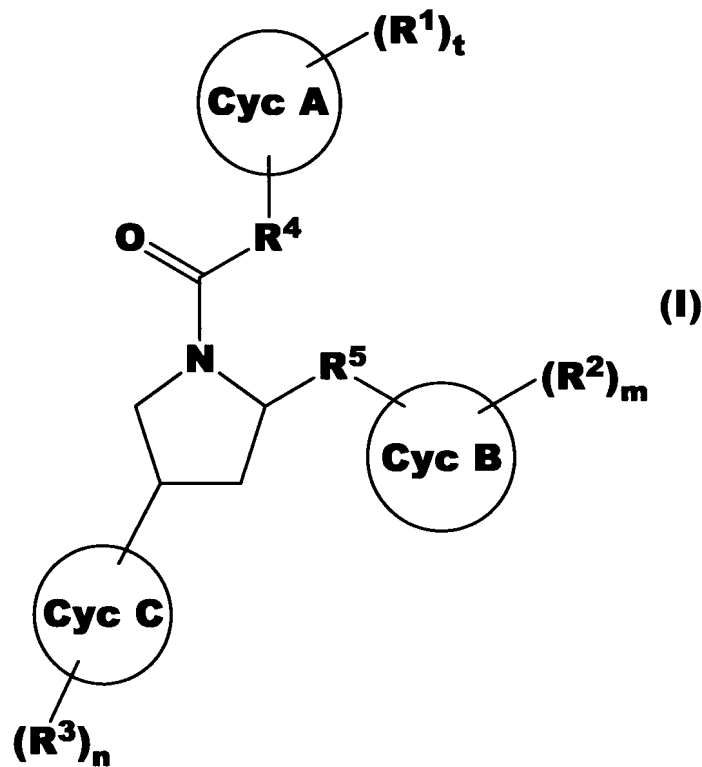
【0013】

発明者らは、血栓塞栓性疾患に対する治療剤となり得る化合物を見出すために広範な研究を行ってきた。その結果、第 XI a 因子に対する良好な阻害活性および選択性を有する、式 (I) により表される化合物、それらの塩、それらの N - オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ (本明細書中で以後、本発明化合物と省略され得る。) により目的が達成されることを見出し、本発明を完成した。

【0014】

(1) 式 (I) :

【化 9】



10

20

30

40

50

[式中、Cyc AはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

Cyc BはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

Cyc CはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

それぞれのR<sup>1</sup>は同じでも異なってもよく、(1) C6 - C10アリアル、(2) 5から10員のヘテロアリアル、(3) C1 - 4アルキル、C1 - 4アルコキシ、- C1 - 4アルキレン - C1 - 4アルコキシ、CN、- COOH、- COO - C1 - 4アルキル、- CO - NH<sub>2</sub>、- OCONH<sub>2</sub>、- OCONH - C1 - 4アルキル、- CONH - C1 - 4アルキル、- NHCOO - C1 - 4アルキルおよび - NHCO - C1 - 4アルキルから選択される1から5個の基で置換されたC6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアル、(4) - C(=NH)NH<sub>2</sub>、(5) - NH - C(=NH)NH<sub>2</sub>、(6) C1 - 4アルキル、(7) C2 - 4アルケニル、(8) C2 - 4アルキニル、(9) - C1 - 4アルキレン - NH<sub>2</sub>、(10) C1 - 4アルコキシ、(11) CN、(12) - CO - C1 - 4アルキル、(13) ハロゲンまたは(14) - R<sup>10</sup> - (=NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>を表し；

R<sup>10</sup>は(1) 結合手または(2) NHを表し；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ独立して(1) 水素、(2) OH、(3) C1 - 4アルキル、(4) C2 - 4アルケニル、(5) C2 - 4アルキニル、(6) C1 - 4アルコキシ、(7) - C1 - 4アルキレン - C1 - 4アルコキシ、(8) - CO - C1 - 4アルキル、(9) - COO - C1 - 4アルキル、(10) - OCO - C1 - 4アルキル、(11) - CO - R<sup>14</sup>、(12) - COO - R<sup>15</sup>または(13) - OCO - R<sup>16</sup>を表し、ただしR<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はすべて同時に水素を表さず；

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立してC1 - 4アルキル、C2 - 4アルケニルまたは

C 2 - 4 アルキニルを表し、これらは C 1 - 4 アルキル、C 2 - 4 アルケニル、C 2 - 4 アルキニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、OH、-COO-C 1 - 4 アルキル、COOH、オキソ、C 1 - 4 アルコキシ、C 6 - C 10 アリール、5 から 10 員のヘテロアリールおよび NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>から選択される 1 から 5 個の基で置換されており；

R<sup>17</sup>および R<sup>18</sup>はそれぞれ独立して (1) 水素、(2) C 1 - 4 アルキル、(3) C 2 - 4 アルケニルまたは (4) C 2 - 4 アルキニルを表し；

t は 0 から 6 の整数を表し；

それぞれの R<sup>2</sup> は同じでも異なってもよく、(1) -COOH、(2) -COO-C 1 - 4 アルキル、(3) -COO-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(4) -NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C 1 - 4 アルキル、(6) -NH-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(7) -NHCO-C 1 - 4 アルキル、(8) -NHCO-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(9) -NHCOO-C 1 - 4 アルキル、(10) -NHCOO-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(11) -CONH<sub>2</sub>、(12) -CONH-C 1 - 4 アルキル、(13) -CONH-C 2 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(14) ハロゲン、(15) -SO<sub>2</sub>-C 1 - 4 アルキル、(16) オキソ、(17) C 1 - 4 アルコキシ、(18) -CO-C 1 - 4 アルキル、(19) -CO-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシまたは (20) C 1 - 4 アルキル、C 2 - 4 アルケニル、C 2 - 4 アルキニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、OH、-COO-C 1 - 4 アルキル、COOH、オキソ、C 1 - 4 アルコキシ、C 6 - C 10 アリール、5 から 10 員のヘテロアリールおよび NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>から選択される 1 から 5 個の基で置換された -COO-C 1 - 4 アルキルを表し；

R<sup>19</sup>および R<sup>20</sup>はそれぞれ独立して (1) 水素、(2) C 1 - 4 アルキル、(3) C 2 - 4 アルケニルまたは (4) C 2 - 4 アルキニルを表し；

m は 0 から 6 の整数を表し；

それぞれの R<sup>3</sup> は同じでも異なってもよく、(1) -COO-C 1 - 4 アルキル、(2) オキソ、(3) -CO-C 1 - 4 アルキル、(4) -CO-NH<sub>2</sub>、(5) -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>または (6) -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>を表し；

n は 0 から 6 の整数を表し；

R<sup>6</sup>は (1) 結合手または (2) NH を表し；

R<sup>7</sup>は (1) C 1 - 4 アルキル、(2) CycD または (3) 1 から 5 個の R<sup>8</sup>で置換された C 1 - 4 アルキルまたは CycD を表し；

CycD は C 3 - C 8 シクロアルキル、5 から 10 員のヘテロシクロアルキル、C 6 - C 10 アリールまたは 5 から 10 員のヘテロアリールを表し；

それぞれの R<sup>8</sup> は同じでも異なってもよく、(1) -COOH、(2) -COO-C 1 - 4 アルキル、(3) -COO-C 1 - 4 アルキレン-C 1 - 4 アルコキシ、(4) -NH<sub>2</sub>、(5) -NH-C 1 - 4 アルキル、(6) -NHCO-C 1 - 4 アルキル、(8) -CONH<sub>2</sub>、(12) -CONH-C 1 - 4 アルキル (13) OH または (14) ハロゲンを表し；

R<sup>4</sup>は (1) 結合手、(2) C 1 - 4 アルキレン、(3) C 2 - 4 アルケニレンまたは (4) C 2 - 4 アルキニレンを表し；

R<sup>5</sup>は (1) -CONH-、(2) CycE または (3) 1 から 5 個の R<sup>9</sup>で置換された CycE を表し；

CycE は C 3 - C 8 シクロアルキル、5 から 10 員のヘテロシクロアルキル、C 6 - C 10 アリールまたは 5 から 10 員のヘテロアリールを表し；

それぞれの R<sup>9</sup> は同じでも異なってもよく、C 1 - 4 アルキルまたはハロゲンを表す。]

で示される化合物、その塩、その N - オキシド、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【0015】

(2) 式 (I) で示される化合物が、式 (I - A)：

10

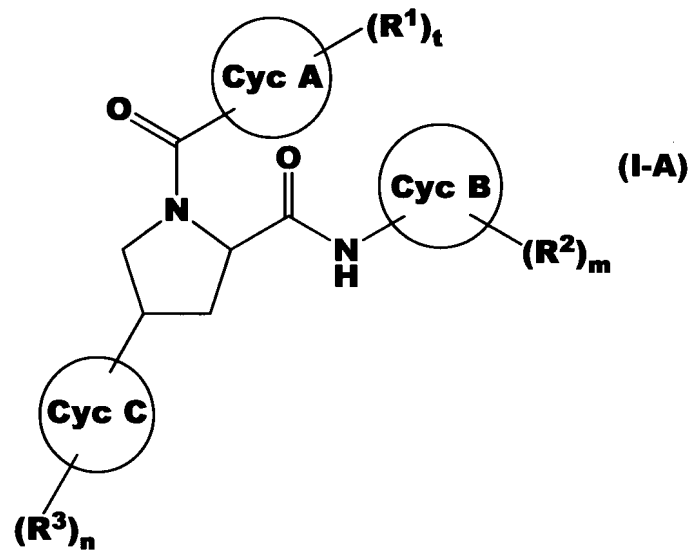
20

30

40

50

【化 1 0】



10

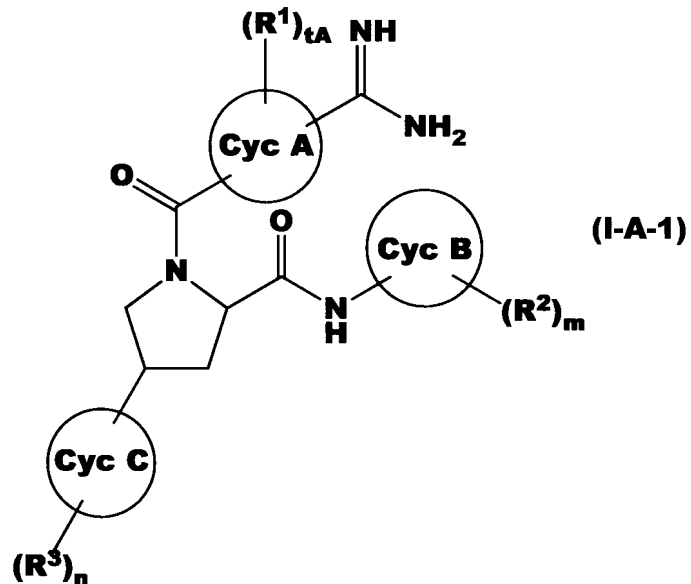
[ 式中、すべての記号は前記と同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、( 1 ) に記載の化合物。

20

【 0 0 1 6】

( 3 ) 式 ( I - A ) で示される化合物が、式 ( I - A - 1 ) :

【化 1 1】



30

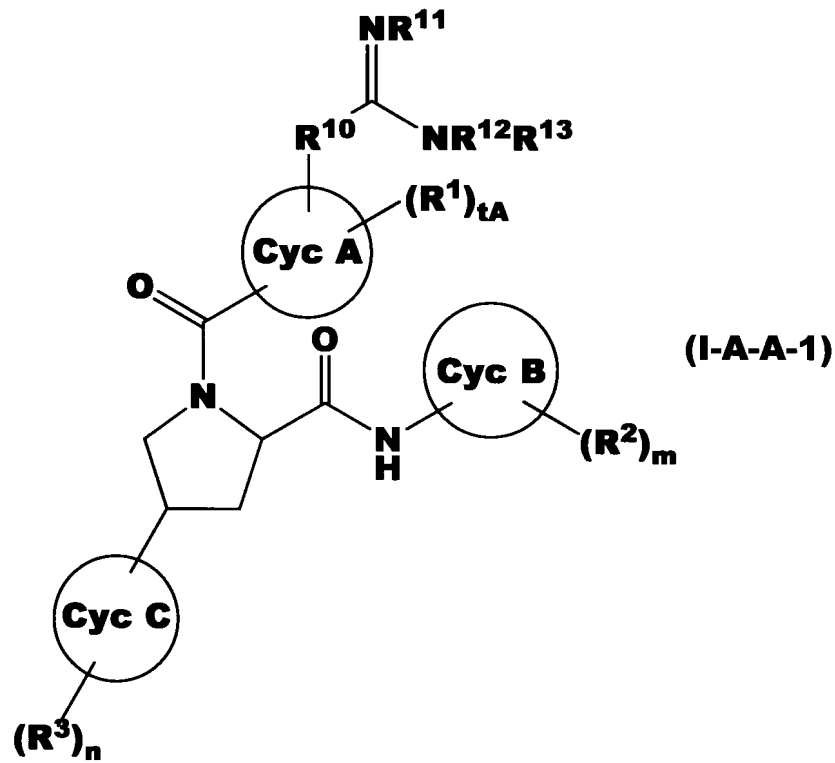
40

[ 式中、t A は 0 から 5 の整数を表し ;  
 その他の記号は前記と同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、( 2 ) に記載の化合物。

【 0 0 1 7】

( 4 ) 式 ( I - A ) で示される化合物が、式 ( I - A - A - 1 ) :

【化 1 2】



10

20

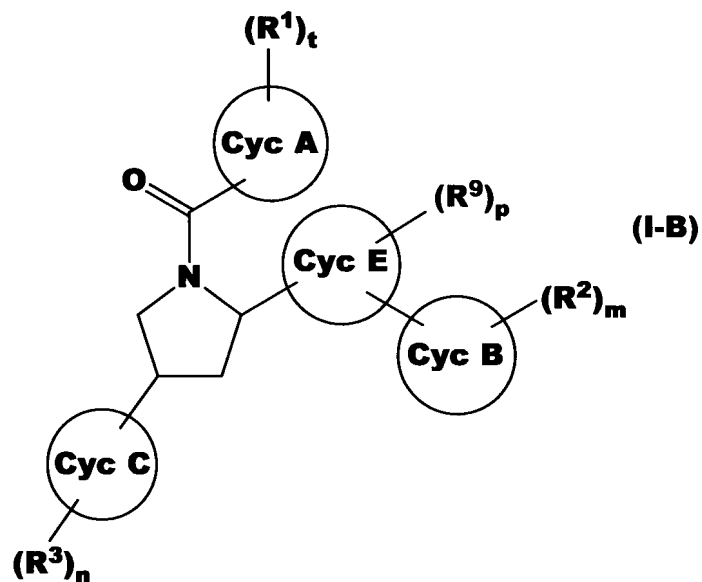
[ 式中、すべて記号は前記と同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、( 2 ) に記載の化合物。

【 0 0 1 8 】

( 5 ) 式 ( I ) で示される化合物が、式 ( I B ) :

【化 1 3】

30



40

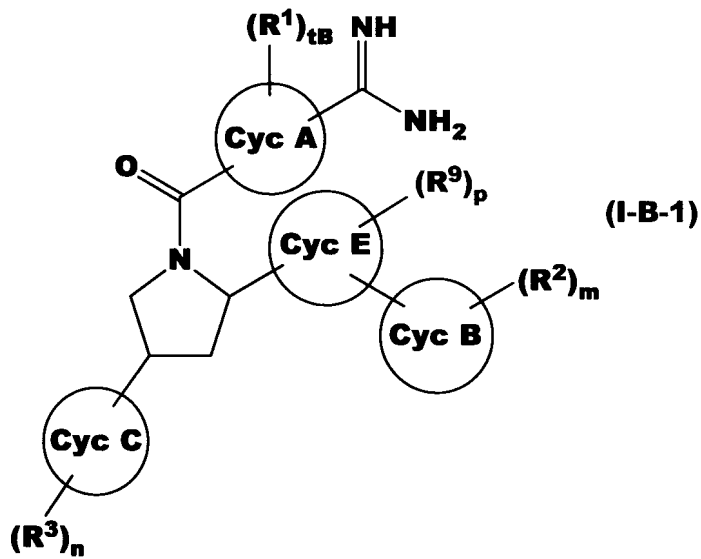
[ 式中、p は 0 から 5 の整数を表し ;

50

その他の記号は前記と同じ意味を有する。]  
 で示される化合物である、(1)に記載の化合物。

【0019】

(6)式(I-B)で示される化合物が、式(I-B-1) :  
 【化14】



10

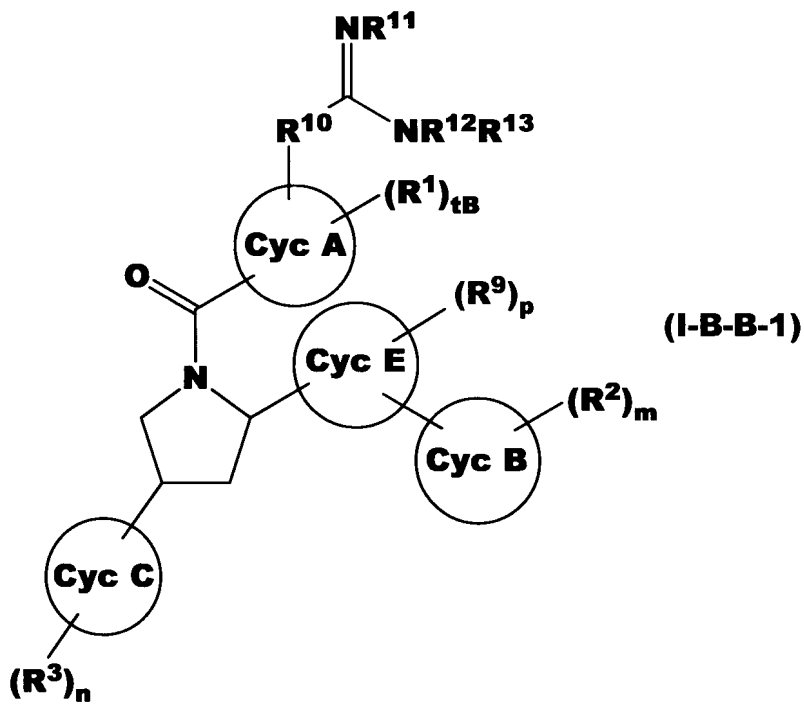
20

[式中、t Bは0から5の整数を表し ;  
 その他の記号は前記と同じ意味を有する。]  
 で示される化合物である、(5)に記載の化合物。

【0020】

(7)式(I-B)で示される化合物が、式(I-B-B-1) :

【化 1 5】



10

20

[ 式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。 ] で示される化合物である、( 5 ) に記載の化合物。

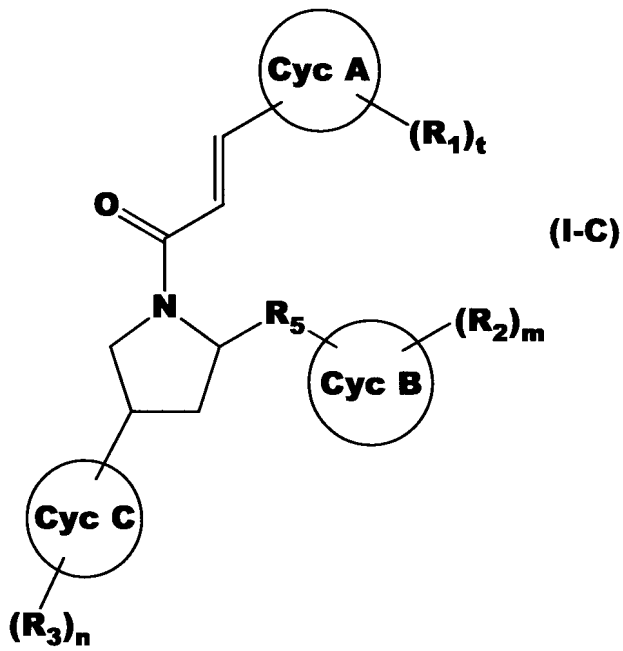
【 0 0 2 1 】

( 8 ) Cyc E がイミダゾリルである、( 5 ) から ( 7 ) のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 2 2 】

( 9 ) 式 ( I ) で示される化合物が、式 ( I - C ) :

【化 1 6】



10

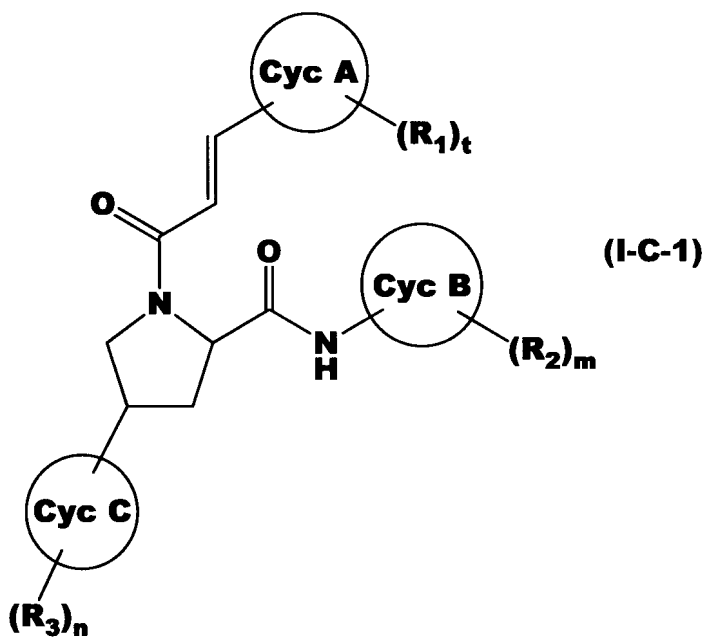
20

[ 式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。 ] で示される化合物である、( 1 ) に記載の化合物。

【 0 0 2 3】

( 1 0 ) 式 ( I - C ) で示される化合物が、式 ( I - C - 1 ) :

【化 1 7】



30

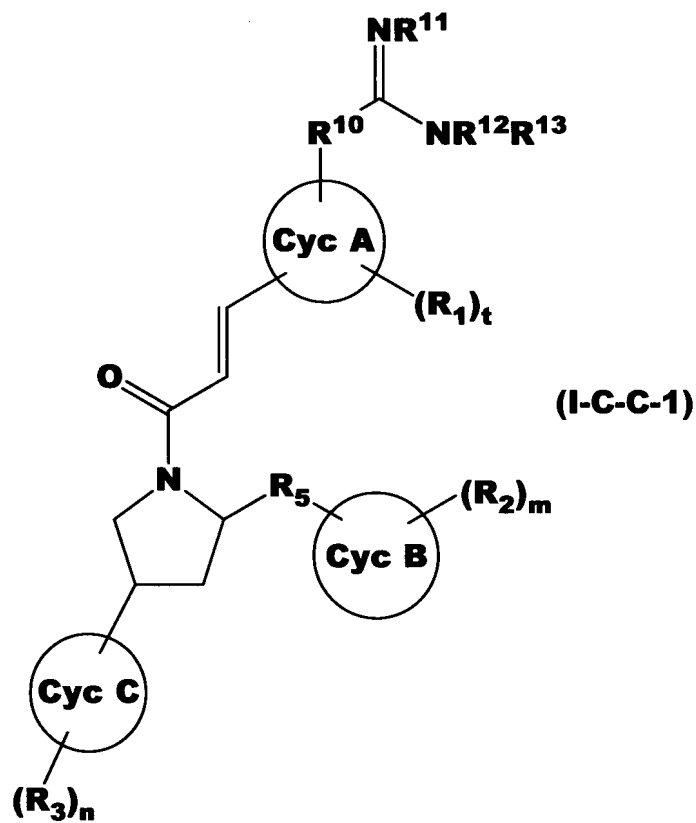
40

[ 式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。 ]  
で示される化合物である、( 9 ) に記載の化合物。

【 0 0 2 4】

50

(11) 式 (I-C) で示される化合物が、式 (I-C-C-1) :  
【化18】



10

20

30

40

[ 式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。 ]  
で示される化合物である、(9)に記載の化合物。

【0025】

(12) Cyc A が C3 - C6 シクロアルキル、C6 - C10 アリールまたは5から6員のヘテロシクロアルキルである、(1)から(11)のいずれかに記載の化合物。

【0026】

(13) Cyc A がシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニルまたはピペラジニルである、(1)から(12)のいずれかに記載の化合物。

【0027】

(14) Cyc B が C6 - C10 アリールまたは5から6員のヘテロアリールである、(1)から(13)のいずれかに記載の化合物。

【0028】

(15) Cyc B がフェニルまたはピリジルである、(1)から(14)のいずれかに記載の化合物。

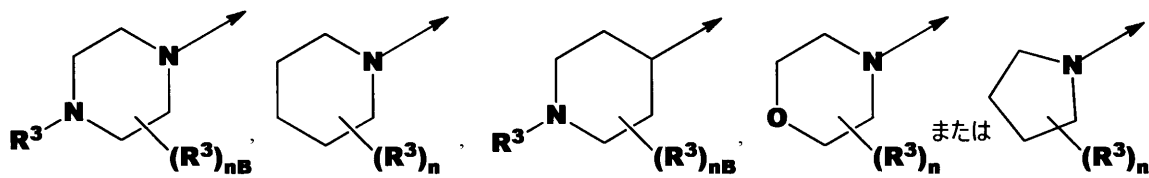
【0029】

(16) Cyc C がピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルフォリニルである、(1)から(15)のいずれかに記載の化合物。

【0030】

(17) -Cyc C - (R<sup>3</sup>)<sub>n</sub> が、

## 【化 19】



[ 式中、n B は 0 から 5 の 整数 を 表 し ；

矢 印 は 結 合 位 置 を 表 し ；

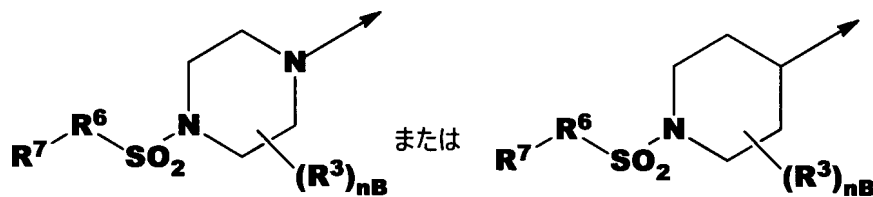
そ の 他 の 記 号 は 前 記 と 同 じ 意 味 を 表 す 。 ]

で ある 、 ( 1 ) から ( 1 6 ) の い ず れ か に 記 載 の 化 合 物 。

## 【 0 0 3 1 】

( 1 8 ) - C y c C - ( R <sup>3</sup> ) <sub>n</sub> が、

## 【 化 2 0 】



[ 式 中 、 矢 印 は 結 合 位 置 を 表 し ； そ の 他 の 記 号 は 前 記 と 同 じ 意 味 を 表 す 。 ]

で ある 、 ( 1 7 ) 記 載 の 化 合 物 。

## 【 0 0 3 2 】

( 1 9 ) ( 1 ) 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 1 - カ ル バ ム イ ミ ド イ ル - 4 - ピ ペ リ ジ ニ ル ) カ ル ボ ニ ル ] - 4 - [ 4 - ( メ チ ル ス ル ホ ニ ル ) - 1 - ピ ペ ラ ジ ニ ル ] - 2 -

ピ ロ リ ジ ニ ル } カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ ] 安 息 香 酸 、  
( 2 ) 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カ ル バ ム イ ミ ド イ ル ベ ン ゾ イ ル ) - 4 - [ 4 - ( メ チ ル ス ル ホ ニ ル ) - 1 - ピ ペ ラ ジ ニ ル ] - 2 - ピ ロ リ ジ ニ ル } カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ ] 安 息 香 酸 、

( 3 ) 4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - ク ロ ロ - 2 - ( 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル ) フェ ニ ル ] - 2 - プ ロ ペ ノ イ ル } - 4 - ( 4 - モ ル ホ リ ニ ル ) - 2 - ピ ロ リ ジ ニ ル ] カ ル ボ ニ ル } ア ミ ノ ) 安 息 香 酸 、

( 4 ) ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - ク ロ ロ - 2 - ( 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル ) フェ ニ ル ] - 2 - プ ロ ペ ノ イ ル } - N - フェ ニ ル - 4 - [ 4 - ( フェ ニ ル ス ル ホ ニ ル ) - 1 - ピ ペ ラ ジ ニ ル ] - 2 - ピ ロ リ ジ ン カ ル ボ キ サ ミ ド 、

( 5 ) ( 2 S , 4 S ) - N - ( 1 H - ベ ン ゾ ト リ ア ザ ー ル - 6 - イ ル ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - ク ロ ロ - 2 - ( 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル ) フェ ニ ル ] - 2 - プ ロ ペ ノ イ ル } - 4 - ( 4 - モ ル ホ リ ニ ル ) - 2 - ピ ロ リ ジ ン カ ル ボ キ サ ミ ド 、

( 6 ) 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ ト ラ ン ス - 4 - ( ア ミ ノ メ チ ル ) シ ク ロ ヘ キ シ ル ] カ ル ボ ニ ル } - 4 - [ 4 - ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ス ル ホ ニ ル ) - 1 - ピ ペ ラ ジ ニ ル ] - 2 - ピ ロ リ ジ ニ ル } カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ ] 安 息 香 酸 、

( 7 ) ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - ク ロ ロ - 2 - ( 1 H - テ ト ラ ザ ー ル - 1 - イ ル ) フェ ニ ル ] - 2 - プ ロ ペ ノ イ ル } - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - メ チ ル - 4 - ス ル フ ァ モ イ ル - 1 - ピ ペ ラ ジ ニ ル ] - N - フェ ニ ル - 2 - ピ ロ リ ジ ン カ ル ボ キ サ ミ ド 、

( 8 ) メ チ ル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 1 - カ ル バ ム イ ミ ド イ ル - 4 -

10

20

30

40

50

ピペリジニル)カルボニル] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、  
 (9)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(10)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミダミドベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(11)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - ({トランス - 4 - [(1S) - 1 - アミノエチル]シクロヘキシル}カルボニル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(12)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - [(4 - カルバムイミドイル - 1 - ピペラジニル)カルボニル] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(13) 4 - [( {(2S, 4R) - 1 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)カルボニル] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸、

(14)メチル [ 4 - (4 - クロロ - 2 - {(2S, 4R) - 1 - {(2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル] - 2 - プロペノイル} - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(15)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - {[ 4 - (アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル} - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(16)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [(1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル)カルボニル] - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(17)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - [(1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル)カルボニル] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(18)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(19)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

(20)メチル [ 4 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [(1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル)カルボニル] - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ピロリジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート および

(21) 4 - [( {(2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸

からなる群から選択される、(1)、(2)、(3)、(5)、(6)または(9)のいずれかに記載の化合物。

【0033】

10

20

30

40

50

(20)(1)から(19)のいずれかに記載の化合物、それらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有してなる、医薬組成物。

【0034】

(21)第XIa因子阻害剤である、(20)に記載の医薬組成物。

【0035】

(22)血栓塞栓性疾患の治療または予防剤である、(21)に記載の医薬組成物。

【0036】

(23)血栓塞栓性疾患の治療または予防のための、(1)から(19)のいずれかに記載の化合物。

【0037】

(24)前記血栓塞栓性疾患が、動脈性心血管血栓塞栓性障害、静脈性心血管血栓塞栓性障害、動脈性脳血管血栓塞栓性障害、静脈性脳血管血栓塞栓性障害および心室または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群から選択される(23)に記載の使用のための化合物。

【0038】

(25)前記血栓塞栓性疾患が、播種性血管内凝固障害(DIC)、敗血症、狭心症、不安定狭心症、急性冠症候群、冠動脈疾患、心筋梗塞、心房細動、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性脳卒中、アテローム血栓症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓、心原性塞栓症、腎塞栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肝塞栓症、腸間膜動脈および/または静脈塞栓症、網膜静脈および/または動脈閉塞、全身性塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、冠動脈バイパス移植術に起因する血栓症、医療移植片、装置または、血栓症を促進する人工物表面に血液が曝露される処置に起因する血栓症から選択される、(24)に記載の使用のための化合物。

【0039】

(26)血栓塞栓性疾患に罹患しているかまたは罹患し易い患者の治療方法であって、前記治療方法が、治療有効量の(1)から(19)のいずれかに記載の化合物、それらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを含む、治療方法。

【0040】

(27)血栓塞栓性疾患を治療または予防剤の製造のための、(1)から(19)のいずれかに記載の化合物の使用。

【0041】

(28)前記血栓塞栓性疾患が、動脈性心血管血栓塞栓性障害、静脈性心血管血栓塞栓性障害、動脈性脳血管血栓塞栓性障害、静脈性脳血管血栓塞栓性障害および心室または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群から選択される、(26)または(27)記載の方法または使用。

【0042】

(29)前記血栓塞栓性疾患が、播種性血管内凝固障害(DIC)、敗血症、狭心症、不安定狭心症、急性冠症候群、冠動脈疾患、心筋梗塞、心房細動、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性脳卒中、アテローム血栓症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓、心原性塞栓症、腎塞栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肝塞栓症、腸間膜動脈および/または静脈塞栓症、網膜静脈および/または動脈閉塞、全身性塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、冠動脈バイパス移植術に起因する血栓症、医療移植片、装置または、血栓症を促進する人工物表面に血液が曝露される処置に起因する血栓症から選択される、(28)に記載の方法または使用。

【発明を実施するための形態】

【0043】

(定義)

10

20

30

40

50

本明細書において、C 1 - 4 アルキル基または部は、1 から 4 の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基または部を表す。C 1 - 4 アルキル基および部の例には、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチルおよび t - ブチルが含まれる。疑義を避けるために、1 つの基に 2 つのアルキル部が存在する場合、該アルキル部は同じでも異なってもよい。

【0044】

本明細書において、C 1 - 4 アルコキシ基または部は、1 から 4 の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基または部を表す。C 1 - 4 アルコキシ基および部の例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、sec - ブトキシおよび t - ブトキシが含まれる。疑義を避けるために、1 つの基に 2

10

【0045】

本明細書において、C 2 - 4 アルケニルには、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびそれらの異性体が含まれる。

【0046】

本明細書において、C 2 - 4 アルキニルには、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびそれらの異性体が含まれる。

【0047】

本明細書において、C 1 - 4 アルキレンには、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレンおよびイソブチレンのような直鎖または分枝鎖のアルキレンが含まれる。

20

【0048】

本明細書において、C 2 - 4 アルケニレンには、ビニレン、プロペニレン、1 - または 2 - ブテニレン、およびブタジエニレンのような直鎖または分枝鎖のアルケニレンが含まれる。

【0049】

本明細書において、C 2 - 4 アルキニレンには、エチニレン、1 - または 2 - プロピニレンおよび 1 - または 2 - ブチニレンのような直鎖または分枝鎖のアルキニレンが含まれる。

【0050】

本明細書において、ハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれ、好ましくは、フッ素、塩素または臭素である。

30

【0051】

Cyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc D および Cyc E は、それぞれ独立して、C 3 - 8 シクロアルキル、5 - 10 員のヘテロシクロアルキル、C 6 - C 10 アリールまたは 5 - 10 員のヘテロアリールを表す。

【0052】

「C 3 - C 8 シクロアルキル」とは、C 3 - C 8 の環状の炭化水素を表す。C 3 - C 8 シクロアルキルの例には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエンなどが含まれる。さらに、「C 3 - C 8 シクロアルキル」には「C 3 - C 6 シクロアルキル」も含まれる。「C 3 - C 6 シクロアルキル」とは C 3 - C 6 環状炭化水素を指す。C 3 - C 6 シクロアルキルの例には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンなどが含まれる。

40

【0053】

「5 から 10 員ヘテロシクロアルキル」は、「ヘテロ原子として 1 から 4 個の窒素原子、1 または 2 個の酸素原子および / または 1 または 2 個の硫黄原子を有する、5 から 10

50

員単環または二環式非芳香族複素環」を指す。5 から 10 員ヘテロシクロアルキルの例には、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ペルヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ペルヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロキセピン、テトラヒドロキセピン、ペルヒドロキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ペルヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ペルヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ペルヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ペルヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ペルヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ペルヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ペルヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ペルヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ペルヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、1, 4 - ジオキサラン、ジチオラン、ジチアジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサラン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアジン、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ b ] ピラジン、5 H - シクロペンタ [ b ] ピラジン、2, 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] オキサジン環などが含まれる。さらに、「5 から 10 員のヘテロシクロアルキル」には「5 から 6 員のヘテロシクロアルキル」が含まれる。「5 から 6 員のヘテロシクロアルキル」は、「ヘテロ原子として 1 から 3 個の窒素原子、1 または 2 個の酸素原子および / または 1 または 2 個の硫黄原子を有する、5 から 6 員単環非芳香族複素環」を指す。5 から 6 員のヘテロシクロアルキルの例には、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ペルヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロ

10

20

30

40

50

イソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、1,4-ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環などが含まれる。

【0054】

「C6 - C10アリアル」は、「C6 - C10単環または二環式芳香族炭素環」を指す。C6 - C10アリアルの場合には、ベンゼン、アズレン、ナフタレン環などが含まれる。したがって、C6 - C10アリアルには、例えば、フェニルなどが含まれる。

10

【0055】

「5から10員ヘテロアリアル」は、「ヘテロ原子として1から4個の窒素原子、1または2個の酸素原子および/または1または2個の硫黄原子を有する、5から10員単環または二環式芳香族複素環」を指す。5から10員ヘテロアリアルの場合には、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、イソオキサゾロ[4,5-d]ピリダジン環などが含まれる。さらに、「5 - 10員のヘテロアリアル」には、「5 - 6員のヘテロアリアル」が含まれる。「5 - 6員のヘテロアリアル」は、「ヘテロ原子として1から3個の窒素原子、1または2個の酸素原子および/または1または2個の硫黄原子を有する、5から6員単環芳香族複素環」を指す。5 - 6員のヘテロアリアルの場合には、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環などが含まれる。

20

30

【0056】

CycDは、1から5個のR<sup>8</sup>で置換されていてもよい、C3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C5 - C10アリアルまたは5 - 10員のヘテロアリアルを表す。

【0057】

CycEは、1から5個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよい、C3 - C8シクロアルキル、5 - 10員のヘテロシクロアルキル、C5 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表す。

【0058】

CyDまたはCycEにおける置換されていてもよい「C3 - C8シクロアルキル」は、前記の「C3 - C8シクロアルキル」の例のいずれかから選択され得る。

40

【0059】

CycDまたはCycEにおける置換されていてもよい「5 - 10員のヘテロシクロアルキル」は、前記の「5 - 10員のヘテロシクロアルキル」の例のいずれかから選択され得る。

【0060】

CycDまたはCycEにおける置換されていてもよい「C6 - C10アリアル」は、前記の「C6 - C10アリアル」の例のいずれかから選択され得る。

【0061】

CycDまたはCycEにおける置換されていてもよい「5 - 10員のヘテロアリアル

50

」は、前記の「5 - 10員のヘテロアリール」の例のいずれかから選択され得る。

【0062】

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、C1 - 4アルキル、C1 - 4アルコキシ、- C1 - 4アルキレン - C1 - 4アルコキシ、CN、- COOH、- COO - C1 - 4アルキル、- CO - NH<sub>2</sub>、- OCONH<sub>2</sub>、- OCONH - C1 - 4アルキル、- CONH - C1 - 4アルキル、- NHCOO - C1 - 4アルキルおよび - NHCO - C1 - 4アルキルから選ばれる1から5個の基で置換されていてもよい、C6 - C10アリールまたは5 - 10員のヘテロアリールを表す。

【0063】

R<sup>1</sup>における置換されていてもよい「C6 - C10アリール」は、前記の「C6 - C10アリール」の例のいずれかから選択され得る。

10

【0064】

R<sup>1</sup>における置換されていてもよい「5 - 10員のヘテロアリール」は、前記の「5 - 10員のヘテロアリール」の例のいずれかから選択され得る。

【0065】

Cyc Aは、好ましくは、シクロヘキシル、フェニル、ピペジリジル、ピペラジニルまたはインドリルであり、より好ましくは、フェニル、シクロヘキシル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり、さらに好ましくは、フェニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルである。

【0066】

Cyc Bは、好ましくは、C6 - C10アリールまたは5から10員のヘテロアリールであり、より好ましくはフェニルまたはピリジルである。

20

【0067】

Cyc Cは、好ましくは5 - 10員のヘテロシクロアルキルであり、より好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルフォリニルであり、さらに好ましくはピペリジニルまたはピペラジニルである。

【0068】

Cyc Dは、好ましくはC3 - 8のシクロアルキルまたはC6 - C10アリールであり、より好ましくは、シクロプロピルまたはフェニルであって、これらは前記のとおり置換されていてもよい。

30

【0069】

Cyc Eは、好ましくは5 - 10員のヘテロアリールであり、より好ましくは前記のとおり置換されていてもよいイミダゾリルである。

【0070】

それぞれのR<sup>1</sup>は、好ましくは、独立して前記のとおり置換されていてもよい5から10員のヘテロアリール、- C(=NH)NH<sub>2</sub>、- NH - C(=NH)NH<sub>2</sub>、C1 - 4アルキル、- C1 - 4アルキレン - NH<sub>2</sub>またはハロゲンであり、より好ましくは、テトラゾリル、- C(=NH)NH<sub>2</sub>、- NH - C(=NH)NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、メチル、塩素またはフッ素である。

【0071】

tは、好ましくは0から2の整数であり、より好ましくは1または2の整数である。

40

【0072】

t Aは、好ましくは0または1の整数であり、より好ましくは0である。

【0073】

t Bは、好ましくは0または1の整数であり、より好ましくは0である。

【0074】

それぞれのR<sup>2</sup>は、好ましくは、独立して(1) - COOH、(2) - COO - C1 - 4アルキル、(3) - NH<sub>2</sub>、(4) - NHCOO - C1 - 4アルキル、(5) ハロゲン、(6) - SO<sub>2</sub> - C1 - 4アルキルまたは(7) C1 - 4アルコキシであり、より好ましくは - COOH、- COOMe、- NH<sub>2</sub>、- NHCOOMe、塩素、フッ素、- SO<sub>2</sub>

50

Me またはメトキシである。

【0075】

m は、好ましくは 0、1 または 2 の整数であり、より好ましくは 1 または 2 の整数である。

【0076】

それぞれの  $R^3$  は、好ましくは、独立して (1) -COO-Me、(2) オキソ、(3) -CO-Me、(4) -CO-NH<sub>2</sub>、(5) -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> または (6) -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup> であり、より好ましくは -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup> であり、ここで、R<sup>6</sup> は結合手または NH であり R<sup>7</sup> は好ましくは C1-4 アルキルまたは CycD であり、ここで CycD は好ましくは前記のとおりである。

10

【0077】

n は、好ましくは 0 または 1 の整数であり、より好ましくは 1 である。

【0078】

nB は、好ましくは 0 または 1 の整数であり、より好ましくは 0 である。

【0079】

R<sup>4</sup> は、好ましくは結合手またはビニレンであり、より好ましくは結合手である。

【0080】

R<sup>5</sup> は、好ましくは (1) -CONH-、(2) CycE または (3) ハロゲン (好ましくは塩素) で置換された CycE であり、ここで CycE は、好ましくは前記のとおりである。

20

【0081】

p は、好ましくは 0 から 5 の整数を表し、より好ましくは 0 または 1 である。

【0082】

好ましい形態として、CycA はシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはインドリル、より好ましくはフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、t は 1 であり、R<sup>1</sup> は -C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> または -C1-4 アルキレン-NH<sub>2</sub> であるか、または t は 2 であり、1 つの R<sup>1</sup> は前記のとおり置換されていてもよいテトラゾイルであって他方の R<sup>1</sup> はハロゲンである。

【0083】

好ましい形態としては、CycA は、シクロヘキシル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはインドリル、より好ましくはフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、R<sup>4</sup> は結合手であり、t は 1 であり、R<sup>1</sup> は -C(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub> または -C1-4 アルキレン-NH<sub>2</sub> であるか、または R<sup>4</sup> はビニレンであり、t は 2 であり、1 つの R<sup>1</sup> は前記のとおり置換されていてもよいテトラゾイルであり、他方の R<sup>1</sup> はハロゲンである。

30

【0084】

好ましい形態としては、CycB は C6-C10 アリールまたは 5-10 員のヘテロアリール、より好ましくはフェニルまたはピリジルであり、m は 1 であり、R<sup>1</sup> は (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 アルキル、(3) -NH<sub>2</sub>、(4) -NHCOO-C1-4 アルキル、(5) ハロゲン、(6) -SO<sub>2</sub>-C1-4 アルキルまたは (7) C1-4 アルコキシであり、より好ましくは、-COOH、-COOMe、-NH<sub>2</sub>、-NHCOOMe、塩素、フッ素、-SO<sub>2</sub>-Me またはメトキシである。

40

【0085】

好ましい形態として、CycB は C6-C10 アリールまたは 5 から 10 員のヘテロアリール、より好ましくはフェニルまたはピリジルであり、R<sup>5</sup> は -CONH であり、m は 1 であり、R<sup>2</sup> は (1) -COOH、(2) -COO-C1-4 アルキル、(3) -NH<sub>2</sub>、(4) -NHCOO-C1-4 アルキル、(5) ハロゲン、(6) -SO<sub>2</sub>-C1-4 アルキルまたは (7) C1-4 アルコキシ、より好ましくは -COOH、-COOMe、-NH<sub>2</sub>、-NHCOOMe、塩素、フッ素、-SO<sub>2</sub>-Me またはメトキシであるか、または R<sup>5</sup> は CycE またはハロゲンで置換された CycE であり、m は 1 であり、R<sup>2</sup> は (

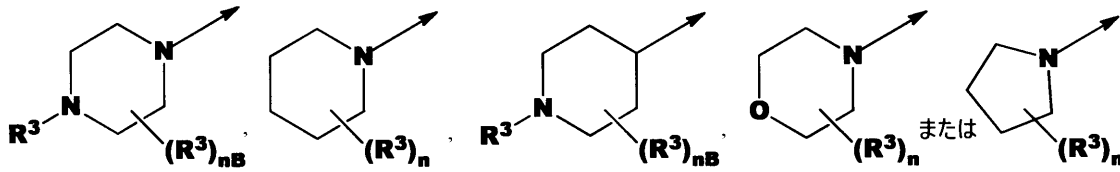
50

1) -COOH, (2) -COO-C1-4アルキル、(3) -NHCOO-C1-4アルキル、(4) ハロゲン、(5) -SO<sub>2</sub>-C1-4アルキルまたは(6) C1-4アルコキシであり、より好ましくは -COOH、-COOMe、-NHCOOMe、塩素、フッ素、-SO<sub>2</sub>Me またはメトキシである。

【0086】

好ましい形態として、-CycC-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>は、

【化21】



10

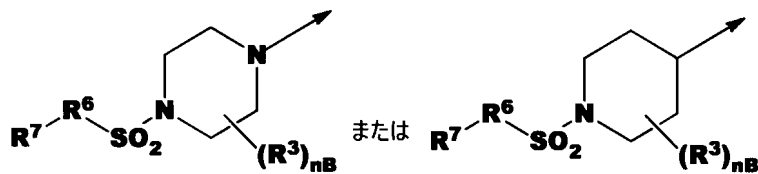
であり、ここで矢印は結合位置を表し、

その他の記号は前記と同じ意味、好ましくはnは0、またはnBは0であり、R<sup>3</sup>は-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>または-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>である。

【0087】

好ましい形態として、-CycC-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>は、

【化22】



20

であり、ここで矢印は結合位置を表し、

その他の記号は前記と同じ意味を表し、好ましくはnBは0であり、-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>は-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>または-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>、より好ましくはnBは0であり、-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>は-SO<sub>2</sub>-C1-4アルキルまたは-SO<sub>2</sub>-シクロプロピルである。

【0088】

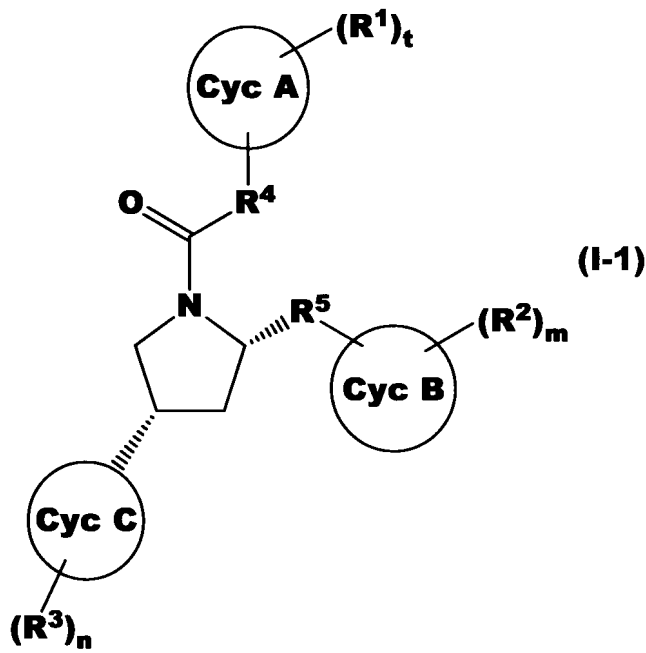
CycA、CycBおよびCycC-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>における前記の好ましい形態は、任意の組み合わせによる本発明の好ましい化合物に含まれ得る。

【0089】

ある形態として、本発明の好ましい化合物は式(I-1)により表されるピロリジン誘導体：

30

【化 2 3】



10

20

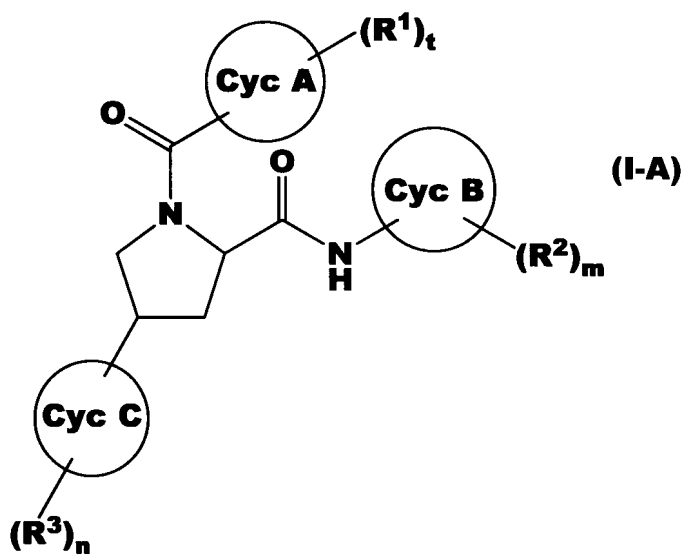
(式中、その他の記号は前記と同じ意味を表す。式(I-1)における好ましいCyc A、Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ および $n$ は、前記の好ましい選択肢である。)である。

【0090】

ある形態として、本発明の好ましい化合物は式(I-A)により表されるピロリジン誘導体：

【化 2 4】

30



40

(式中、その他の記号は前記と同じ意味を表す。式(I-A)におけるCyc A、Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ および $n$ は、前記の好ましい選択肢である。)である。

【0091】

50

式 (I - A) における好ましい化合物は以下のとおりである :

C y c A は、C 3 - C 8 シクロアルキルまたは C 6 - C 1 0 アリールを表し ;

C y c B は、C 6 - C 1 0 アリールまたは 5 - 1 0 員のヘテロアリールを表し ;

C y c C は、5 - 1 0 員のヘテロシクロアルキルを表し ;

それぞれの R<sup>1</sup> は独立して、前記のとおり置換されていてもよい 5 から 1 0 員のヘテロアリール、- C (= NH) NH<sub>2</sub>、- NH - C (= NH) NH<sub>2</sub>、C 1 - 4 アルキル、- C 1 - 4 アルキレン - NH<sub>2</sub> またはハロゲンを表し ;

t は、0、1 または 2 の整数を表し ;

R<sup>2</sup> は、( 1 ) - COOH、( 2 ) - COO - C 1 - 4 アルキル、( 3 ) - NH<sub>2</sub>、( 4 ) - NHCOO - C 1 - 4 アルキル、( 5 ) ハロゲン、( 6 ) - SO<sub>2</sub> - C 1 - 4 アルキルまたは ( 7 ) C 1 - 4 アルコキシを表し ;

m は、0、1 または 2 の整数を表し ;

それぞれの R<sup>3</sup> は独立して、( 1 ) - COO - Me、( 2 ) オキソ、( 3 ) - CO - Me、( 4 ) - CO - NH<sub>2</sub>、( 5 ) - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> または ( 6 ) SO<sub>2</sub> - R<sup>6</sup> - R<sup>7</sup> を表し、ここで R<sup>6</sup> は結合手または NH であり R<sup>7</sup> は好ましくは C 1 - 4 アルキルまたは C y c D であり、ここで C y D は好ましくは前記のとおりであり ;

n は、0 または 1 の整数を表す。

#### 【 0 0 9 2 】

式 (I - A) における好ましい化合物は以下のとおりである :

C y c A は、シクロヘキシル、フェニル、ピペリジニルまたはピペラジニルを表し ;

C y c B は、フェニルまたはピリジルを表し ;

C y c C は、ピロロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルフォリニルを表し ;

それぞれの R<sup>1</sup> は独立して、テトラゾイル、- C (= NH) NH<sub>2</sub>、- NH - C (= NH) NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、メチル、塩素またはフッ素を表し ;

t は 1 または 2 の整数を表し ;

R<sup>2</sup> は、- COOH、- COOMe、- NH<sub>2</sub>、- NHCOOMe、塩素、フッ素、- SO<sub>2</sub> - Me またはメトキシを表し ;

m は、1 または 2 の整数を表し ;

それぞれの R<sup>3</sup> は独立して、- SO<sub>2</sub> - R<sup>6</sup> - R<sup>7</sup> を表し、ここで R<sup>6</sup> は結合手または NH であり R<sup>7</sup> は好ましくは C 1 - 4 アルキル、シクロプロピルまたはフェニルを表し ;

n は、1 の整数を表す。

#### 【 0 0 9 3 】

式 (I - A) におけるさらに好ましい化合物には、C y c A はシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはインドリル、より好ましくはフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、t は 1 であり、R<sup>1</sup> は - C (= NH) NH<sub>2</sub>、- NH - C (= NH) NH<sub>2</sub> または - CH<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> であるものが含まれる。

#### 【 0 0 9 4 】

式 (I - A) におけるさらに好ましい化合物には、C y c B は C 6 - C 1 0 アリールまたは 5 - 1 0 員のヘテロアリール、より好ましくはフェニルまたはピリジルであり、m は 1 であり、R<sup>2</sup> は ( 1 ) - COOH、( 2 ) - COO - C 1 - 4 アルキル、( 3 ) - NHCOO - C 1 - 4 アルキル、( 4 ) ハロゲン、( 5 ) - SO<sub>2</sub> - C 1 - 4 アルキルまたは ( 6 ) C 1 - 4 アルコキシ、より好ましくは、- COOH、- COOMe、- NHCOOMe、塩素、フッ素、- SO<sub>2</sub> - Me であるものが含まれる。

#### 【 0 0 9 5 】

式 (I - A) におけるさらに好ましい化合物には、- C y c C - ( R<sup>3</sup> )<sub>n</sub> は、

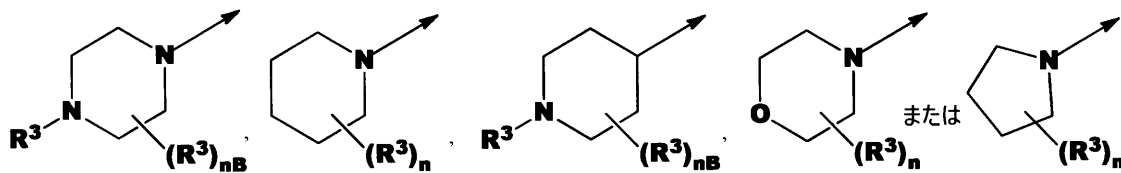
10

20

30

40

【化25】



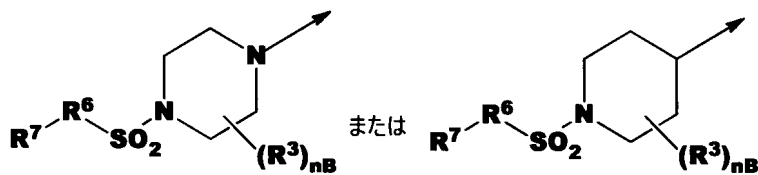
であり、ここで矢印は結合位置を表し；

その他の記号は前記と同じ意味を表し、好ましくは  $n$  は 0、または  $nB$  は 0 であり、 $R^3$  は  $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-R^7$  または  $-SO_2-NH-R^7$  であるものが含まれる。

【0096】

式 (I-A) におけるさらに好ましい化合物には、 $-CycC-(R^3)_n$  は、

【化26】



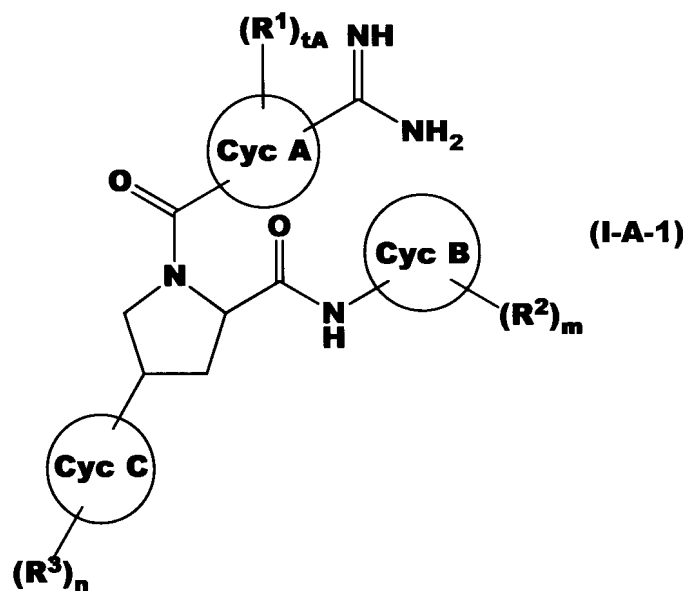
であり、ここで矢印は結合位置を表し；

その他の記号は前記と同じ意味、好ましくは  $nB$  は 0 であり、 $-SO_2-R^6-R^7$  は  $-SO_2-R^7$  または  $-SO_2-NH-R^7$ 、より好ましくは  $nB$  は 0 であり、 $-SO_2-R^6-R^7$  は  $-SO_2-C1-4$  アルキルまたは  $-SO_2$ -シクロプロピルであるものが含まれる。

【0097】

式 (I-A) のより好ましい化合物には、(I-A-1) の化合物：

【化27】



(式中、 $tA$  は 0 または 1 の整数、より好ましくは 0 を表し、その他の記号は前記と同じ

10

20

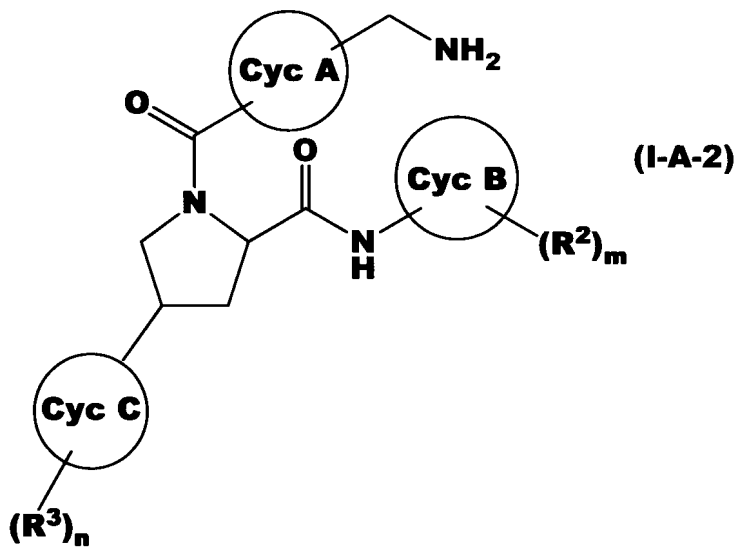
30

40

50

意味および前記と同じ好ましい定義（単独または任意の組み合わせ）を表す）、（I - A - 2）の化合物：

【化 2 8】

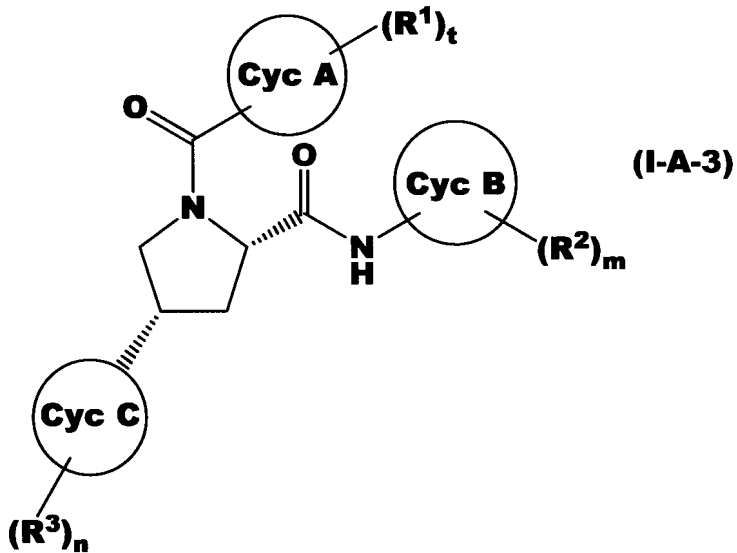


10

20

（式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義（単独または任意の組み合わせ）を表す。）、（I - A - 3）の化合物：

【化 2 9】

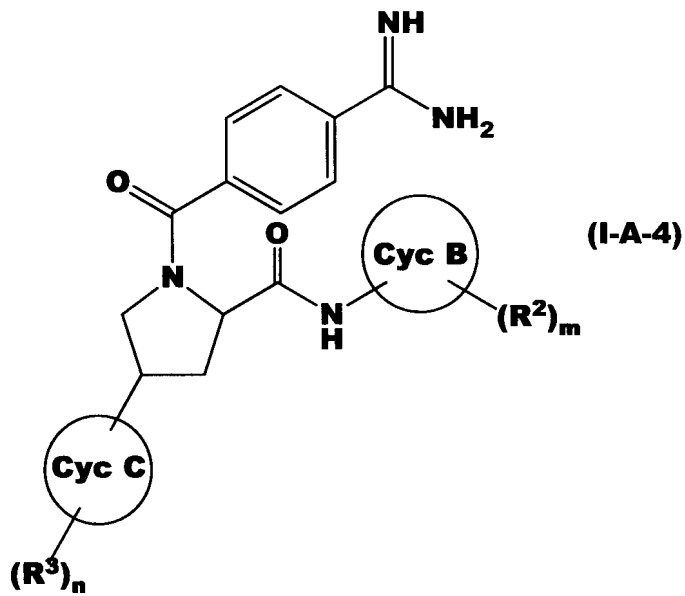


30

40

（式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義（単独または任意の組み合わせ）を表す。）、式（I - A - 4）の化合物：

【化 3 0】

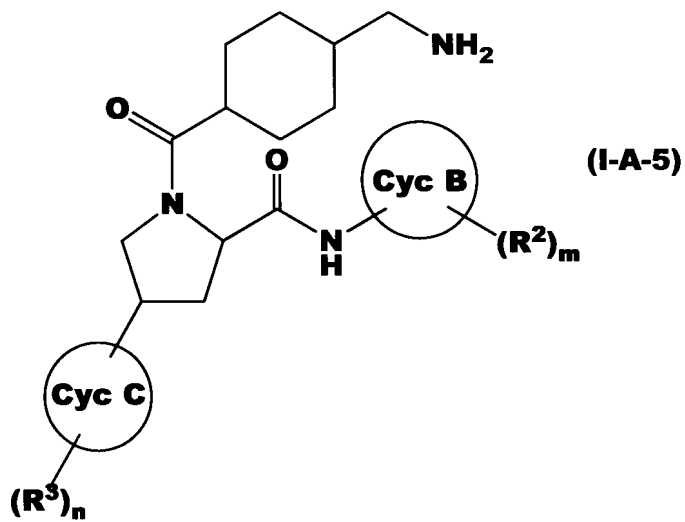


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、式(I-A-5)の化合物:

【化 3 1】

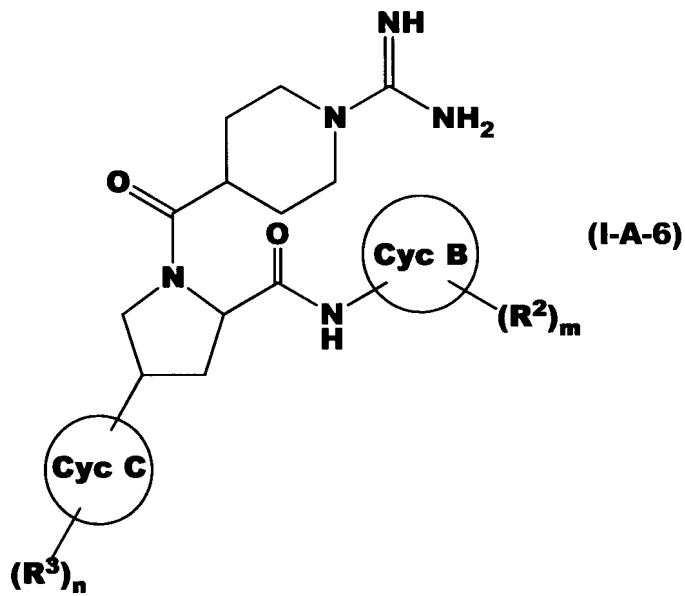


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-6)の化合物:

【化 3 2】

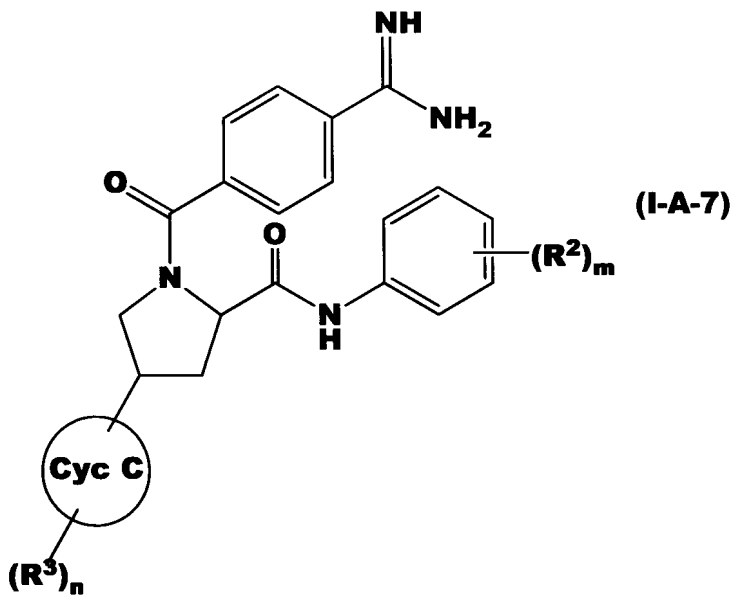


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-7)の化合物:

【化 3 3】

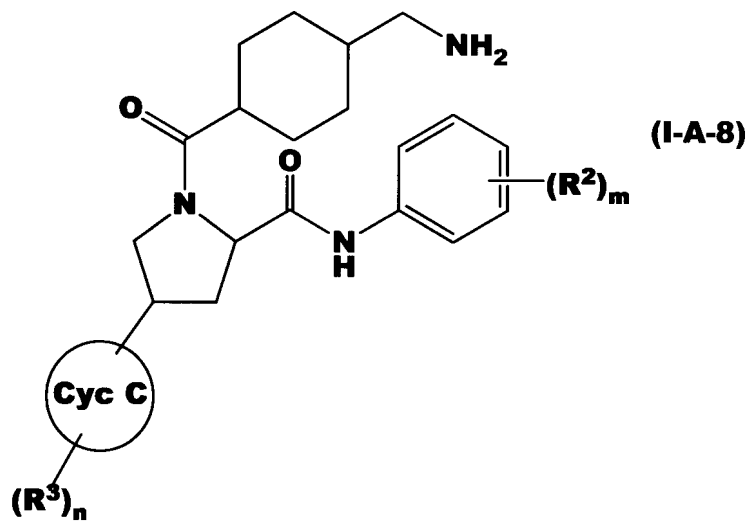


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-8)の化合物:

【化 3 4】

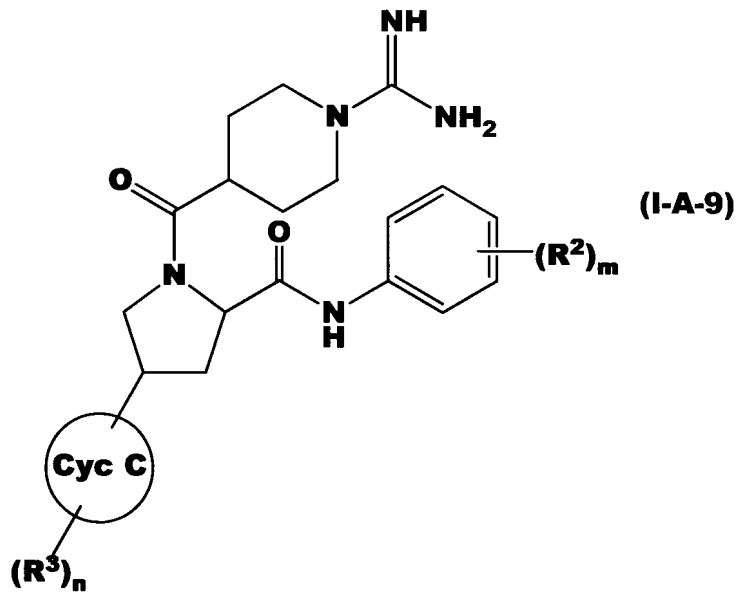


10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-9)の化合物:

20

【化 3 5】

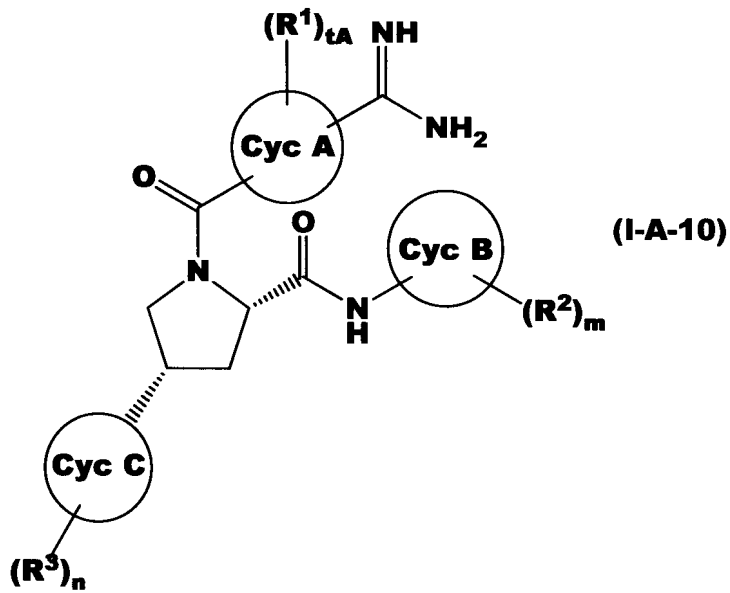


30

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-10)の化合物:

40

【化 3 6】

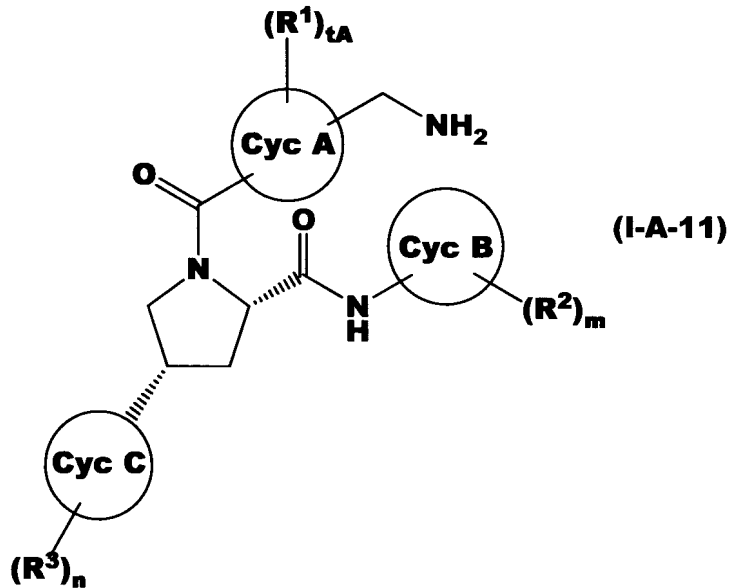


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-A-11)の化合物:

【化 3 7】



30

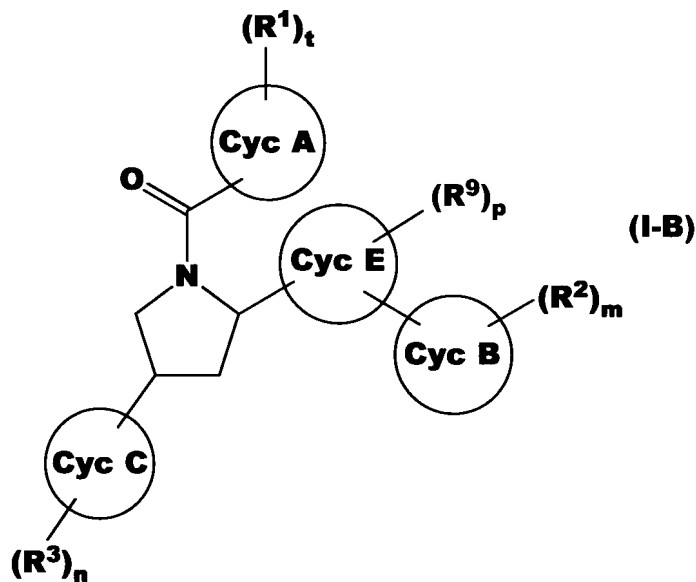
40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)などが含まれる。

【0098】

別の形態として、本発明化合物における好ましい化合物は式(I-B):

【化 3 8】



10

20

(式中、その他の記号は前記と同じ意味を表す。好ましくは、式(I-B)におけるCyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc E、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、 $R^9$ および $p$ は、前記の好ましい選択肢を表す。)により表されるピリドン誘導体である。

【0099】

式(I-B)における好ましい化合物は以下のものである：

Cyc Aは、C3-C8シクロアルキルまたはC6-C10アリールを表し；

Cyc Bは、C6-C10アリールまたは5-10員のヘテロアリールを表し；

Cyc Cは、5-10員のヘテロシクロアルキルを表し；

Cyc Eは、5-10員のヘテロアリールを表し；

それぞれの $R^1$ は独立して、前記のとおり置換されていてもよい5-10員のヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4アルキル、 $-C1-4$ アルキレン- $NH_2$ またはハロゲンを表し；

$t$ は、0、1または2の整数を表し、

それぞれの $R^2$ は、(1)- $COOH$ 、(2)- $COO-C1-4$ アルキル、(3)- $NH_2$ 、(4)- $NHCOO-C1-4$ アルキル、(5)ハロゲン、(6)- $SO_2-C1-4$ アルキルまたは(7) $C1-4$ アルコキシを表し；

$m$ は、0、1または2の整数を表し、

それぞれの $R^3$ は独立して、(1)- $COO-Me$ 、(2)オキソ、(3)- $CO-Me$ 、(4)- $CO-NH_2$ 、(5)- $SO_2-NH_2$ または(6)- $SO_2-R^6-R^7$ を表し、ここで $R^6$ は結合手またはNHであり、 $R^7$ は好ましくはC1-4アルキルまたはCyc Dであり、ここでCyc Dは好ましくは前記のとおりであり；

$n$ は、0または1の整数を表し；

それぞれの $R^9$ は、ハロゲンを表し；

$p$ は、0または1の整数を表す。

【0100】

式(I-B)における好ましい化合物は以下のものが含まれる：

Cyc Aは、シクロヘキシル、フェニル、ペリリジニルまたはペラジニルを表し；

Cyc Bは、フェニルまたはピリジニルを表し；

Cyc Cは、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニルまたはモルフォリニルを表し；

Cyc Eは、イミダゾリルを表し；

50

それぞれの  $R^1$  は独立して、テトラゾリル、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、メチル、塩素またはフッ素を表し；

$t$  は 1 または 2 の整数を表し；

$R^2$  は、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOOMe$ 、塩素、フッ素、 $-SO_2Me$  またはメトキシを表し；

$m$  は、1 または 2 の整数を表し；

それぞれの  $R^3$  は独立して、 $-SO_2R^6-R^7$  を表し、ここで  $R^6$  は結合手または  $NH$  であり、 $R^7$  は好ましくは  $C1-4$  アルキル、シクロプロピルまたはフェニルを表し；

$n$  は、整数の 1 を表し；

それぞれの  $R^9$  は、塩素を表し；

$p$  は、0 または 1 の整数を表す。

10

【0101】

式 (I - B) におけるさらに好ましい化合物には、 $CycA$  がシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはインドリル、より好ましくはフェニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、 $t$  は 1 であり、 $R^1$  は  $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$  または  $-CH_2NH_2$  であるものが含まれる。

【0102】

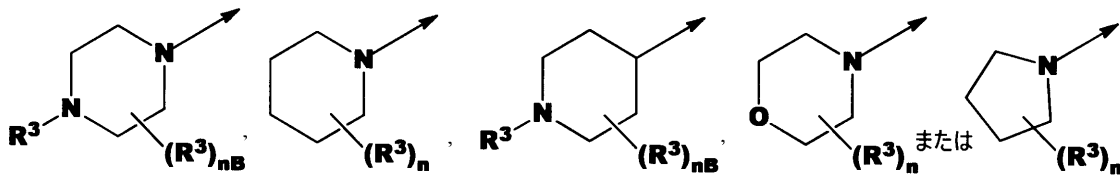
式 (I - B) におけるより好ましい化合物には、 $CycB$  は  $C6-C10$  アリールまたは  $5-10$  員のヘテロアリール、より好ましくはフェニルまたはピリジルであり、 $m$  は 1 であり、 $R^2$  は (1)  $-COOH$ 、(2)  $-COO-C1-4$  アルキル、(3)  $-NH_2$ 、(4)  $-NHCOO-C1-4$  アルキル、(5) ハロゲン、(6)  $-SO_2-C1-4$  アルキルまたは (7)  $C1-4$  アルコキシ、より好ましくは  $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOOMe$ 、塩素、フッ素、 $-SO_2Me$  であるものが含まれる。

20

【0103】

式 (I - B) におけるより好ましい化合物には、 $-CycC-(R^3)_n$  が

【化39】



30

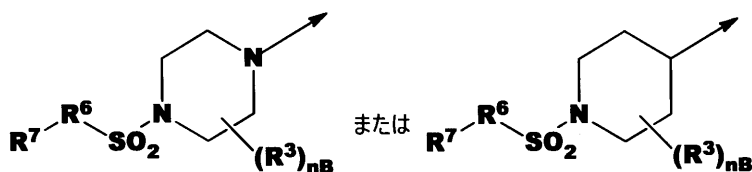
であり、ここで矢印は結合位置を表し；

その他の記号は前記と同じ意味、好ましくは  $n$  は 0、または  $nB$  は 0 であり、 $R^3$  は  $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-R^7$  または  $-SO_2-NH-R^7$  であるものが含まれる。

【0104】

式 (I - B) におけるより好ましい化合物には、 $-CycC-(R^3)_n$  は、

【化40】



40

であり、ここで矢印は結合位置を表し；

その他の記号は前記と同じ意味、好ましくは  $nB$  は 0 であり、 $-SO_2-R^6-R^7$  は  $-S$

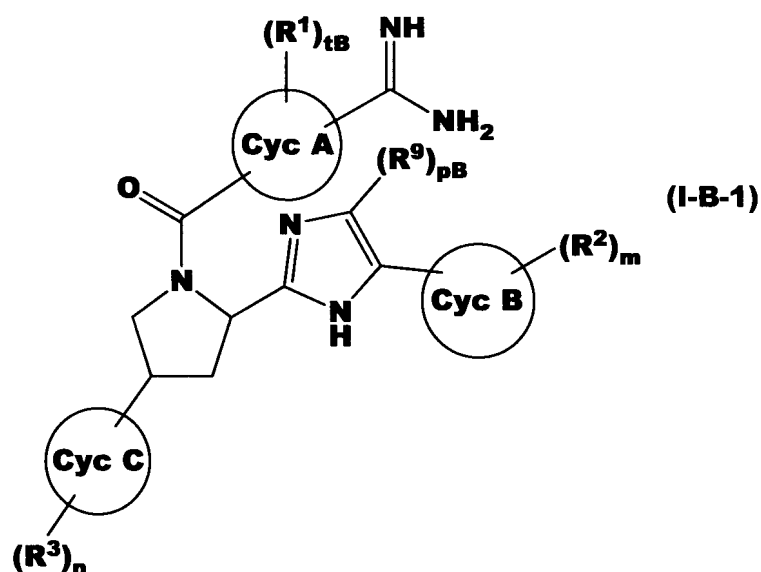
50

O<sub>2</sub>-C 1 - 4 アルキルまたは -SO<sub>2</sub>-シクロプロピルであるものが含まれる。

【0105】

式 (I - B) におけるさらに好ましい化合物には、(I - B - 1) の化合物：

【化41】

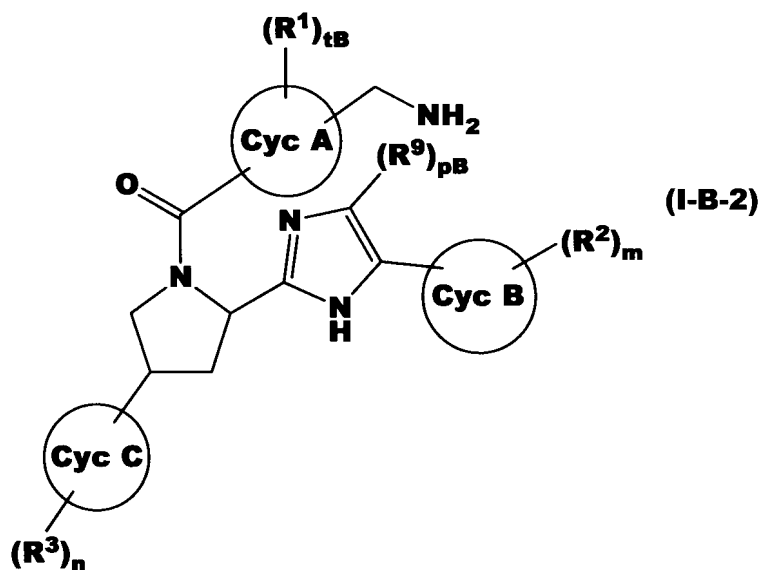


10

20

(式中、t B は 0 または 1 の整数、より好ましくは 0 を表し、p B は 0 または 1 の整数、より好ましくは 0 を表し、その他の記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義 (単独または任意の組み合わせ) を表す。)、式 (I - B - 2) の化合物：

【化42】

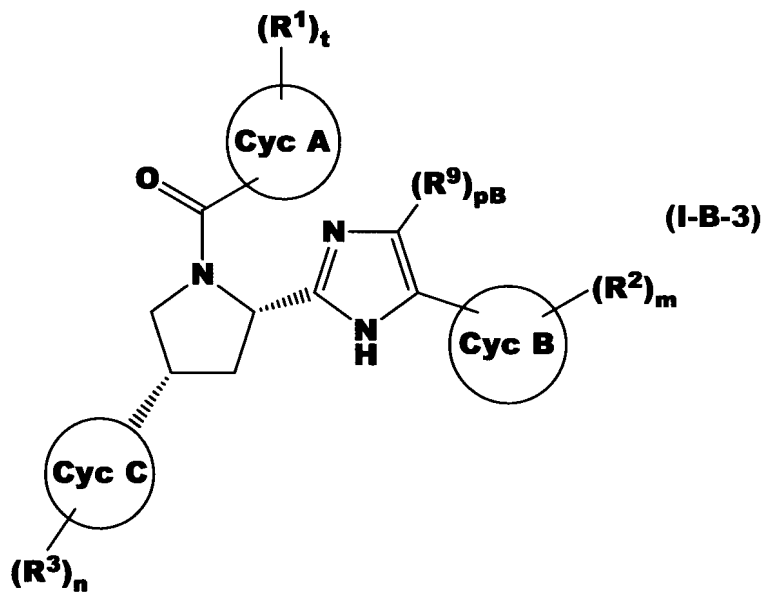


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義 (単独または任意の組み合わせ) を表す。)、式 (I - B - 3) の化合物：

【化 4 3】

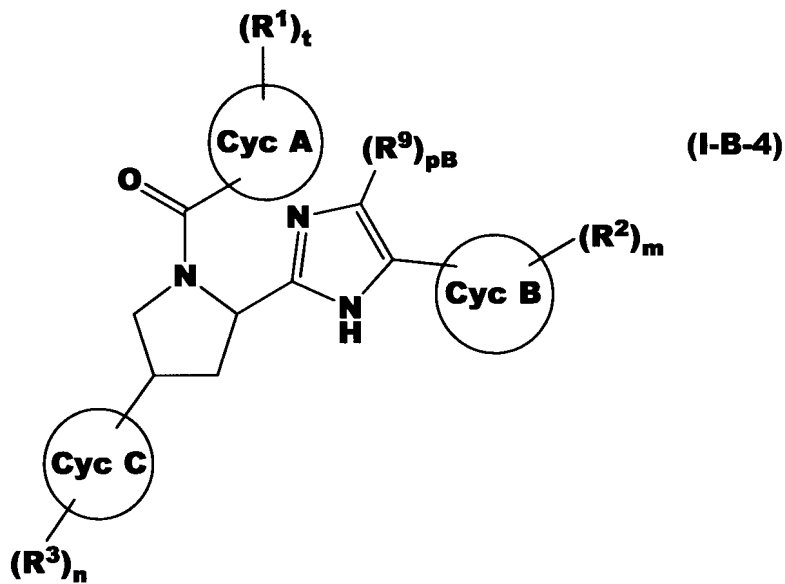


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-4)の化合物:

【化 4 4】

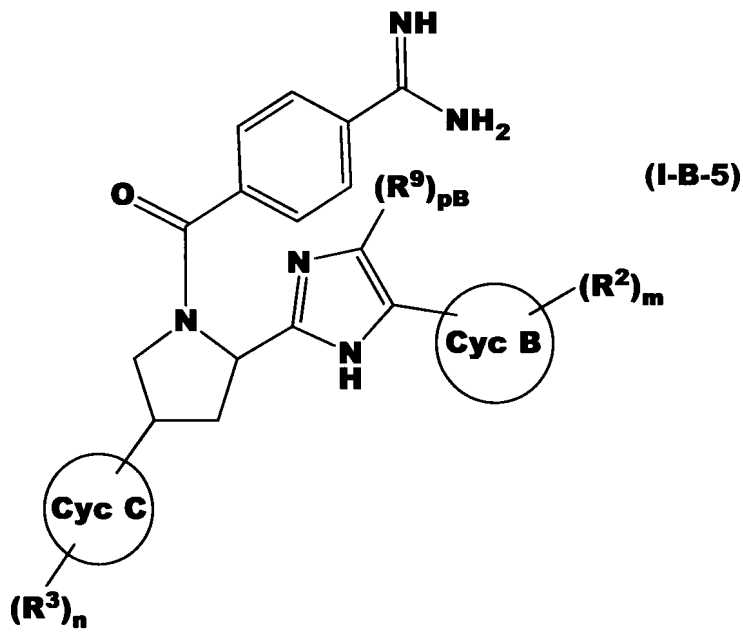


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-5)の化合物:

【化 4 5】

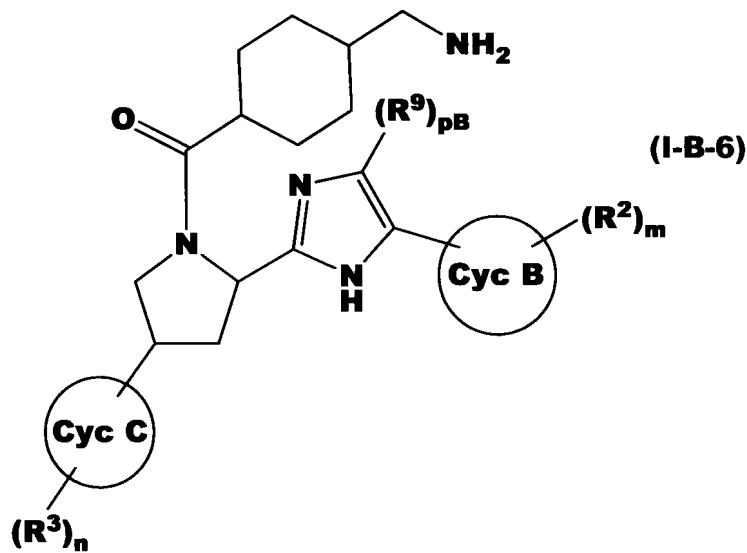


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-6)の化合物:

【化 4 6】

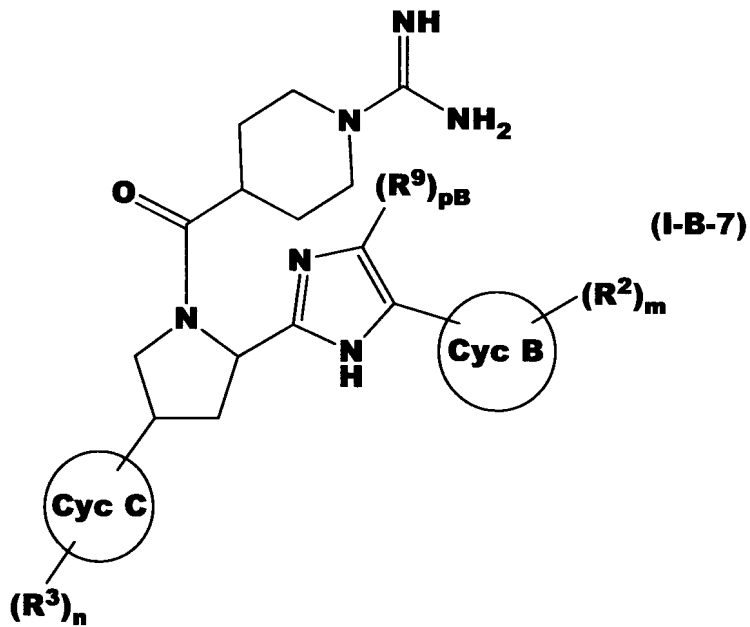


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-7)の化合物:

【化 4 7】

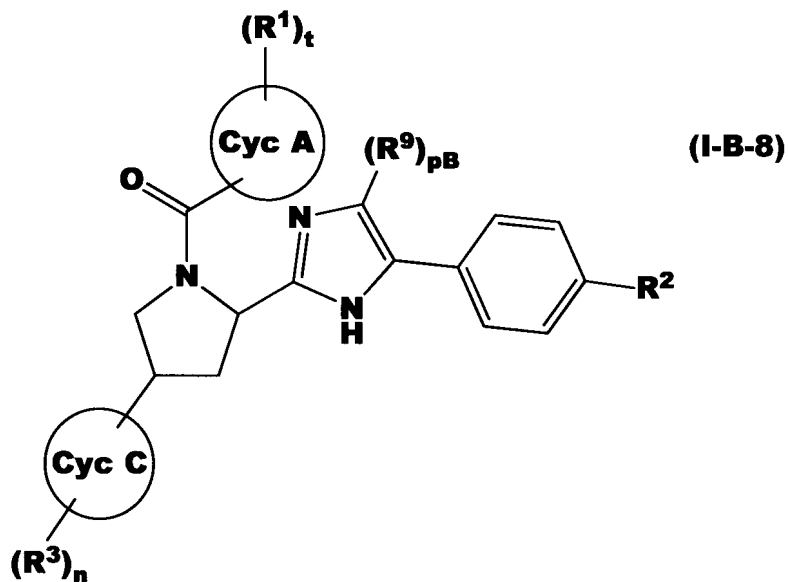


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-8)の化合物:

【化 4 8】

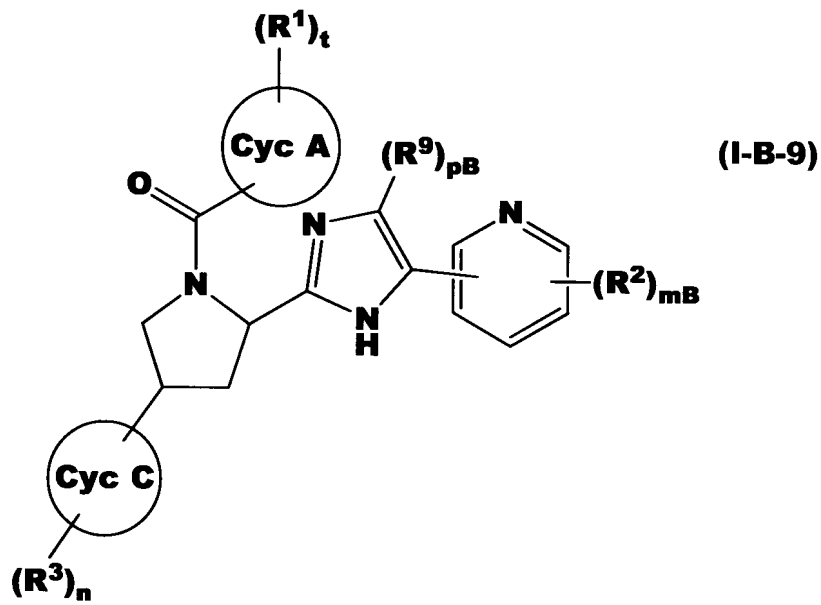


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-9)の化合物:

【化 4 9】



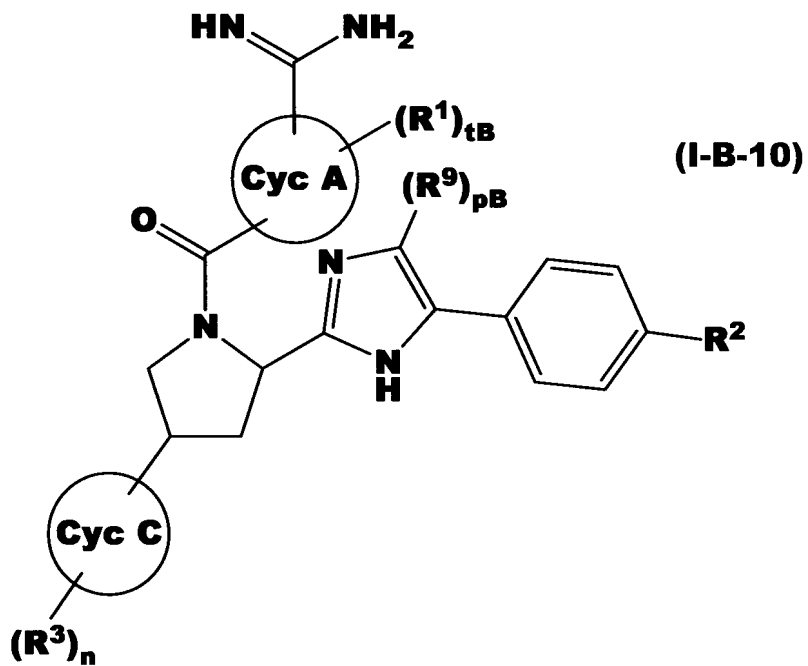
10

20

(式中、 $mB$ は0から4の整数、より好ましくは0または1を表し、その他の記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。))

、式(I-B-10)の化合物：

【化 5 0】

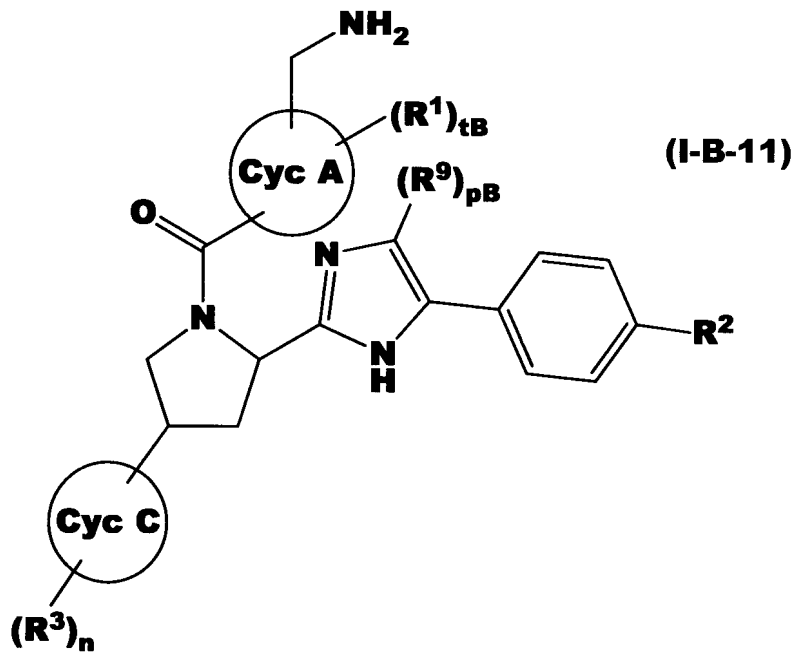


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-11)の化合物：

【化 5 1】

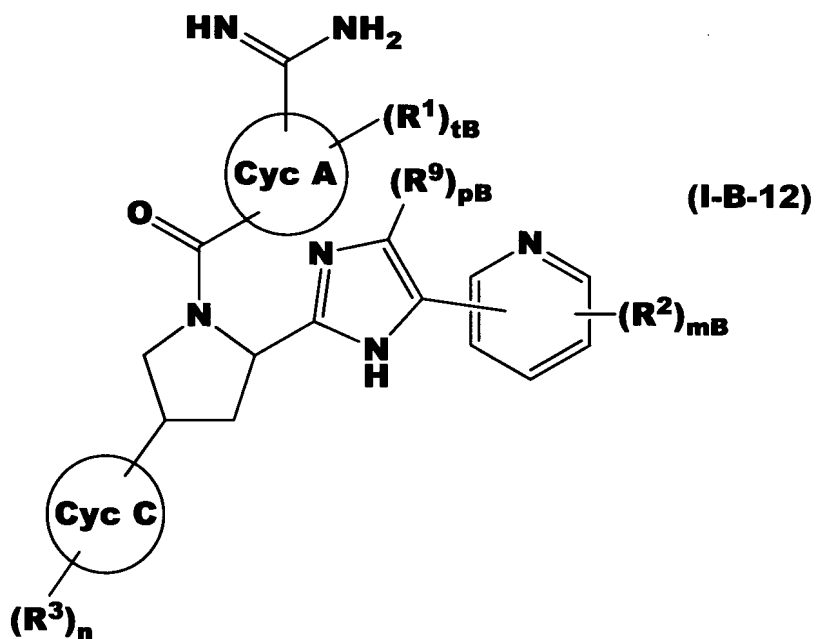


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-12)の化合物:

【化 5 2】

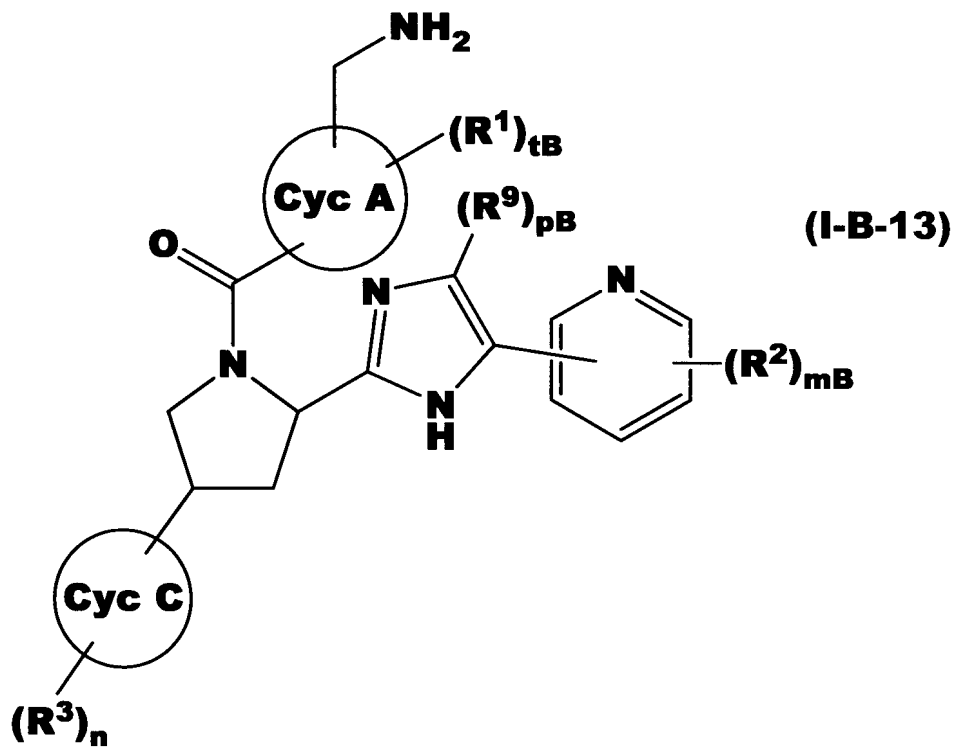


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-B-13)の化合物:

【化53】



10

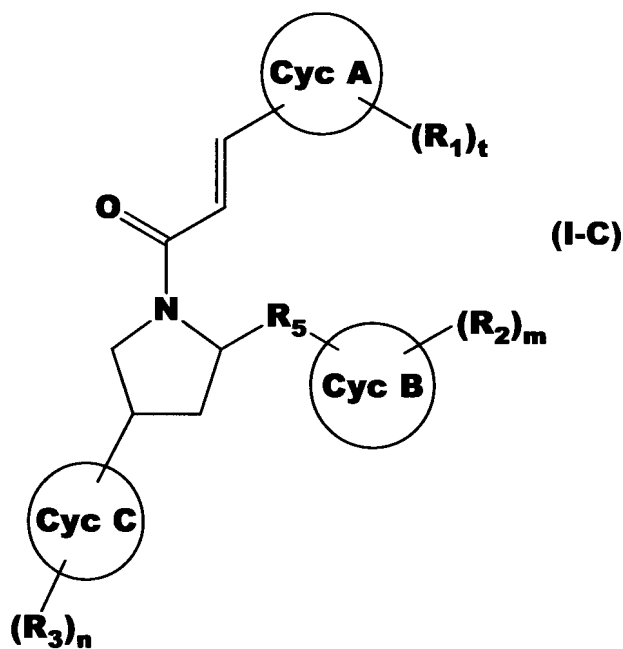
20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)などが含まれる。

【0106】

他の形態として、本発明における好ましい化合物は、式(I-C)：

【化54】



30

40

(その他の記号は前記と同じ意味を表す。好ましくは、式(I-C)におけるCyc A、

50

Cyc B、Cyc C、 $R^1$ 、 $t$ 、 $R^2$ 、 $m$ 、 $R^3$ 、 $n$ および $R^5$ は、前記の好ましい選択肢を表す。) )

で表されるピリジノン誘導体である。

【0107】

式(I-C)における好ましい化合物は以下のとおりである：

Cyc Aは、C3-C8シクロアルキルまたはC6-C10アリールを表し；

Cyc Bは、C6-C10アリールまたは5-10員のヘテロアリールを表し；

Cyc Cは、5から10員のヘテロシクロアルキルを表し；

それぞれの $R^1$ は独立して、前記のとおり置換されていてもよい5-10員のヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、C1-4アルキル、 $-C1-4$ アルキレン- $NH_2$ またはハロゲンを表し；

$t$ は0、1または2の整数を表し；

それぞれの $R^2$ は、(1)- $COOH$ 、(2)- $COO-C1-4$ アルキル、(3)- $NH_2$ 、(4)- $NHCOO-C1-4$ アルキル、(5)ハロゲン、(6)- $SO_2-C1-4$ アルキルまたは(7)C1-4アルコキシを表し；

$m$ は、0、1または2の整数を表し；

それぞれの $R^3$ は独立して、(1)- $COO-Me$ 、(2)オキソ、(3)- $CO-Me$ 、(4)- $CO-NH_2$ 、(5)- $SO_2-NH_2$ または(6)- $SO_2-R^6-R^7$ を表し、ここで $R^6$ は結合手またはNHであり、 $R^7$ は好ましくはC1-4アルキルまたはCyc Dを表し、ここでCyc Dは好ましくは前記のとおりであり；

$n$ は、0または1の整数を表し；

$R^5$ は(1)- $CONH-$ 、(2)Cyc Eまたは(3)ハロゲンで置換されたCyc Eを表す。

【0108】

式(I-C)における好ましい化合物は以下のとおりである：

Cyc Aは、シクロヘキシル、フェニル、ピペリジニルまたはピペラジニルを表し；

Cyc Bは、フェニルまたはピリジニルを表し；

Cyc Cは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルフォリニルを表し；

それぞれの $R^1$ は独立して、テトラゾリル、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、メチル、塩素またはフッ素を表し；

$t$ は1または2の整数を表し；

$R^2$ は、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOOMe$ 、塩素、フッ素、 $-SO_2Me$ またはメトキシを表し；

$m$ は、1または2の整数を表し；

それぞれの $R^3$ は独立して、 $-SO_2-R^6-R^7$ を表し、ここで $R^6$ は結合手またはNHであって、 $R^7$ は好ましくはC1-4アルキル、シクロプロピルまたはフェニルを表し；

$n$ は、整数の1を表し；

$R^5$ は、(1)- $CONH$ 、(2)イミダゾリルまたは(3)塩素で置換されたイミダゾリルを表す。

【0109】

式(I-C)におけるさらに好ましい化合物には、Cyc Aはシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはインドリル、より好ましくはフェニルであり、 $t$ は2であり、一つの $R^1$ は前記のとおり置換されていてもよいテトラゾリルであり、他方の $R^1$ はハロゲンであるものが含まれる。

【0110】

式(I-C)におけるより好ましい化合物には、Cyc BはC6-C10アリールまたは5-10員のヘテロアリール、より好ましくはフェニルであって、 $m$ が1であり、 $R^2$ は(1)- $COOH$ 、(2)- $COO-C1-4$ アルキル、(3)- $NH_2$ 、(4)- $NHCOO-C1-4$ アルキル、(5)ハロゲン、(6)- $SO_2-C1-4$ アルキルまた

10

20

30

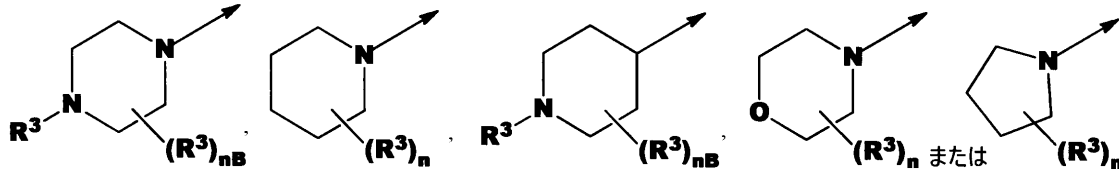
40

50

は(7) C1-4アルコキシ、より好ましくは -COOH、-COOMe、-NHCOOMe、塩素、フッ素、-SO<sub>2</sub>Meまたはメトキシであるものが含まれる。

【0111】

式(I-C)におけるより好ましい化合物には、-CycC-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>は、  
【化55】



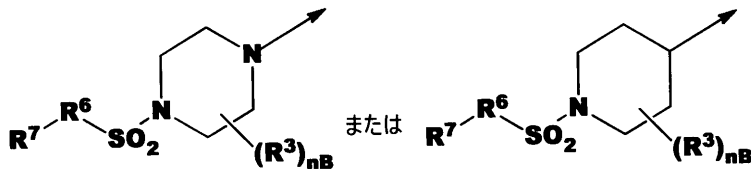
10

であり、ここで矢印は結合位置を表し、

その他の記号は前記と同じ意味、好ましくはnは0またはnBは0であり、R<sup>3</sup>は-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>、または-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>であるものが含まれる。

【0112】

式(I-C)におけるより好ましい化合物には、-CycC-(R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>は、  
【化56】



20

であり、ここで矢印は結合位置を表し；

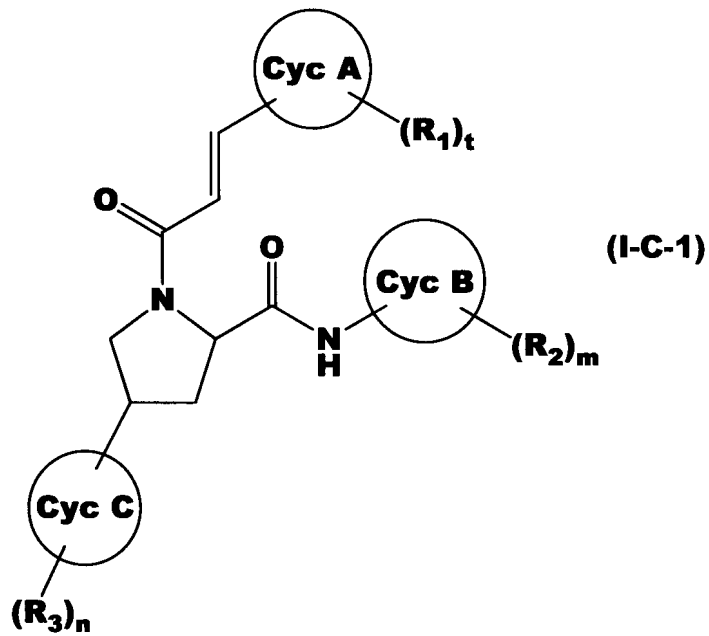
その他の記号は前記と同じ意味、好ましくはnBは0であり、-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>は-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>または-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>7</sup>、より好ましくはnBは0であり、-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>は-SO<sub>2</sub>-C1-4アルキルまたは-SO<sub>2</sub>-シクロプロピルであるものが含まれる。

30

【0113】

式(I-C)におけるより好ましい化合物には、(I-C-1)の化合物：

【化 5 7】

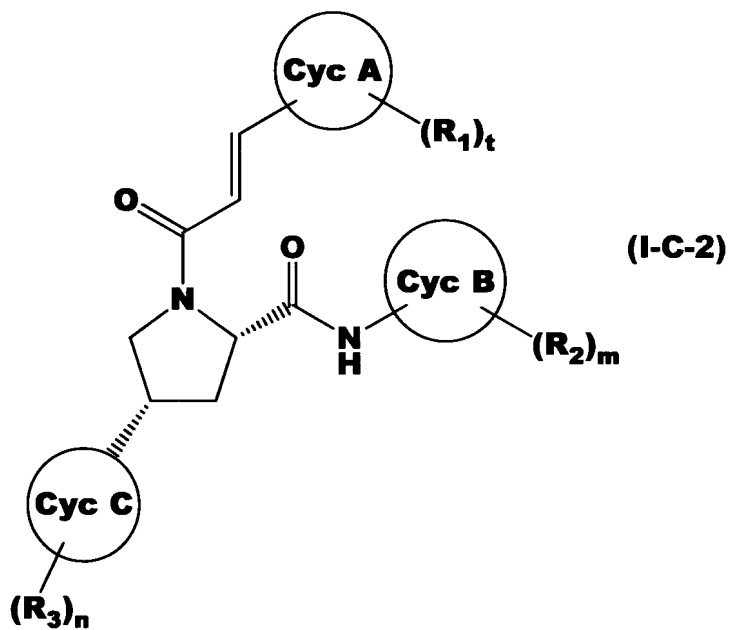


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-C-2)の化合物:

【化 5 8】

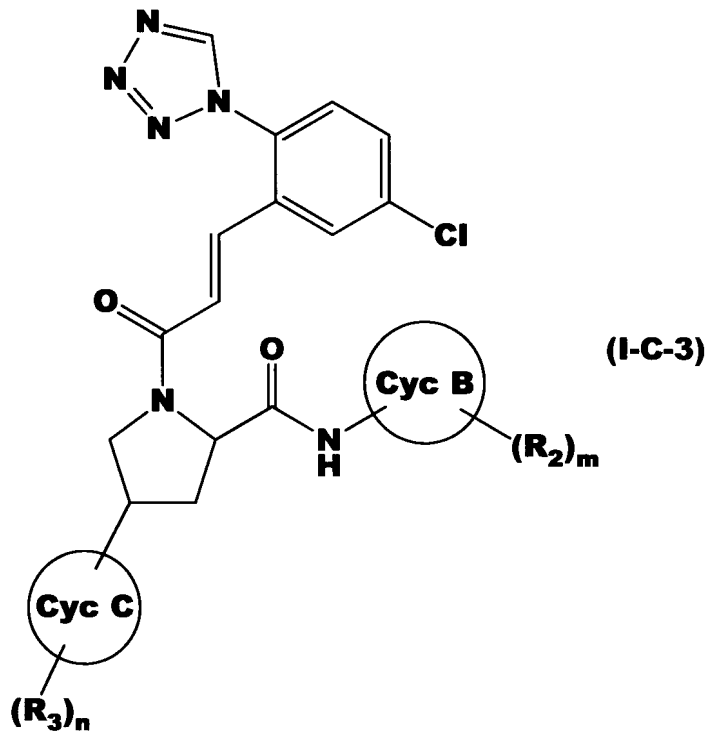


30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-C-3)の化合物:

【化 5 9】

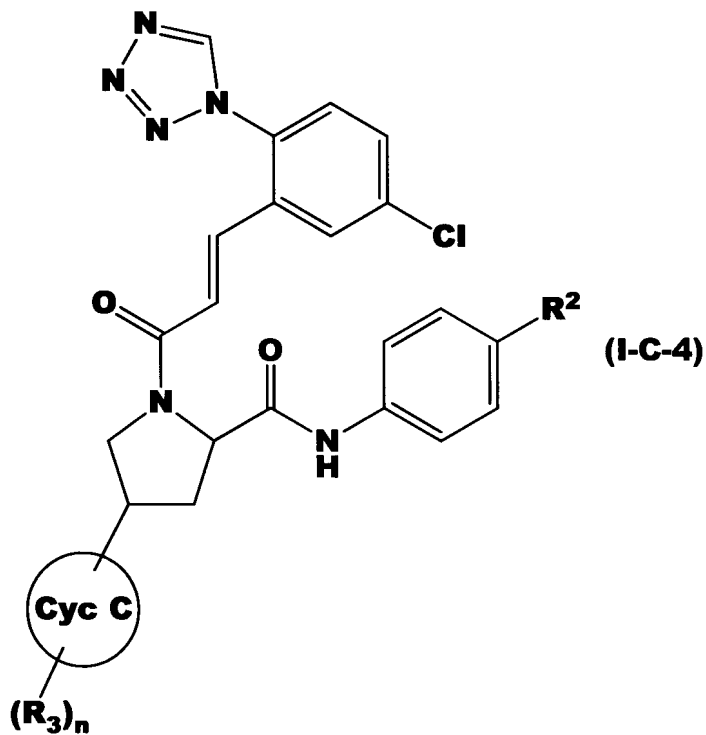


10

20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の組み合わせ)を表す。)、(I-C-4)の化合物:

【化 6 0】



30

40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味および前記と同じ好ましい定義(単独または任意の

50

組み合わせ)を表す。)などが含まれる。

【0114】

本明細書において、「式(1)の化合物」には、式(I-A)、(I-B)および(I-C)の化合物が含まれる。

【0115】

本明細書において、「式(1)の化合物」には、式(I-A)、(I-B)および(I-C)の化合物が含まれる。

【0116】

式(I-A)の特に好ましい化合物としては：

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、 10

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミダミドベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ シス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、 20

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( { トランス - 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] シクロヘキシル } カルボニル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( トランス - 4 - カルバムイミドイルシクロヘキシル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) カルボニル ] - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、 30

4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、

4 - ( { [ ( 3 ' S , 5 ' S ) - 1 ' - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 1 , 3 ' - ピピロリジン - 5 ' - イル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、

4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - ( 1 - ピペリジニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、 40

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 4 - ( メトキシカルボニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、

4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - ( 4 - カルバモイル - 1 - ピペラジニル ) - 2 - ピロリジニル ] カル 50

ボニル}アミノ)安息香酸、

4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ]  
カルボニル } - 4 - ( 3 - オキソ - 1 - ピペラジニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル  
}アミノ)安息香酸、

( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 3 - クロロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) カルボニル ] - 4  
- [ 4 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - N - フェニル - 2 - ピロ  
リジンカルボキサミド、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ]  
カルボニル } - 4 - [ 4 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピ  
ロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ 4 - ( アミノメチル ) - 1 - ピペリジニル ] カルボ  
ニル } - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カ  
ルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 4 - カルバムイミドイル - 1 - ピペラジニル ) カル  
ボニル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル }  
カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - { [ トランス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ]  
カルボニル } - 4 - [ 4 - ( エチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニ  
ル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カル  
ボニル ] - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル }  
カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

4 - [ ( { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 1 - (   
メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安  
息香酸、

ベンジル 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - { N ' - [ ( ベンジルオキシ ) カルボ  
ニル ] カルバムイミドイル } ベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペ  
ラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] ベンゾエート、

エチル 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 -  
[ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) ア  
ミノ ] ベンゾエート、

ベンジル 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - シアノベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メ  
チルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] ベン  
ゾエート および

ベンジル 4 - [ ( { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ 4 - ( N ' - ヒドロキシカルバムイミドイ  
ル ) ベンゾイル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリ  
ジニル } カルボニル ) アミノ ] ベンゾエート

その塩、そのN-オキシド、その溶媒和物およびそれらのプロドラッグが挙げられる。

【 0 1 1 7 】

式 ( I - B ) の特に好ましい化合物としては :

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリ  
ジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピ  
ロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) -  
4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロ  
ロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリ  
ジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピ  
ロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) -

10

20

30

40

50

4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - { [ シス - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 4 - カルバムイミドイル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミダミドベンゾイル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミダミドベンゾイル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( { トランス - 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] シクロヘキシル } カルボニル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 4 - クロロ - 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( { 4 - [ (メチルアミノ)メチル]シクロヘキシル } カルボニル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( { トランス - 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] シクロヘキシル } カルボニル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、  
( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) [ ( 2 S , 4 S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 1 - ピロリジニル ]メタノン、

メチル [ 4 - ( 4 - クロロ - 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - { [ 4 - (アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル]カルバマート、

( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ( 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 1 - ピロリジニル ] - 2 - プロペン - 1 - オン、

メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - { [ 4 - (アミノメチル) - 1 - ピペリジニル ] カルボニル } - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロ

10

20

30

40

50

リジニル} - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] カルバマート、  
 ( 2 E ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 1 - ピロリジニル ] - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オン および  
 4 - [ ( 2 S , 4 R ) - 2 - [ 5 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、  
 その塩、その N - オキシド、その溶媒和物およびそれらのプロドラッグが挙げられる。

【 0 1 1 8 】

式(I-C)の特に好ましい化合物としては：

4 - [ ( { ( 2 S , 4 R ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、  
 メチル [ 4 - ( 4 - クロロ - 2 - { ( 2 S , 4 R ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート、  
 メチル 4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) ベンゾエート、  
 4 - ( { [ ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - フェニル - 4 - ( 4 - スルファモイル - 1 - ピペラジニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - フェニル - 4 - [ 4 - ( フェニルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - N - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - メチル - 4 - スルファモイル - 1 - ピペラジニル ] - N - フェニル - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 3 R , 3 ' S , 5 ' S ) - 1 ' - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - フェニル - 3 - ( スルファモイルアミノ ) - 1 , 3 ' - ピピロリジン e - 5 ' - カルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - N - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 6 - イル ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、  
 ( 2 S , 4 S ) - N - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - { ( 2 E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニルカルボキサミド、

10

20

30

40

50

(2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 - [ ( 2S , 4S ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ( 5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) - 1 - ピロリジニル ] - 2 - プロペン - 1 - オン、

(2E) - 1 - [ ( 2S , 4S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 1 - ピロリジニル ] - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペン - 1 - オン、

(2S , 4S) - N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 - { ( 2E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジンカルボキサミド、および

(2S , 4S) - 1 - { ( 2E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル ) - 2 - ピロリジンカルボキサミド、

その塩、その N - オキシド、その溶媒和物およびそれらのプロドラッグが挙げられる。

【 0 1 1 9 】

1 以上の不斉中心を含む本発明化合物は、鏡像異性的にまたはジアステレオマー的に純粋な形態で、または異性体の混合物の形態で使用され得る。疑義を避けるために、本発明化合物は、何らかの互変異性体の形態で使用され得る。

【 0 1 2 0 】

別段の具体的な言及がない限り、異性体は全て本発明中に含まれる。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシおよびアルキルチオは、直鎖状または分岐状であり得る。さらに、二重結合、環および縮合環 ( E - 、 Z - 、 シス - およびトランス型 ) による全異性体、非対称炭素などの存在による異性体 ( R - 、 S - 、 - および - 立体配置、鏡像異性体およびジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性物質 ( D - 、 L - 、 d - および 1 型 )、クロマトグラフィー分離による極性化合物 ( より極性の高い化合物およびより極性の低い化合物 )、平衡化合物、回転異性体、何らかの割合のそれらの混合物およびラセミ混合物が本発明中に含まれる。

【 0 1 2 1 】

本発明に記載の、記号

【 化 6 1 】



は、 - 立体配置を表し、記号

【 化 6 2 】



は、 - 立体配置を表し、記号

10

20

30

40

## 【化 6 3】



は、 - 立体配置、 - 立体配置またはそれらの混合物を表す。混合物中の - 立体配置および - 立体配置の比率について特定の制限はない。

## 【 0 1 2 2】

10

塩：

式 ( I ) の化合物の塩には、全ての無毒性の塩または医薬的に許容可能な塩が含まれる。医薬的に許容可能な塩については、毒性が低く、水溶性であるものが好ましい。式 ( I ) の化合物の適切な塩の例は、アルカリ金属 ( カリウム、ナトリウムおよびリチウムなど ) との塩、アルカリ土類金属 ( カルシウムおよびマグネシウムなど ) との塩、アンモニウム塩 ( アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩およびテトラブチルアンモニウム塩など )、有機アミン ( トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス ( ヒドロキシメチル ) メチルアミン、リジン、アルギニンおよび N - メチル - D - グルカミンなど ) との塩および酸付加塩 ( 無機酸塩 ( 例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩および硝酸塩 ) および有機酸塩 ( 例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩およびグルコン酸塩 ) など ) である。本発明化合物の塩はまた、溶媒和物も含み、また上述のアルカリ ( 土類 ) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩および酸付加塩との溶媒和物も含む。溶媒和物は、好ましくは低毒性および水溶性である。適切な溶媒和物の例は、水との、およびアルコール性溶媒 ( エタノールなど ) との溶媒和物である。本発明化合物は、公知の方法によって低毒性塩または医薬的に許容可能な塩に変換される。

20

## 【 0 1 2 3】

30

さらに、塩としては、四級アンモニウム塩が挙げられる。式 ( I ) により表される化合物の四級アンモニウム塩は、式 ( I ) により表される化合物の窒素が、R<sub>0</sub> ( R<sub>0</sub> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキルまたは、フェニルにより置換された C<sub>1</sub> - 8 アルキル ) によって四級化されている化合物である。

## 【 0 1 2 4】

塩には、N - オキシドも含まれる。本発明化合物は、公知の方法によって N - オキシドに変換され得る。N - オキシドは、式 ( I ) により表される化合物の窒素が酸化された化合物である。

## 【 0 1 2 5】

プロドラッグ：

40

式 ( I ) の化合物のプロドラッグは、生体中での酵素、胃酸または同等のものとの反応によって式 ( I ) の化合物に変換される化合物を意味する。例えば、式 ( I ) の化合物のプロドラッグについては、式 ( I ) の化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基が、例えばアシル化、アルキル化またはリン酸化されている化合物 ( 例えば、式 ( I ) の化合物のアミノ基が、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert - ブチル化されている化合物など ) ; 式 ( I ) の化合物がヒドロキシル基を有する場合、ヒドロキシル基が例えば、アシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化されている化合物 ( 例えば、式 ( I ) の化合物のヒドロキシル基が、アセチル化、バルミトイ

50

ル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化されている化合物)；式(I)の化合物がアミド基を有する場合、アミド基が、例えばヒドロキシル化、エーテル化、またはカルバマート化、(例えば、式(I)の化合物のアミド基が、N、N'-ジヒドロキシル化、N-メトキシカルボニル化、N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル化、N-エチルチオカルボニル化、N-ベンジルオキシカルボニル化、N-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-エン-1-イル)-メトキシカルボニル化、N-フェノキシカルボニル化、N-(4-フルオロフェノキシ)カルボニル化、N-(4-メトキシフェノキシ)カルボニル化、1-アセトキシエトキシカルボニル化、N-エトキシカルボニルオキシ化されている化合物)など)；および式(I)の化合物がカルボキシル基を有する場合、カルボキシル基が、例えば、エステル化またはアミド化されている化合物(例えば、式(I)の化合物のカルボキシル基が、エチルエステル、フェニルエステル、フェニルエチルエステル、カルボキシメチルエステル、ジメチルアミノメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル、フタリジルエステル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステルまたはメチルアミドとされる化合物)である。これらの化合物は、それ自体公知の方法によって作製され得る。式(I)の化合物のプロドラッグは、水和物または非水和物のいずれかであり得る。式(I)の化合物のプロドラッグはまた、「医薬の開発 第7巻(分子設計)、163-198頁(広川書店)、1990年刊」に記載のような生理的条件下で式(I)の化合物に変換される化合物でもあり得る。さらに、式(I)の化合物はまた、放射性同位体(2H、3H、11C、13C、14C、13N、15N、15O、17O、18O、35S、18F、36Cl、123I、125Iなど)によっても標識され得る。

10

20

**【0126】**

本発明化合物の製造方法：

本発明化合物は、例えば次の反応スキームに従い調製され得る。

**【0127】**

式(I)により表される本発明化合物は、公知の方法、例えば、次の方法を組み合わせる方法、これらの方法に従う方法、実施例に記載の方法および/またはComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載の方法などによって調製され、その方法は調製のための以下の各方法において適切に変更され得る。出発材料の塩が使用され得る。

30

**【0128】**

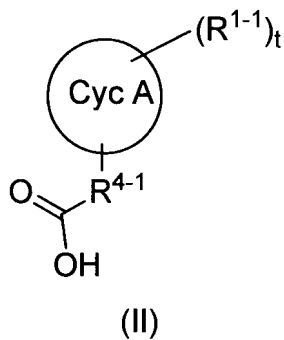
この分野におけるあらゆる合成経路のプラン作成における他の主要な検討事項が、本発明に記載の化合物に存在する反応性の官能基の保護のために使用される保護基の賢明な選択であることも認められよう。保護反応は、例えば、T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載の方法によって行われ得る。

**【0129】**

式(I)の化合物は式(II)で表される化合物より調製され得る：

40

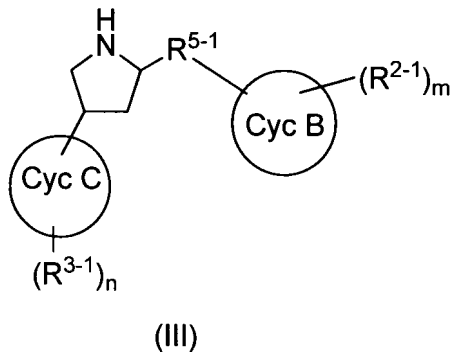
## 【化 6 4】



10

[ 式中、 $R^{1-1}$ と $R^{4-1}$ はそれぞれ $R^1$ と $R^4$ と同じ意味を有する ]。さらなるカルボキシル基またはアミノ基が存在する場合、それらは式 ( I I I ) で示される化合物とのアミド化過程において、保護が必要な場合は、保護される :

## 【化 6 5】



20

[ 式中、 $R^{2-1}$ 、 $R^{3-1}$ 、 $R^{5-1}$ はそれぞれ $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ と同じ意味を有する。さらなるカルボキシル基、水酸基またはアミノ基が存在する場合、それらは保護が必要であれば保護される。 ]

30

## 【 0 1 3 0 】

アミド化反応は周知である。例えば、全ての記号が前記と同じ意味を有する、式 ( I I ) により表される化合物と式 ( I I I ) により表される化合物との反応は :

- ( 1 ) 酸ハロゲン化物の使用による反応手順、
- ( 2 ) 混合酸無水物の使用による反応手順および
- ( 3 ) 縮合剤の使用による反応手順

により例示される。

40

## 【 0 1 3 1 】

これらの反応手順に具体的に言及すると、

( 1 ) 酸ハロゲン化物を用いる反応手順は、実際には、例えば、有機溶媒 ( 例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなど ) 中、約 - 2 0 から還流温度で、カルボン酸を酸ハロゲン化剤 ( 例えば、塩化オキサリル、塩化チオニルなど ) と反応させ、続いて、得られた酸ハロゲン化物を、有機溶媒 ( 例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなど ) 中または溶媒なしで、塩基 ( 例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど ) の存在下で、およそ 0 から 4 0 の温度で、アミンと反応させることによって行わ

50

れる。あるいは、本手順は、得られた酸ハロゲン化物を有機溶媒（例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど）中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロリド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ-n-オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリドなど）の存在下または非存在下、約0から40の温度で、アルカリ水溶液（例えば、重炭酸ナトリウムまたは水酸化ナトリウム水溶液など）を使用しながら、アミンと反応させることによって行われ得る。

(2) 混合酸無水物を用いる反応手順は、実際には、例えば、カルボン酸を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中または溶媒なしで、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど）存在下、約0から40の温度で、酸ハロゲン化物（塩化ピパロイル、塩化トシル、塩化メシルなど）または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなど）と反応させ、続いて、得られた混合酸無水物を、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中、約0から40の温度で、アミンと反応させることによって行われる。

(3) 縮合剤を使用した反応手順は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中または溶媒なしで、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジンなど）の存在下または非存在下、縮合剤（例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド、1,1'-プロピルホスホン酸無水物(1-プロパンホスホン酸環状無水物、PPA)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)など)を使用し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を使用、または使用せずに、約0から40の温度で、アミンと反応させることによって行われる。

#### 【0132】

式(I)により表される本発明化合物の一連の合成において、脱保護反応は、カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基が存在する場合、適切な合成段階で行われ得る。

#### 【0133】

カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基の脱保護反応は周知であり、これには、例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- (2) 酸性条件下での脱保護、
- (3) 水素化分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応

などが含まれる。

#### 【0134】

これらの方法を詳細に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）、炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）またはそれらの溶液またはそれらの混合物を用いて、0から40の温度で行われる。

(2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはそれらの混合物（臭化水素酸/酢酸など）を用いて、2,2,2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下で、0から100の温度で行われる。

(3) 水素化分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどのエーテル；例えばメタノール、エタノールなどのアルコール；例えばベンゼン、トルエンなどのベンゼン類；例えばアセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類；例えばアセトニトリルなどのニトリル類；例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合物など）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、白金酸化物、ラネーニッケルなど）存在下、常圧または高圧の水素雰囲気下、またはギ酸アンモニウムの存在下、0から200の温度で行われる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水混和性有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0から40の温度で行われる。

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2から7.2の緩衝液、またはそれら溶液と有機溶媒、例えばテトラヒドロフランなどとの混合液）中、亜鉛粉末の存在下、0から40の温度で、場合によっては超音波処理下で行われる。

(6) 金属錯体を用いた脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノールなど）、水またはそれらの混合液中で、トラッピング試薬（水素化トリブチルすず、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン、1,3-ジメチルバルピツール酸など）存在下、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサンカルボン酸など）および/または有機酸の塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウムなど）の存在下、ホスフィン試薬（トリフェニルホスフィンなど）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、パラジウム(II)ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリド、酢酸パラジウム(II)、ロジウム(I)トリス（トリフェニルホスフィン）クロリドなど）を用いて、0から40の温度で行われる。

#### 【0135】

前記に加えて、脱保護反応は、例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載の方法により行われ得る。

#### 【0136】

カルボキシル基に対する保護基としては、例えば、メチル、エチル、アリル、tert-ブチル、トリクロロエチル、ベンジル(Bn)、フェナシル、p-メトキシベンジル、トリチル、2-クロロトリチルまたはこれらの構造を含有する固形担体などが挙げられる。

#### 【0137】

水酸基に対する保護基としては、例えば、メチル(Me)、トリチル(Tr)、メトキシメチル(MOM)、1-エトキシエチル(EE)、メトキシエトキシメチル(MEM)、2-テトラヒドロピラニル(THP)、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEs)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、tert-ブチジフェニルシリル(TBDPS)、アセチル(Ac)、ピバロイル(Pv)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、アリルオキシカルボニル(Alloc)または2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)などが挙げられる。

#### 【0138】

10

20

30

40

50

アミノ基に対する保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル (Bpoc)、トリフルオロアセチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル (BOM)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) などが挙げられる。

【0139】

カルボキシル基、水酸基またはアミノ基に対する保護基は、前記のものに限定されないが、容易かつ選択的に脱保護される基が含まれる。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載の基である。

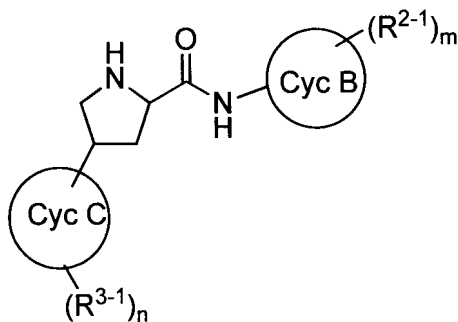
10

【0140】

当業者により容易に理解されるように、これらの脱保護反応を選択することによって、本発明の標的化合物が容易に調製され得る。

1)  $R^{5-1}$ がCyc Bに窒素原子で結合するカルボキサミドを示す式(III-1)の化合物、すなわち、式(III-1)で示される化合物：

【化66】



(III-1)

20

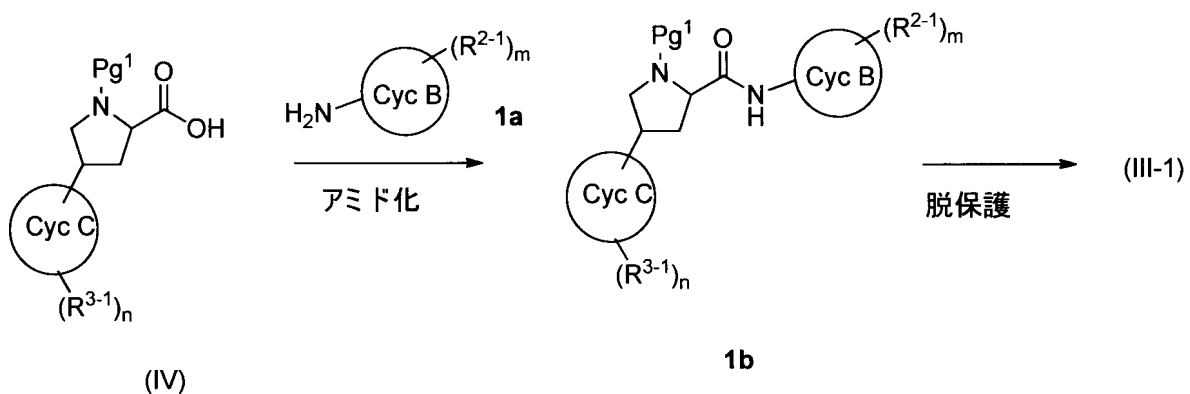
30

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を有する。)は、反応スキーム1で概説されるようにして調製し得る：

【0141】

【化67】

### 反応スキーム1



40

【0142】

50

[ 式中、P g 1 は前記のアミノ基の保護基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を有する。 ]

【 0 1 4 3 】

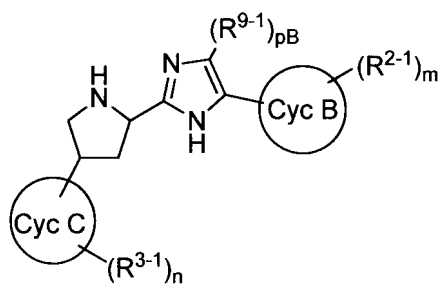
反応スキーム 1 において、式 ( I V ) で示される化合物と式 1 a で示されるアミン化合物は前記のアミド化反応により縮合し、式 1 b で示される化合物を生成し得る。式 1 b で示される化合物は前記の脱保護反応により式 ( I I I - 1 ) に示されるアミン化合物へ変換され得る。

【 0 1 4 4 】

2 )  $R^{5-1}$  が 4 位で C y c B に結合しているイミダゾールを示す式 ( I I I ) の化合物、すなわち、式 ( I I I - 2 ) によって表される化合物 :

10

【 化 6 8 】



(III-2)

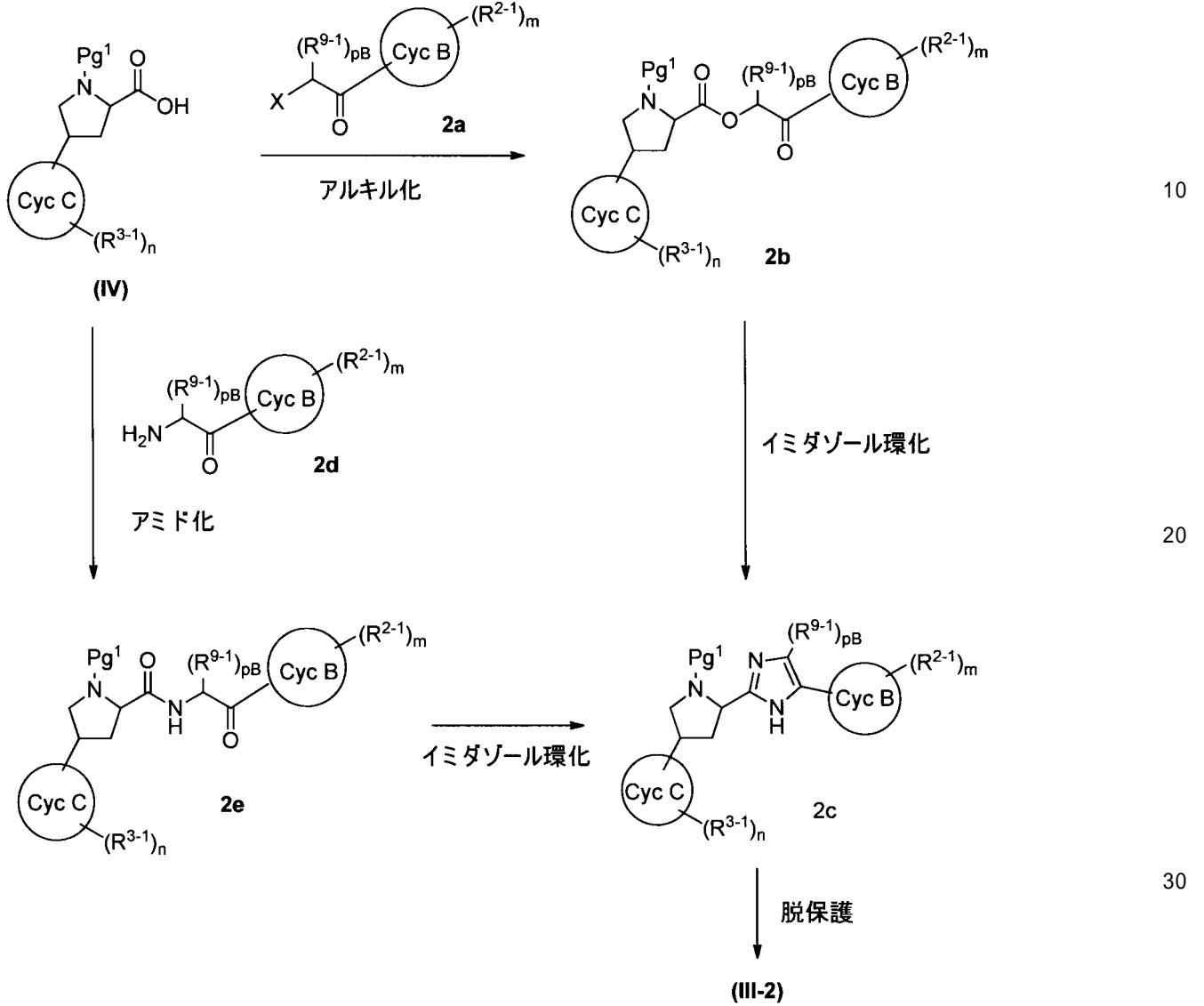
20

( 式中、 $R^{9-1}$  は  $R^9$  と同じ意味を有し、その他の記号は前記と同じ意味を持つ ) は、反応スキーム 2 で概説されるようにして調製し得る :

【 0 1 4 5 】

## 【化 6 9】

## 反応スキーム 2



## 【0146】

[式中、Xはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、その他の記号は前記と同じ意味を有する。]

## 【0147】

反応スキーム 2 において、式 (IV) で示される化合物から式 2 b で示される化合物への反応はアルキル化反応である。 40

## 【0148】

アルキル化反応は周知である。例えば、式 (IV) で示される化合物と式 2 a で示される化合物のアルキル化反応は、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトンまたはアセトニトリルなどの溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、N, N - ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基存在下、 $-20$  から還流温度下にて、式中、すべての記号が前記と同じ意味を有する式 2 b で示される化合物を生成し得る。

## 【0149】

式 2 b で示される化合物から式 2 c で示される化合物への反応はイミダゾール形成反応 50

である。

【0150】

イミダゾール形成反応は周知である。例えば、式2bで示される化合物は酢酸アンモニウムまたはトリフルオロ酢酸アンモニウム存在下、キシレン、トルエンまたは酢酸といった適切な溶媒中、加熱および/またはマイクロ波を照射することにより、式2cで示される化合物へ変換され得る。

【0151】

また、式2cで示される化合物は式2eで示される化合物より調製され得る。式(IV)で示される化合物から式2eで示される化合物への反応はアミド化反応である。

【0152】

式(IV)で示される化合物と式2dで示される化合物のアミド化反応は前記の方法でなされ得る。

【0153】

式2eで示される化合物から式2cで示される化合物への反応はイミダゾール形成反応である。イミダゾール形成反応は前記と同じ方法にてなされ得る。

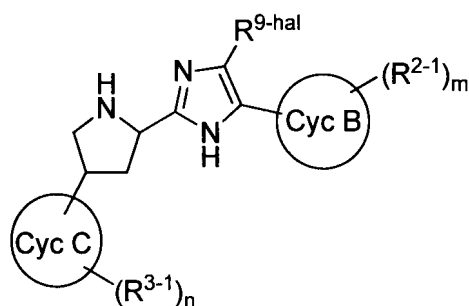
【0154】

式2cで示される化合物は前記の脱保護反応にて式(III-2)で示されるアミン化合物へ変換され得る。

【0155】

3)  $R^5$ が4位でCyc Bに結合し、かつ $R^{9-hal}$ を有するイミダゾール環を示す式(III-1)の化合物、すなわち、式(III-3)で示される化合物：

【化70】



(III-3)

(式中、 $R^{9-hal}$ はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、その他の記号は前記と同じ意味を有する)は、反応スキーム3で概説されるように調製され得る。

【0156】

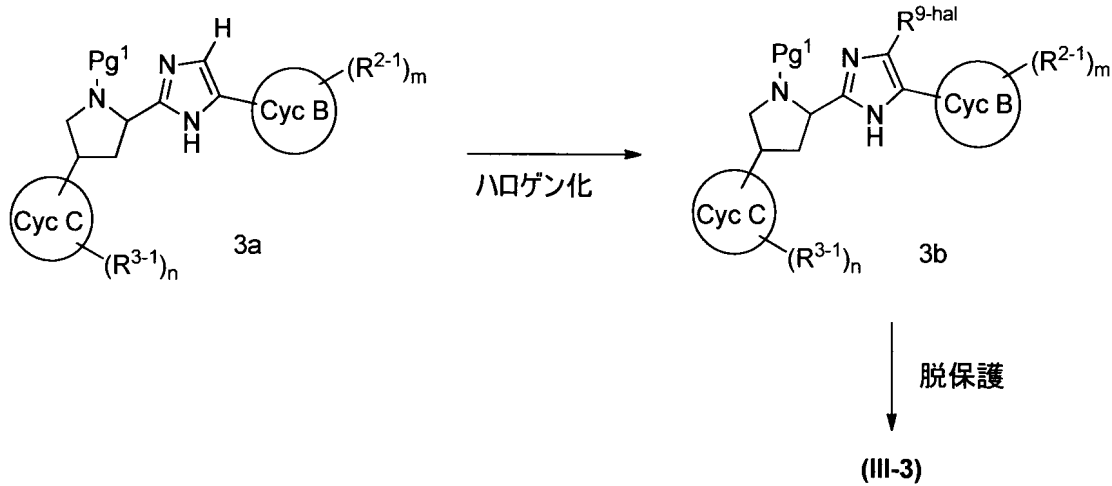
10

20

30

## 【化 7 1】

## 反応スキーム 3



10

## 【 0 1 5 7 】

[ 式中、すべての記号は前記と同じ意味を有する。 ]

20

## 【 0 1 5 8 】

反応スキーム 3 において、式 3 a で示される化合物から式 3 b で示される化合物への反応はハロゲン化反応である。

## 【 0 1 5 9 】

ハロゲン化反応は周知である。例えば、式 3 a で示される化合物と N - プロモコハク酸イミド、N - クロロコハク酸イミドまたは 1, 3 - ジクロロ - 5, 5 - ジメチルヒダントインなどの臭素化剤または塩素化剤を用い、アセトニトリル、クロロホルムまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、- 20 から還流温度下での反応により、式 3 b で示される化合物が供給される。

## 【 0 1 6 0 】

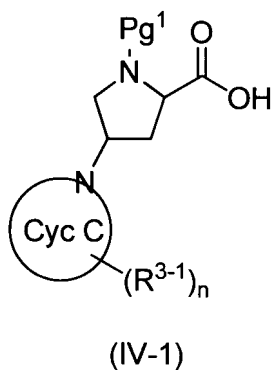
式 3 b で示される化合物は前記の脱保護反応にて式 ( III - 3 ) で示されるアミン化合物へ変換され得る。

30

## 【 0 1 6 1 】

4 ) Cyc C が窒素原子でピロリジン環に結合している式 ( IV ) の化合物、すなわち、式 ( IV - 1 ) で示される化合物 :

## 【化 7 2】



40

( 式中、すべての記号は前記と同じ意味を有する )

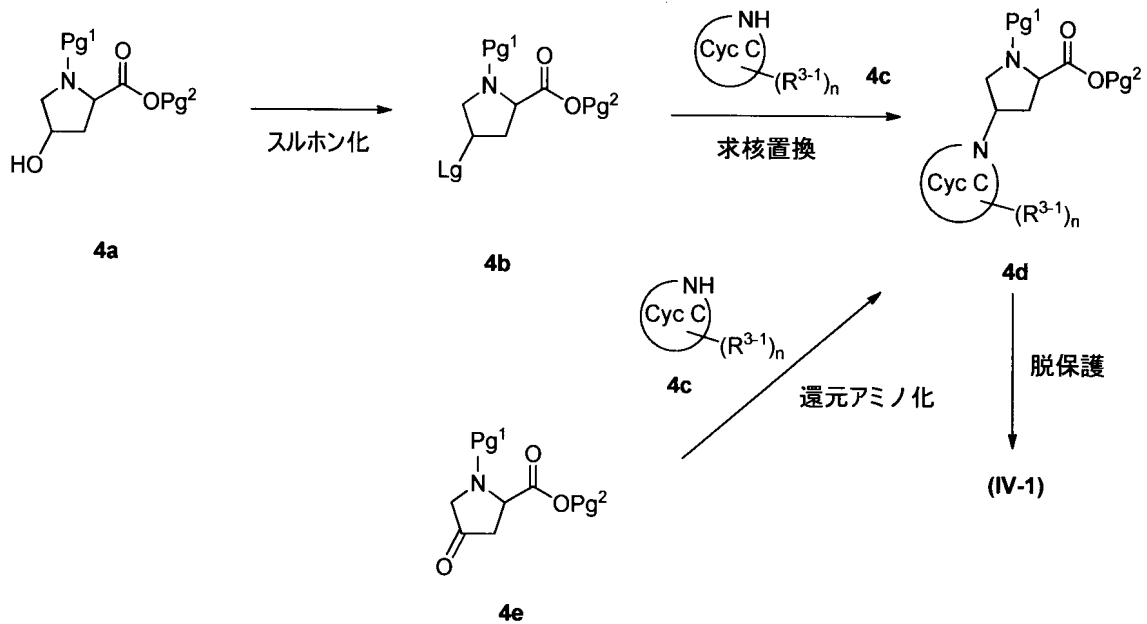
50

は、反応スキーム4にて概説されるようにして調製され得る。

【0162】

【化73】

#### 反応スキーム4



10

20

【0163】

[ 式中、P g<sup>2</sup> は前記のカルボキシル基の保護基を表し、L g はトリフラート、トシラート、メシラートを表し、その他の記号は前記と同じ意味を有する。 ]

【0164】

反応スキーム4において、式4aで示される化合物から式4bで示される化合物への反応はスルホン化反応である。

30

【0165】

スルホン化反応は周知である。例えば、式4aで示される化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホニルクロリドまたはメタンスルホニルクロリドなどのスルホン化試薬で、テトラヒドロフランまたはジクロロメタンなどの溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基存在下、-20 から還流温度下にて反応することにより、式4bにて示される化合物が供給される。

【0166】

式4bで示される化合物から式4dで示される化合物への反応は求核置換反応である。

【0167】

求核置換反応は周知である。例えば、化合物4bと化合物4cの求核置換反応はtert-ブタノールまたはN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基存在下、20 から還流温度下にて実施されることにより式4dで示される化合物を供給し得る。

40

【0168】

また、式4dで示される化合物は式4eで示される化合物より調製され得る。式4dで示される化合物から式4eで示される化合物の反応は還元的アミノ化反応である。

【0169】

式4eで示される化合物と式4cで示される化合物と式4cで示される化合物との還元的アミノ化反応は、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンまたは酢酸などの溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ

50

水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、 $-20$  から還流温度下にて実施されることにより式 4 d で示される化合物を供給し得る。

【0170】

式 4 d で示される化合物は前記の脱保護反応にて式 (IV - 1) で示されるアミン化合物へ変換され得る。

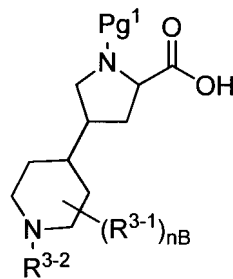
【0171】

5) CycC がピペリジン環の 4 位でピロリジン環に結合している適切に置換されたピペリジン環である式 (IV) の化合物、すなわち、式 (IV - 2) で示される化合物：

【0172】

【化74】

10



(IV-2)

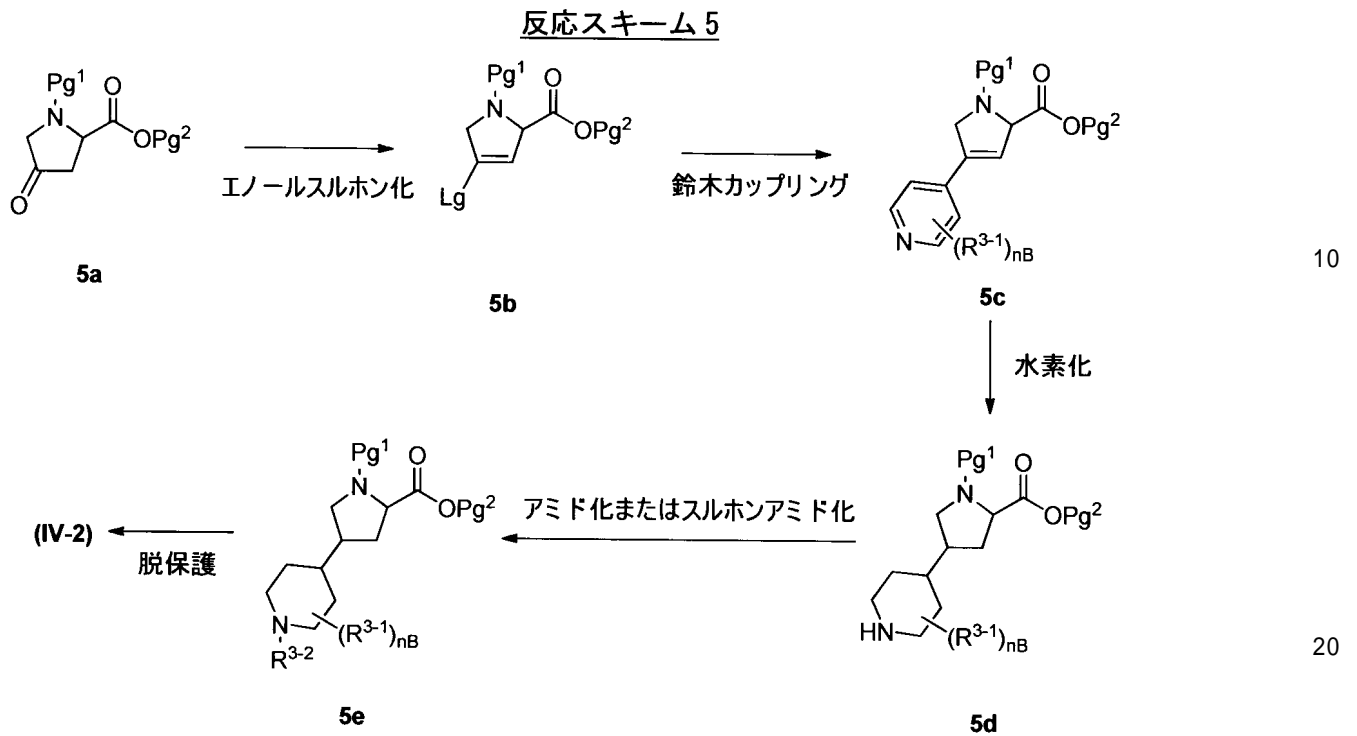
20

【0173】

(式中、 $R^{3-1}$ と $R^{3-2}$ は $R^3$ と同じ意味を有する、ただし、 $R^{3-1}$ と $R^{3-2}$ 中のカルボキシル基、水酸基またはアミノ基は必要に応じて保護されてもよい) は、反応スキーム 5 にて概説されるようにして調製され得る：

【0174】

【化 7 5】



【 0 1 7 5】

[ 式中、すべての記号は前記と同じ意味を有する。 ]

【 0 1 7 6】

反応スキーム5において、式5aで示される化合物から式5bで示される化合物への反応はエノールスルホン化反応である。

【 0 1 7 7】

エノールスルホン化反応は周知である。例えば、式5aで示される化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド、2-[N,N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ピリジン、p-トルエンシルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンシルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドなどのスルホン化試薬とテトラヒドロフランまたはジクロロメタンなどの溶媒中、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの塩基存在下、 $-78^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  で反応することにより、式5bで示される化合物が供給される。

【 0 1 7 8】

式5bで示される化合物と適切に官能基化された4-ピリジンボロン酸またはエステルの鈴木カップリング反応は、無水炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム またはリン酸カリウムなどの塩基存在下、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド、酢酸パラジウム(II)またはビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)などの触媒を用いて、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンまたは1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどのホスフィン配位子の存在下、または非存在下、約  $70^{\circ}\text{C}$  から還流温度下にて、式5cで示される化合物を供給する。

【 0 1 7 9】

適切に置換されたボロン酸またはエステルが市販されていない場合、その4,4,5,

10

20

30

40

50

5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] - ジオキサボロラン中間体は、Ishiyama, Tらの方法 ( J . Org . Chem . , 1995 , 60 ( 23 ) , 7508 ) を用いて、対応するアリールハライドまたはアリールトリフラートからビス ( ピナコラト ) ジボロンなどのジボロン種とのパラジウムを介したカップリングにより調製され得る。また、対応するボロン酸はアリール / ヘテロアリールハライドの金属ハロゲン交換において、トリアルコキシホウ素試薬で反応を停止し、水で処理することによりそのボロン酸を調製し得る。( Miyaura , N . ; Suzuki , A . Chem . Review , 1995 , 95 , 2457 )

【 0180 】

5c の水素化反応はメタノール、エタノール、または酢酸などの溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、プラチナ炭素または酸化白金などの触媒存在下、大気圧、または加圧水素雰囲気下にて実施されることにより式 5d で示される化合物を生成し得る。

10

【 0181 】

式 5d にて示される化合物はアミド化反応またはスルホンアミド化反応により、式 5e で示される N - 置換化合物に変換され得る。

【 0182 】

$R^{3-2}$  がアシル基を示す式 5e の化合物は、前記のアミド化を用いて  $R^{3-2}$  基を導入することにより調製し得る。

20

【 0183 】

$R^{3-2}$  がスルホニル基を示す式 5e の化合物は、スルホンアミド化反応を用いて  $R^{3-2}$  基を導入することにより調製され得る。

【 0184 】

スルホンアミド化反応は周知である。例えば、式 5d で示される化合物をアルキルスルホン酸無水物、アルキルスルホニルクロリド、またはアリールスルホニルクロリドなどの適切に置換されたスルホン化試薬とテトラヒドロフランまたはジクロロメタンなどの溶媒中、N, N - ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基存在下、-20 から還流温度下にて反応することにより、式 5e で示される化合物を供給する。

【 0185 】

式 5e で示される化合物は前記の脱保護反応により式 ( IV - 2 ) で示されるアミン化合物に変換され得る。

30

【 0186 】

本発明化合物は、前記の反応またはその反応の改変法によって調製され得る。

【 0187 】

他の出発化合物または、試薬として使用される化合物は、公知の方法の組み合わせ、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations , 2nd Edition ( Richard C. Larock , John Wiley & Sons Inc , 1999 ) または Elmer J. Rauckmanら、J. Org. Chem. , 1976 , 41 ( 3 ) , 564 などに記載の方法によって容易に調製され得る公知の化合物である。

40

【 0188 】

本明細書の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかであるように、水浴、油浴、砂浴、加熱ブロック、またはマイクロ波を用いて行われ得る。

【 0189 】

本明細書の各反応において、ポリマー ( 例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレンまたはポリエチレングリコールなど ) により支持される固相試薬が使用され得る。

【 0190 】

本明細書の各反応において、得られる生成物は、従来の技術によって精製され得る。例

50

えば、精製は大気圧または減圧下での蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂、カラムクロマトグラフィー、洗浄、研和または再結晶化によって行われ得る。精製は、各反応段階後、またはいくつかの反応段階後に行われ得る。

【0191】

ポリスチレン樹脂が使用される本明細書の反応において、得られる生成物は、従来の技術によって精製され得る。例えば、精製は溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸ノトルエンなど）での複数回の洗浄によって行われ得る。

【0192】

毒性：

式(I)により表される化合物、それらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグは低毒性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、発生毒性、心毒性、薬物相互作用、発がん性）を示し、出血といった副作用もない。したがってこれは医薬的用途にとって安全とみなすことができる。

【0193】

医薬品への適用：

本発明化合物は、治療的に有用である。したがって、本発明は、治療によるヒトまたは動物の身体の処置における使用のための、前記で定義された式(I)の化合物または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを提供する。

【0194】

前記で定義された式(I)の化合物または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、および医薬的に許容可能な担体または希釈剤からなる医薬組成物も提供される。

【0195】

前記の医薬組成物は、一般的には、最大85wt%の本発明化合物を含有する。より一般的には、最大50wt%の本発明化合物を含有する。好ましい医薬組成物は、滅菌状態であり、発熱物質不含である。さらに、本発明により提供される医薬組成物は、一般的には、おおむね純粋な光学異性体である本発明化合物を含有する。

【0196】

本発明化合物は一般に、通常は経口、非経口、または持続的な投与により全身的または局所的に投与され得る。

【0197】

治療的有効量の本発明化合物が患者に投与される。投与しようとする用量は、例えば、年齢、体重、症状、所望の治療効果、投与経路および治療の持続期間に依存して決定される。成人において、1人当たりの用量は一般に、経口投与によって、1日当たり最大数回、1mgから1000mgであり、非経口投与（好ましくは静脈内投与）によって、1日当たり最大数回、または静脈から1日当たり1から24時間の連続投与で、1mgから1000mgである。

【0198】

上述のように、使用しようとする用量は、様々な条件に依存する。したがって、前記で示される範囲よりも少ないまたは多い用量で使用され得るケースがある。

【0199】

本発明化合物または医薬組成物は、例えば、経口投与用の固形の形態で、経口投与用の液体形態で、非経口投与用の注射、塗布剤または坐薬で投与され得る。経口投与のための固形形態としては、圧縮錠剤、丸剤、カプセル、分散性粉末および顆粒剤が挙げられる。カプセルとしては、硬カプセルおよび軟カプセルが挙げられる。

【0200】

このような固形形態において、1以上の活性化合物を、賦形剤（例えばラクトース、マ

10

20

30

40

50

ンニトール、グルコース、微結晶セルロースまたはデンプンなど)、結合剤(例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど)、崩壊剤(例えば繊維素グリコール酸カルシウムなど)、潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウムなど)、安定化剤、溶液アジュバント(例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸など、凝集防止剤、例えばデンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウム;飽和剤、染料、甘味料、湿潤剤、例えばレシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩など;および、一般に、製剤処方中で使用される、無毒性で薬理的に不活性の物質と混合し、例えば、混合、造粒、錠剤化、糖コーティングまたはフィルムコーティング過程によって、通常の薬務で周知の方法に従い調製し得る。固形形態は、必要に応じて、コーティング剤(例えば、糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸エステルなど)でコーティングされ得るか、または2以上のフィルムでコーティングされ得る。さらに、コーティングは、ゼラチンなどの吸収性材料をカプセル内に封入することを含み得る。

#### 【0201】

経口投与のための液体形態としては、医薬的に許容可能な溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルが挙げられる。このような形態において、1以上の活性化化合物を、当技術分野で一般に使用される希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混合物など)に、溶解、懸濁、または乳化し得る。加えて、このような液体形態はいくつかの添加物、例えば、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、甘味料、香味料、香料、保存料または緩衝剤も含み得る。シロップは、担体として、例えば、サッカロースまたはサッカロースとグリセリン、および/またはマンニトールおよび/またはソルビトールを含有し得る。

#### 【0202】

懸濁液およびエマルジョンは、担体として、例えば天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルアルコールを含有し得る。筋肉内注射用の懸濁液または溶液は、活性化化合物とともに、医薬的に許容可能な担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール(例えばプロピレングリコール)、および必要に応じて、適切な量の塩酸リドカインを含有し得る。

#### 【0203】

注射または点滴用の溶液は、担体として、例えば滅菌水を含有し得るか、または好ましくは、これらは、滅菌、水性の等張食塩水溶液の形態であり得る。

#### 【0204】

非経口投与用の注射剤としては、滅菌水性の懸濁液、エマルジョンおよび、使用直前に注射用の溶媒に溶解または懸濁される固形形態が挙げられる。注射剤において、1以上の活性化化合物が、溶媒に溶解、懸濁または乳化され得る。溶媒としては、注射用の蒸留水、食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールといったアルコール、またはそれらの混合物が挙げられ得る。注射剤には、いくつかの添加物、例えば、安定化剤、溶液アジュバント(例えばグルタミン酸、アスパラギン酸またはポリソルベート80(登録商標)など)、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存料が含まれ得る。これらは、最終段階で滅菌され得るか、または滅菌法に従い調製され得る。これらはまた、滅菌固形形態、例えば、使用直前に注射用滅菌水または他の滅菌希釈剤に溶解され得る凍結乾燥品などでも製造され得る。

#### 【0205】

非経口投与のための他の形態としては、1以上の活性化化合物を含み、それ自体公知の方法により調製され得る、外用のための液体、軟膏および経皮性塗布剤、吸入剤、噴霧剤、坐薬および膺坐薬が挙げられる。

#### 【0206】

噴霧剤は、一般に使用される希釈剤以外のさらなる物質、安定化剤、例えば亜硫酸水素ナトリウムなど、および等張性を付与し得る緩衝液、例えば等張緩衝液、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたはクエン酸などを含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0207】

発明の効果：

式(I)により表される本発明化合物は、第XIa因子の強力かつ選択的な阻害剤として作用し、安定性や水溶性、その他同種のものといった医薬品として優れた性質を示す。したがって、本発明化合物は、血栓塞栓性疾患を予防および/または処置することにおいて有用である。本発明化合物の利点の一つは、これらが第XIa因子に対する高い阻害活性と、出血といった副作用を有さない高い安全性を提供することができることである。

## 【0208】

したがって、本発明は前記で定義される式(I)の化合物、または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを、血栓塞栓性疾患を処置または予防する際の使用のために提供する。血栓塞栓性疾患に罹患しているかまたは罹患し易い患者を処置するための方法も提供されるが、この方法は、前記患者に、有効量の前記で定義される式(I)の化合物、または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与することを含む。さらに、血栓塞栓性疾患を処置または予防する際に使用するための薬物の製造において、前記で定義される式(I)の化合物、または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用が提供される。

10

## 【0209】

血栓塞栓性疾患は、例えば、動脈性心血管血栓塞栓性障害、静脈性心血管血栓塞栓性障害、動脈性脳血管血栓塞栓性障害、静脈性脳血管血栓塞栓性障害および心室または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群から選択され得る。

20

## 【0210】

より具体的には、動脈性心血管血栓塞栓性障害は、冠動脈疾患、虚血性心筋症、急性冠症候群、冠動脈血栓症、不安定狭心症および非Q波心筋梗塞の虚血性合併症、医学的に管理される、または引き続き経皮的冠動脈形成術を伴う急性非ST上昇および/またはST上昇心筋梗塞、狭心症、例えば安定労作性狭心症、異型狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞(例えば最初の心筋梗塞または再発心筋梗塞)、急性心筋梗塞、冠動脈バイパス手術後の再閉塞および再狭窄、経皮的冠動脈形成術/経管冠動脈ステント留置術後または冠動脈に対する血栓溶解治療後の再閉塞および再狭窄、虚血性突然死により例示され得る。静脈性心血管血栓塞栓性障害は、大きな一般外科手術、腹部手術、人工股関節置換手術、膝の置換術、股関節骨折手術、多発性骨折、多発損傷、外傷、脊髄損傷、火傷、重症管理室における、深部静脈血栓症(DVT)および/または肺塞栓(PE)、急性疾患中に運動が著しく制限されている内科患者におけるDVTおよび/またはPE、癌化学療法を受けている患者におけるDVTおよび/またはPE、脳卒中の患者におけるDVTおよび/またはPE、PE(肺塞栓)があるかまたはない、症候性または無症候性DVTにより例示され得る。動脈性脳血管血栓塞栓性障害は、脳卒中、虚血性脳卒中、急性脳卒中、非弁膜性のまたは弁膜性の心房細動がある患者における脳卒中、脳動脈血栓症、脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)、ラクナ梗塞、アテローム動脈硬化性血栓性脳梗塞、脳動脈塞栓、脳血栓症、脳血管障害、無症候性脳梗塞により例示され得る。

30

40

## 【0211】

静脈性脳血管血栓塞栓性障害は、頭蓋内静脈血栓症、脳塞栓、脳血栓症、静脈洞血栓症、頭蓋内静脈洞血栓症、海綿静脈洞血栓症により例示され得る。心室におけるかまたは末梢循環における血栓塞栓性障害は、静脈血栓症、全身性静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、非弁膜性のまたは弁膜性の心房細動、心原性脳塞栓症播種性血管内凝固障害(DIC)、敗血症、急性呼吸不全症候群(ARDS)、急性肺障害(ALI)、抗リン脂質抗体症候群、腎塞栓、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)、末梢動脈性疾患、動脈塞栓症および、医療移植片、装置または、血栓症を促進する人工面(例えば、カテーテル、ステント、人工心臓弁または透析装置など)に血液が曝露される手術に起因する血栓症により例示され得る。

50

## 【0212】

好ましくは、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞（例えば最初の心筋梗塞または再発性心筋梗塞）、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓、腎塞栓、門脈血栓症、肺塞栓、肺梗塞、肝塞栓、腸間膜動脈および/または静脈塞栓症、網膜静脈および/または動脈の閉塞、全身性塞栓症、心原性脳塞栓症播種性血管内凝固障害（DIC）、急性呼吸不全症候群（ARDS）、急性肺障害（ALI）、抗リン脂質抗体症候群、冠動脈バイパス術に起因する血栓症、および、医療移植片、装置または、血栓症を促進する人工面（例えば、カテーテル、ステントまたは人工心臓弁など）に血液が曝露される手術に起因する血栓症から選択される。

10

## 【0213】

本発明化合物はまた、1以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与され得る。したがって、別の実施形態において、本発明は、血栓塞栓性障害の処置を必要とする患者に治療的有効量の第一および第二の治療剤を投与することを含む、血栓塞栓性障害を処置するための方法を提供し、この場合、第一の治療剤は、前記で定義された式（I）の化合物または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグであり、第二の治療剤は、第二の第XIa因子阻害剤、抗凝固薬、抗血小板薬、トロンピン阻害薬、血栓溶解剤、線維素溶解薬、セリンプロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤およびステロイドから選択される、少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、第二の治療剤は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、エノキサパリン、ダルテパリン、ベミパリン、チンザパリン、セムロパリン、ダナバロイド、合成五糖類、フォンダパリヌクス、ヒルジン、ジスルファトヒルジン、レピルジン、ピバリルジン、デシルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、カングレロル、エリノグレル、シロスタゾール、サルボグレラート、イロプロスト、ベラプロスト、リマプロスト、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ダレキサバン、ベトリキサバン、TAK-442、組織プラスミノゲン活性化因子、修飾組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ガベキサート、ガベキサート・メシル酸塩、ナファモスタット、シベレスタット、シベレスタット・ナトリウム水和物、アルベレスタット、ZD-8321/0892、ICI-200880、チプレスタット、エラフィン、1-アンチトリプシン、コーチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾンとトリウムシノロンから選択される、少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、第二の治療剤は、少なくとも一つの抗血小板剤である。好ましくは、抗血小板薬はクロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、カングレロル、エリノグレル、シロスタゾール、サルボグレラート、イロプロスト、ベラプロスト、リマプロストおよび/またはアスピリン、またはその組合せである。本発明は前記で定義される式（I）の化合物、または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグと前記に挙げられたものから選ばれる第2の治療剤の組み合わせを血栓塞栓性疾患の治療または予防の際の使用のために提供する。本発明は前記で定義される式（I）の化合物、または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグと第2の治療剤の組み合わせの使用を、血栓塞栓性疾患の治療または予防のために使用する薬剤の製造において、提供する。

20

30

40

## 【0214】

別の実施形態として、本発明は前記で定義される式（I）の化合物または医薬的に許容可能なそれらの塩、それらのN-オキシド、それらの溶媒和物またはそれらのプロドラッグおよび追加の治療剤を含む医薬組成物を提供する。好ましくは、さらなる追加の治療剤

50

は、カリウムチャンネル開口薬、カリウムチャンネルブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、ナトリウム水素交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、抗アテローム硬化薬、抗凝固剤、抗血小板物質、抗血栓剤、血栓溶解促進剤 ( p r o t h r o m b o l y t i c a g e n t s )、フィブリノーゲンアンタゴニスト、利尿薬、降圧剤、ATPase阻害剤、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、プロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管形成調節因子、抗骨粗鬆症薬、ホルモン補充療法、ホルモン受容体調節因子、経口避妊薬、抗肥満薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流疾患薬、成長ホルモン剤および/または成長ホルモン分泌促進剤、甲状腺類似物、抗感染薬、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、コレステロール/脂質低下薬および脂質プロフィール療法、虚血ブ

10

## 【0215】

別の実施形態において、本発明は、抗不整脈薬、降圧剤、抗凝固薬、抗血小板薬、トロンピン阻害薬、血栓溶解剤、線維素溶解薬、カルシウムチャンネルブロッカー、カリウムチャンネルブロッカー、コレステロール/脂質低下薬、セリンプロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、抗炎症剤またはそれらの組み合わせから選択される追加の治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

## 【0216】

別の実施形態において、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、エノキサパリン、ダルテパリン、ベミパリン、チンザパリン、セムロパリン、ダナパロイド、合成五糖類、フォンダパリヌクス、ヒルジン、ジスルファトヒルジン、レビルジン、ピパリルジン、デシルジン、アルガトロパン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリジダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、プラスゲレル、チカグレロル、カングレロル、エリノグレル、シロスタゾール、サルボグレラート、イロプロスト、ベラプロスト、リマプロスト、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ダレキサバン、ベトリキサバン、TAK-442、組織プラスミノーゲン活性化因子、修飾組織プラスミノーゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ・ガベキサート、ガベキサート・メシル酸塩、ナファモスタット、シベレスタット、シベレスタット・ナトリウム水和物、アルベレスタット、ZD-8321/0892、ICI-200880、チプレスタット、エラフィン、1-アンチトリプシン、コーチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾンとトリウムシノロンまたはそれらの組み合わせから選択される追加の治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

20

30

## 【0217】

好ましい実施形態において、本発明は、追加の治療剤が、ACE阻害剤、AT-1受容体アンタゴニスト、 $\alpha$ -アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、ETA受容体アンタゴニスト、二重ETA/AT-1受容体アンタゴニストおよびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧剤、IKur阻害剤、エラスターゼ阻害剤、セリンプロテアーゼ阻害剤、ステロイドから選択される抗不整脈薬、トロンピン阻害剤、アンチトロンピン-III活性化因子、ヘパリン補因子II活性化因子、他の第XIa因子阻害剤、プラズマおよび/または組織カリクレイン阻害剤、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤(PAI-1)阻害剤、トロンピン活性化線溶阻害剤(TAFI)阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第IXa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤および第XIIa因子阻害剤から選択される抗凝固剤または、GPIIb/IIIaブロッカー、プロテアーゼ-活性化受容体(PAI-1)アンタゴニスト、PAR-4アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ-III阻害剤、他のホスホジエステラーゼ-阻害剤、P2X1アンタゴニスト、P2Y<sub>1</sub>受容体アンタゴニスト、P2Y<sub>12</sub>アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴ

40

50

ニスト、トロンボキサン A 2 合成阻害剤、シクロオキシゲナーゼ - 1 阻害剤、ホスホリパーゼ D 1 阻害剤、ホスホリパーゼ D 2 阻害剤、ホスホリパーゼ D 阻害剤、糖タンパク質 V I ( G P V I ) アンタゴニスト、糖タンパク質 I b ( G P I b ) アンタゴニスト、増殖停止 - 特異的遺伝子 6 産物 ( G a s 6 ) アンタゴニストおよびアスピリンから選択される抗血小板薬またはそれらの組み合わせである、医薬組成物を提供する。

【 0 2 1 8 】

好ましい実施形態において、本発明は、追加の治療剤が抗血小板薬またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。

【 実施例 】

【 0 2 1 9 】

本発明実施のための最良の様式

本発明は以下の実施例および生物学的実施例によって例証されるが、それに限定されるものではない。

【 0 2 2 0 】

クロマトグラフ分離およびTLCで表記される括弧内の溶媒は溶離液または展開溶媒を示し、また用いられる溶媒比はクロマトグラフ分離またはTLCにて混合パーセンテージとして示される。化合物が乾燥されると表記されている場合、無水硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムが使用される。NMRにおける括弧内の溶媒は測定で使用された溶媒を示す。DMSO-d<sub>6</sub>は重水素化ジメチルスルホキシドを示し；CDCl<sub>3</sub>は重水素化クロロホルムを示し；CD<sub>3</sub>ODは重水素化メタノールを示し；D<sub>2</sub>Oは重水を示す。以下の略称は<sup>1</sup>H NMRスペクトル情報中で用いられる：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、quint. (クインテット)、br. (ブロード)、app. (見かけ上)、obs. (不明瞭)。

【 0 2 2 1 】

以下の実施例中の化合物を含む、本明細書中で用いられる化合物は通常、IUPACルールに基づいて命名することができるコンピュータプログラム；Advanced Chemistry Development Inc.社製ACD/Name (登録商標)、ChemAxon Ltd.社製JChem for ExcelまたはMarvin Sketch、またはIUPAC命名法を用いて命名されている。以下の実施例それぞれにおいて、実施例の目的化合物の名称は実施例番号に続いて記載されており、その化合物は“標題化合物”と記載されている場合がある。

【 0 2 2 2 】

実施例 1: メチル (2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキシレート 塩酸塩

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸 塩酸塩 (1.0 g, 7.6 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に0 で塩化チオニル (0.83 mL, 11.4 mmol) を加えた。室温まで昇温した後、一晚加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮、乾燥することにより標題化合物 (1.2 g, 92%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.99 (br. s, 2H), 5.58 (br. s, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.23-2.04 (m, 2H).

【 0 2 2 3 】

実施例 2: 1-ベンジル 2-メチル (2S,4R)-4-ヒドロキシ-1,2-ピロリジンジカルボン酸

クロロギ酸ベンジル (1.0 mL, 7.9 mmol) を実施例1で製造した化合物 (1.2 g, 6.6 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (4.0 g)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5.0 mL) とTHF (20 mL) の混合物中に0 で加えた。室温で3時間攪拌した後、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (1.4 g) を加え、反応混合物を酢酸エチルと水で分液した後、合わせた有機抽出液を乾燥、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、40 g、20-80% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (1.3 g, 72%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.35-7.29 (m, 5H), 5.18-4.97 (m, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 3.71 (s, 1.5H), 3.62-3.51 (m, 3.5H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 4 】

実施例 3: 1-ベンジル 2-メチル (2S,4S)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-1,2-ピロリジンカルボン酸

実施例2で製造した化合物(1.0 g, 3.6 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.24 mL, 7.16 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液中、-20 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.904 g, 5.36 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、濃縮、乾燥して未精製のトリフラートを得た。その粗生成物をtert-ブタノール (50 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.24 mL, 7.16 mmol) と 1-(メチルスルホニル)ピペラジニル (1.76g, 10.7 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を100 で48時間加熱した。室温に冷却後、溶媒を留去し、未精製の反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、20-60% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより標題化合物(2.35 g, 85%)をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 7.35-7.28 (m, 5H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.15-4.31 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 1.7H), 3.55 (s, 1.3H), 3.33-3.22 (m, 5H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 5H), 1.91-1.81 (m, 1H)。

10

## 【 0 2 2 5 】

実施例 4: (2S,4S)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジンカルボン酸

実施例3で製造した化合物のテトラヒドロフラン (20 mL)、水(20 mL)の溶液に0 で水酸化リチウム (0.203 g, 8.4 mmol)を加えた。室温に昇温後、一晚攪拌した。反応混合物を2 M 塩酸を用いて注意深くpH5の酸性とした。水溶液を酢酸エチルで抽出し(2 x 300 mL)、合わせた有機相を乾燥、濃縮することにより標題化合物(0.565 g, 65%)を白色個体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 7.36-7.33 (m, 5H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.37-3.17 (m, 4H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 6H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H)。

20

## 【 0 2 2 6 】

実施例 5: ベンジル (2S,4S)-2-[(4-{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}フェニル)カルバモイル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

実施例4にて製造された化合物(0.20 g, 0.40 mmol)と2-メチル-2-プロパニル 4-アミノベンゾエート (0.154 g, 0.80 mmol)のピリジン(50 mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.630 mg 3.2 mmol)を0 で加えた。反応を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン (20 mL)で希釈した。この溶液を食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、20-80% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(0.185 g, 65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 9.15 (br. s, 0.6H), 8.33 (br. s, 0.4H), 7.88 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.35-7.01 (m, 5H), 5.22-4.93 (m, 2H), 4.56-4.36 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 4H), 2.93-2.78 (m, 3H), 2.69-2.48 (m, 6H), 2.45-2.24 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)。

30

40

## 【 0 2 2 7 】

実施例 6: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

実施例5で製造した化合物(2.1 g, 7.4 mmol)のエタノール(100 mL)溶液にパラジウム炭素 (0.40 g、20% by wt)を加えた。反応を水素雰囲気下(50 psi)、室温で6時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過、濃縮することにより標題化合物(1.10 g, 69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.85 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 3.95 (dd, 1

50

H), 3.28 (dd, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.60-2.44 (m, 5H), 2.05 (br. s, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

【0228】

実施例 7: 1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸

ピペリジン-4-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(0.20 g, 0.82 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.20 mL, 1.6 mmol) と N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミダミド (0.30 g, 0.98 mmol) を加えて、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し食塩水で洗浄した。有機相を乾燥、濃縮することにより、標題化合物(200 mg, 76%) を白色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.91 (d, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.63-2.66 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 18H).

【0229】

実施例 8: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-1- { [1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジニル]カルボニル } -4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

実施例6で製造した化合物(0.2 g, 0.7 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL) 溶液に2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (0.10 g, 0.26 mmol) を0 で加えた。20分攪拌後、実施例7で製造した化合物(0.12 g, 0.26 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。氷水を加えて反応を停止後、得られた沈殿を濾取、乾燥し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物(0.11 g, 61%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 9.35 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.37 (t, 1H), 3.34 (t, 3H), 3.10-2.93 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.47 (s, 18H).

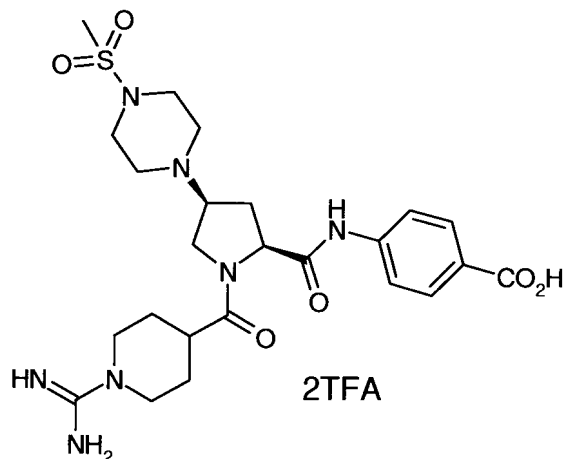
【0230】

実施例 9: 4-[( { (2S,4S)-1-[(1-カルバムイミドイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]安息香酸

ニトリフルオロ酢酸塩

【化76】

30



40

実施例8で製造した化合物(0.11 g, 0.13 mmol)のジクロロメタン (15 mL) 溶液に0 で

50

トリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加えた。室温に昇温し、18時間攪拌した。溶媒と過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去した。固体を水に溶解し、凍結乾燥することにより標題化合物 (0.030 g, 40%)をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.97 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.26-4.01 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.41 (br. s, 4H), 3.25-3.04 (m, 6H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  550 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 3 1 】

実施例 10: 4-(N',N''-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバミイミダミド)安息香酸

4-カルバミイミダミド安息香酸 塩酸塩 (0.27 g, 1.3 mmol)のエタノール溶液(10 mL)に、2 M NaOH水溶液 (1.0 mL)と二炭酸ジ-tert-ブチル (0.68 g, 3.1 mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応を濃縮し残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより標題化合物(0.43 g, 75%)をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 13.1 (br. s, 1H), 9.05 (br. s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

【 0 2 3 2 】

実施例 11: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( (2S,4S)-1-[4-(N',N''-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバミイミダミド)ベンゾイル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]ベンゾエート

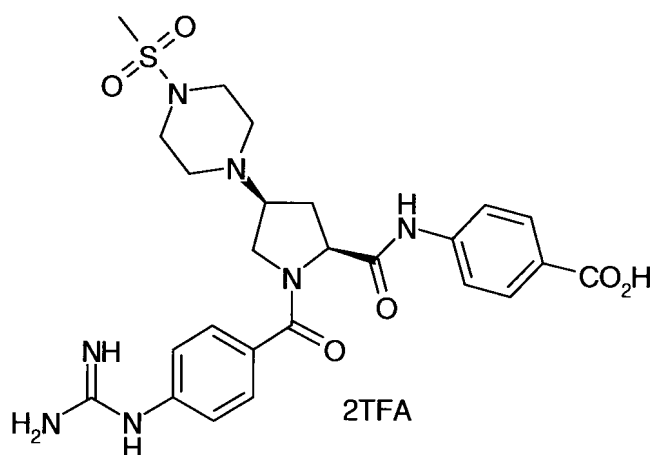
実施例8に記載の方法に従い、実施例6で製造した化合物を実施例10で製造した化合物と反応することにより標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 5.00 (t, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.45 (t, 1H), 3.29-3.21 (m, 5H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.57 (s, 18H).

【 0 2 3 3 】

実施例 12: 4-[( (2S,4S)-1-(4-カルバミイミダミドベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化 7 7】



実施例11で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 回転異性体が存在) 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.84-4.74 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 0.5H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 0.5H), 3.66-3.11 (m, 8H), 3.05 (s, 1.5H), 3.01 (m, 1.5H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  558 (M+H) $^+$

【0234】

実施例13: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-1-( { シス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } アミノ)メチル]シクロヘキシル } カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

10

実施例8に記載の方法に従い、実施例6で製造した化合物をシス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } アミノ)メチル]シクロヘキサノールカルボン酸と反応することにより、標題化合物を白色固体として得た。

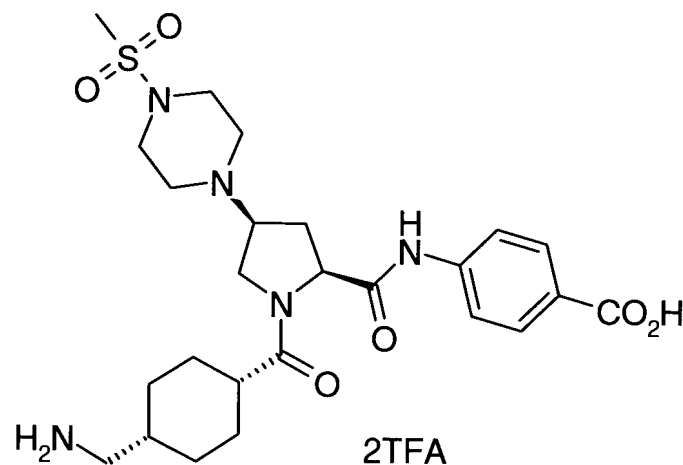
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.89 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.33 (t, 4H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.70-2.59 (m, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.58 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.23-1.09 (m, 2H).

【0235】

実施例 14: 4-[( { (2S,4S)-1- { [シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

20

【化78】



30

実施例13で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.97 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.54-3.53 (m, 6H), 3.07-3.05 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 7H).

ESI MS  $m/z$  536 (M+H) $^+$

【0236】

実施例 15: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-1-( { トランス-4-[(1S)-1-( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]シクロヘキシル } カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

50

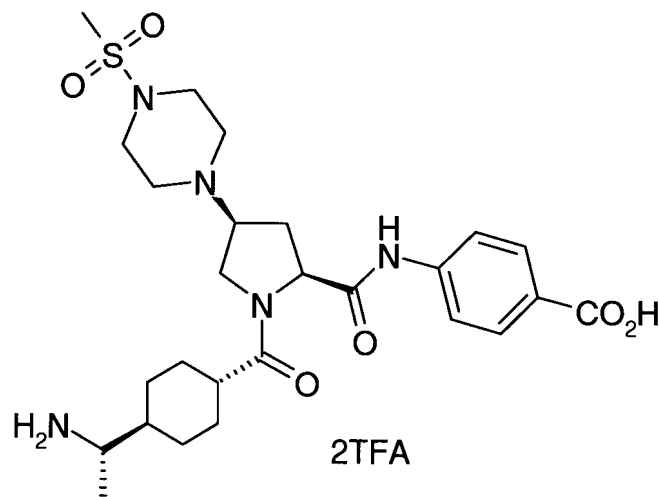
実施例8に記載の方法に従い、実施例6で製造した化合物をトランス-4-[(1S)-1-({[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]シクロヘキサンカルボン酸と反応することにより標題化合物を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.46 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.37 (t, 1H), 3.24-3.22 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 4H), 2.35-2.34 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.62 (s, 9H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.06-1.04 (m, 1H).

【0237】

実施例 16: 4-[({(2S,4S)-1-({トランス-4-[(1S)-1-アミノエチル]シクロヘキシル}カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化79】



実施例15で製造した化合物を実施例9に記載の方法に従い反応することにより、標題化合物を茶色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.98 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.29-3.08 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 3H), 1.27 (d, 3H).

ESI MS  $m/z$  550 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0238】

実施例 17: メチル 4-(N-{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバミドイル)ベンゾエート

メチル 4-(N-カルバミドイル)ベンゾエート (2.18 g, 9.18 mmol) と トリエチルアミン (1.02 mL, 7.32 mmol) の無水メタノール (100 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (3.0 g, 13.8 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、40 で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。その後、水相をジクロロメタンで抽出した (2 × 30 mL)。合わせた有機抽出液を乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、0-30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (1.98 g, 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , アミジンNHプロトンは観察されなかった。) 8.09 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

## 【 0 2 3 9 】

実施例 18: 4-(N- { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)安息香酸

実施例17で製造した化合物(0.20 g, 0.72 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加えた。反応を室温で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた水性の残渣を酢酸エチルで希釈した。水相を1 M 塩酸を用いてpH4-5の酸性にし、酢酸エチルで抽出した(2 × 20 mL)。合わせた有機抽出液を乾燥、濃縮することにより標題化合物(0.208 g, >99%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (app. s, 3H), 8.00 (app. s, 4H), 1.44 (s, 9H).  
ESI MS m/z 263 (M+H)<sup>+</sup>

10

## 【 0 2 4 0 】

実施例 19: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-1-[4-(N- { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)ベンゾイル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]ベンゾエート

実施例8に記載の方法に従い、実施例6で製造した化合物を実施例18で製造した化合物と反応することにより標題化合物を白色固体として得た。

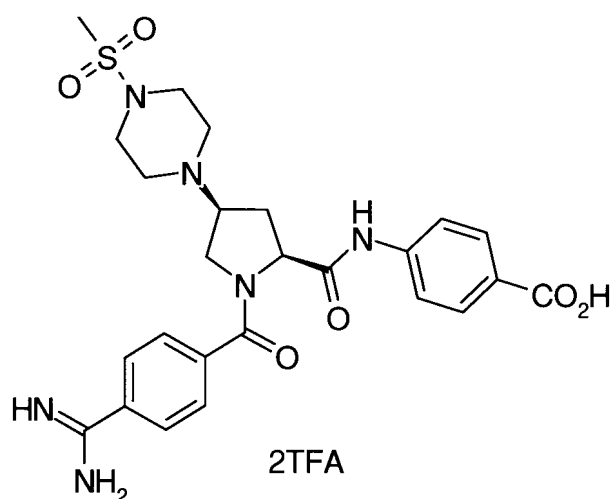
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 9.47 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 4H), 7.61-7.56 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.28-3.19 (m, 4H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 3H), 2.48-2.34 (m, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

20

## 【 0 2 4 1 】

実施例 20: 4-[( { (2S,4S)-1-(4-カルバムイミドイルベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 0 】



30

40

実施例19で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 回転異性体が存在) 9.47 (s, 1H), 8.01-7.61 (m, 7H), 7.17 (d, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.09-3.81 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 6H), 3.43-3.25 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 4H), 2.36-2.29 (m, 1H).

ESI MS m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 2 4 2 】

実施例 21: メチル トランス-4-カルバモイルシクロヘキサンカルボン酸

50

トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (1.01 g, 5.43 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液を -10 に冷却し、窒素雰囲気下でトリエチルアミン (1.50 mL, 10.9 mmol) と クロロギ酸エチル (0.60 mL, 6.2 mmol) を順に加え、室温で3時間攪拌した。反応を -10 に冷却し、アンモニア水 (5.0 mL, 33 mmol) 加えて室温まで昇温し、一晚攪拌後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機抽出液を乾燥、濃縮することにより標題化合物 (0.84 g, 84%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H).

【 0 2 4 3 】

実施例 22: メチル トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボン酸

実施例21で製造した化合物 (0.84 g, 4.6 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、イミダゾール (1.0 g, 4.6 mmol) と オキシ塩化リン (1.0 mL) を窒素雰囲気下、0 で一度に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、反応を水で停止し酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を2 M 塩酸で洗浄、乾燥、濃縮することにより標題化合物 (0.76 g, 99%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.58 (s, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.63-1.29 (m, 4H).

【 0 2 4 4 】

実施例 23: トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボン酸

実施例22で製造した化合物 (0.200 g, 1.19 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 mL)、メタノール (1.0 mL)、水 (5.0 mL) の溶液に、0 で水酸化リチウム (0.073 g, 1.79 mmol) を加えた。反応を室温まで昇温し、一晚攪拌後、2 N 塩酸を用いて注意深く pH5.0 の酸性にし、酢酸エチルで抽出した (2 × 300 mL)。合わせた有機抽出液を乾燥、濃縮することにより標題化合物 (0.15 g, 82%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.14 (br. s, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.0-1.95 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H).

【 0 2 4 5 】

実施例 24: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( { (2S,4S)-1-[(トランス-4-シアノシクロヘキシル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

実施例8に記載の方法に従い、実施例23で製造した化合物を実施例6で製造した化合物と反応することにより標題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 10.20 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 4.34 (t, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.10 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 4H), 1.53 (s, 11H), 1.41-1.15 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 1H).

【 0 2 4 6 】

実施例 25: エチル 4-[( { (2S,4S)-1-[(トランス-4-カルバムイミドイルシクロヘキシル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート 塩酸塩

乾燥HClガスを実施例24で製造した化合物 (0.11 g, 0.18 mmol) のエタノール (15 mL) に0 で30分間バブリングし、反応混合物を一晚攪拌した。7 M アンモニア メタノール溶液を反応混合物に加えた。5時間攪拌後、過剰のアンモニアを留去することにより標題化合物 (0.070 g, 65%) が得られ、精製せずに使用した。

ESI MS m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 4 7 】

実施例 26: 4-[( { (2S,4S)-1-[(トランス-4-カルバムイミドイルシクロヘキシル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]

10

20

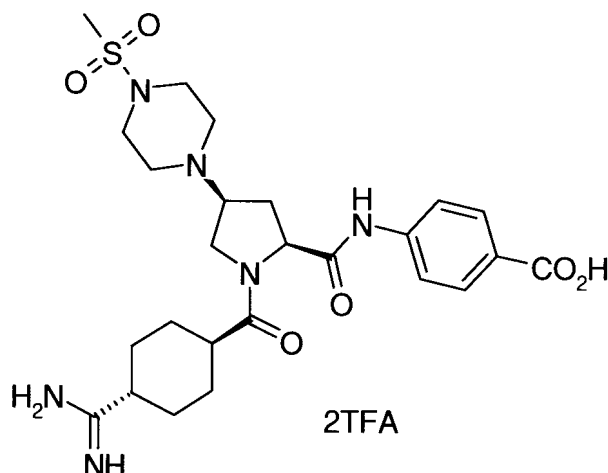
30

40

50

## 安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化 8 1】



10

実施例25で製造した化合物(0.070 g, 0.12 mmol)の水(0.5 mL)溶液に2 M 塩酸 (1.0 mL) を0 で加え、室温に昇温後、4時間攪拌した。溶媒を留去し、粗生成物を分取-HPLC (0.1% TFA含有 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O グラジエント)で精製することにより、標題化合物(0.014 g, 21%) をオフホワイト固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.54 (t, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.50-3.35 (m, 5H), 3.14-2.99 (m, 4H), 2.9 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 5H), 1.67-1.54 (m, 4H).

ESI MS m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 4 8 】

実施例 27: ベンジル 4-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-1-ピペラジニカルボキシラート

30

実施例7に記載の方法に従い、N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミダミド (0.25 g, 1.1 mmol)、トリエチルアミン (0.5 mL, 3.4 mmol)、ベンジルピペラジン-1-カルボキシラート (0.422 g, 1.36 mmol) をメタノール (10 mL)中で反応させることにより標題化合物(0.256 g, 50%)を無色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.63 (br. s, 1H), 7.52-7.34 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 8H), 1.36 (s, 18H).

【 0 2 4 9 】

実施例 28: ビス(2-メチル-2-プロパニル) (1-ピペラジニルメチルイリデン)ビスカルバマート

40

実施例27で製造した化合物(0.045 g, 0.056 mmol)のエタノール(10 mL)溶液にパラジウム炭素 (20% by wt, 0.010 g)を加えた。反応を水素雰囲気下(40 psi)、室温で2時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮することにより標題化合物(0.03 g, 69%)を淡緑色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.53 (br. s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.42-3.41 (m, 4H), 2.66-2.64 (m, 4H), 1.43 (s, 18H).

【 0 2 5 0 】

実施例 29: 2-メチル-2-プロパニル 4-[(2S,4S)-1-{[4-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]ベンゾエ

50

ート

実施例28で製造した化合物(0.05 g, 0.15 mmol)のTHF (10 mL)溶液にトリホスゲン (0.054 g, 0.182 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL, 0.456 mmol)を0 で加え、室温に昇温した。1時間攪拌後、反応混合物を濃縮乾燥し、未精製残渣をTHFに溶解した。この混合物中へ実施例6で製造した化合物(0.065 g, 0.152 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL, 0.456 mmol)を0 で加え、室温に昇温した。4時間攪拌後、混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2 × 50 mL)。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、20-60% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(0.045 g, 39%)を白色固体として得た。

10

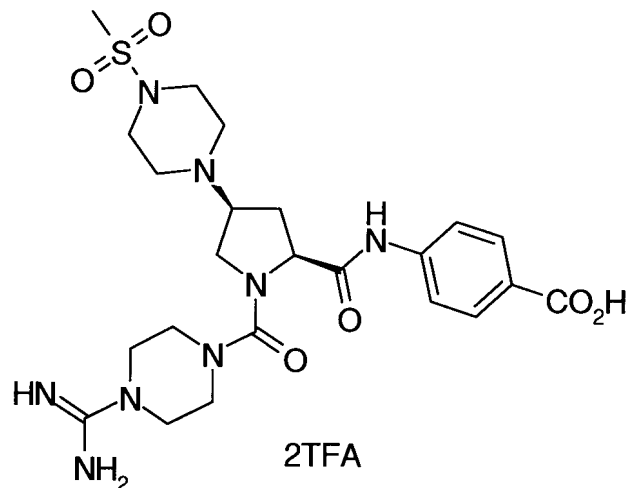
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.89 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 8H), 3.23 (t, 4H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 5H), 1.61 (s, 9H), 1.47 (s, 18H).

【0251】

実施例 30: 4-[( $\{$ (2S,4S)-1-[(4-カルバムイミドイル-1-ピペラジニル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸  
ニトリフルオロ酢酸塩

【化82】

20



30

実施例29で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.84 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 5H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.50-3.49 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 5H), 3.03-3.02 (m, 2H), 2.99-2.89 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 1.37-1.12 (m, 2H).

40

ESI MS  $m/z$  551 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0252】

実施例 31: 2-メチル-2-プロパニル 4-[( $\{$ (2S,4S)-1-( $\{$ トランス-4-[( $\{$ [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]ベンゾエート

実施例8に記載の方法に従い、実施例6で製造した化合物をトランス-4-[( $\{$ [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸と反応することにより、標題化合物を白色固体として得た。

50

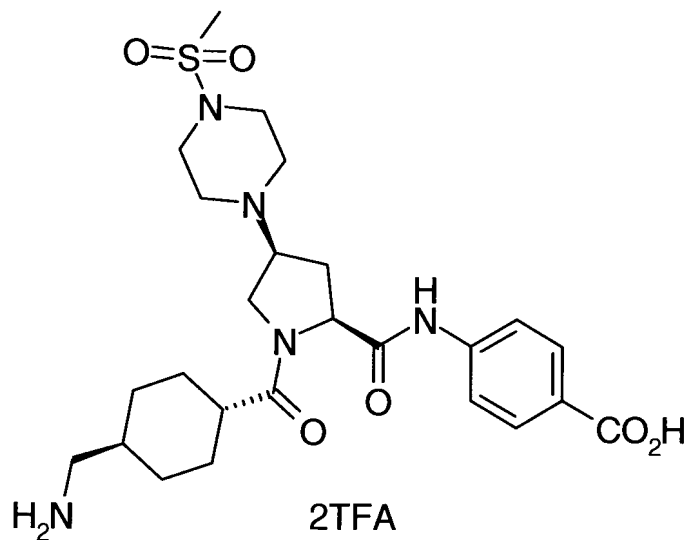
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.89 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.33 (t, 4H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.70-2.59 (m, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.58 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.23-1.09 (m, 2H).

【0253】

実施例 32: 4-[( $\{$ (2S,4S)-1- $\{$ [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル $\}$ ]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル $\}$ カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化83】

10



20

実施例31で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.54 (br. s, 4H), 3.43 (br. s, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.60 (tt, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 2H).

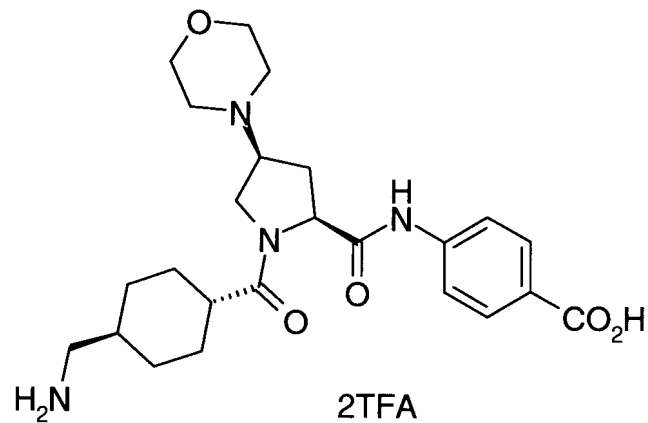
30

ESI MS  $m/z$  536 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0254】

実施例 33: 4-( $\{$ [(2S,4S)-1- $\{$ [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル $\}$ ]-4-(4-ホルホルニル)-2-ピロリジニル $\}$ カルボニル)アミノ)安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 4】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、31、32に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：本反応中の実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。)

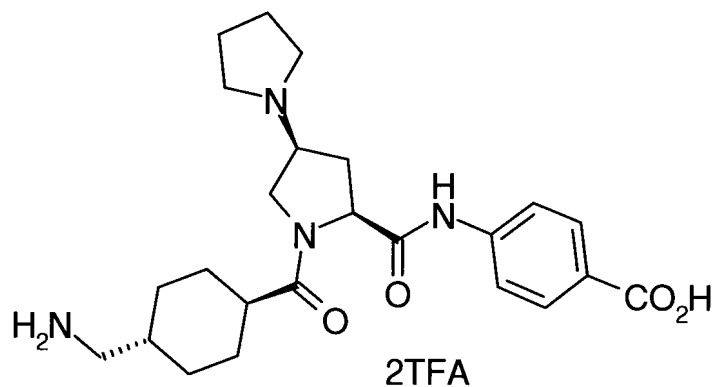
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.15-3.79 (m, 6H), 3.44 (br. s, 4H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.75-2.50 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.80-1.35 (m, 3H), 1.27-1.02 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  459 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 5 5 】

実施例 34: 4-( { [(3'S,5'S)-1'-{ [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル} -1,3'-ピピロリジン-5'-イル]カルボニル } アミノ)安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 5】



40

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、31、32に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：本反応中の実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにピロリジンを使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.06 (quint., 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.73 (br. s, 2H), 3.28 (br. s, 2H), 2.87-2.77 (m, 3H), 2.59 (tt, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.14 (br. s, 4H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H).

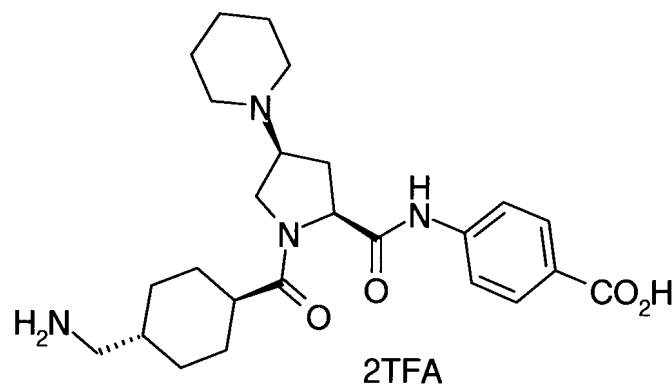
50

ESI MS m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>

【0256】

実施例 35: 4-( {[ (2S,4S)-1- {[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル} -4-(1-ピペリジニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化86】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、31、32に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：本反応中の実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにピペリジンを使用した。)

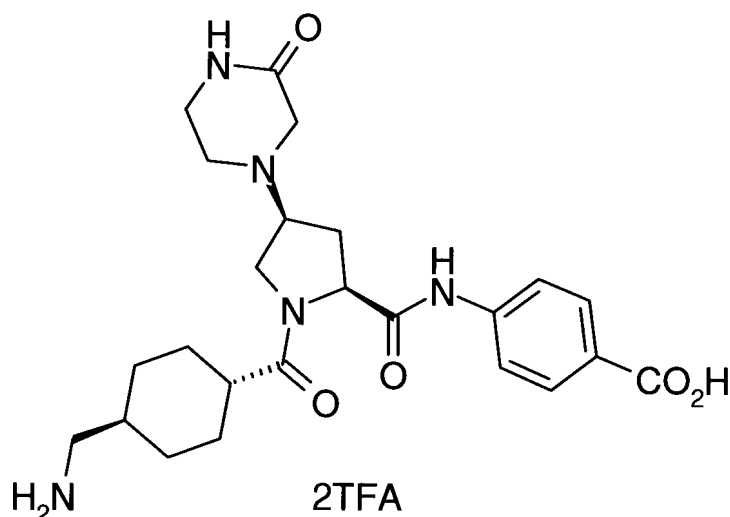
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.99 (quint., 1H), 3.87 (t, 1H), 3.65 (br. s, 2H), 3.05 (br. s, 2H), 2.87 (ddd, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07-1.71 (m, 9H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.57-1.39 (m, 3H), 1.22-1.09 (m, 2H).

ESI MS m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>

【0257】

実施例 36: 4-( {[ (2S,4S)-1- {[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル} -4-(3-オキソ-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化87】



40

50

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、31、32に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりに2-オキソピペラジンを使用した。)

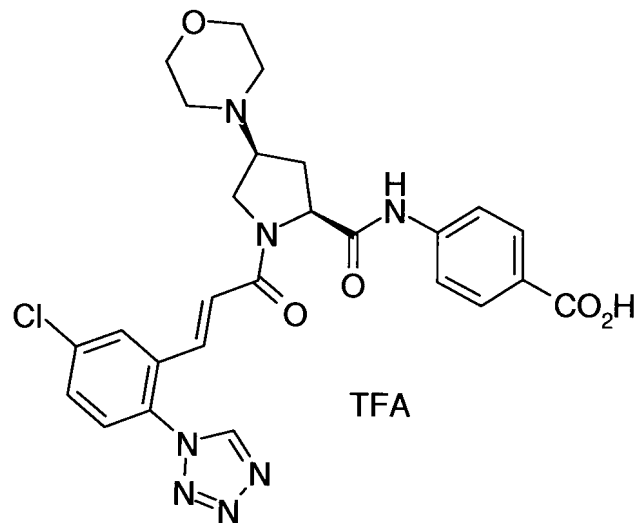
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.24 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.50 (dd, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.60 (tt, 1H), 2.20 (dt, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  472 (M+H)<sup>+</sup>

【0258】

実施例 37: 4-( { [(2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジニル]カルボニル } アミノ)安息香酸トリフルオロ酢酸塩

【化88】



実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8、9に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

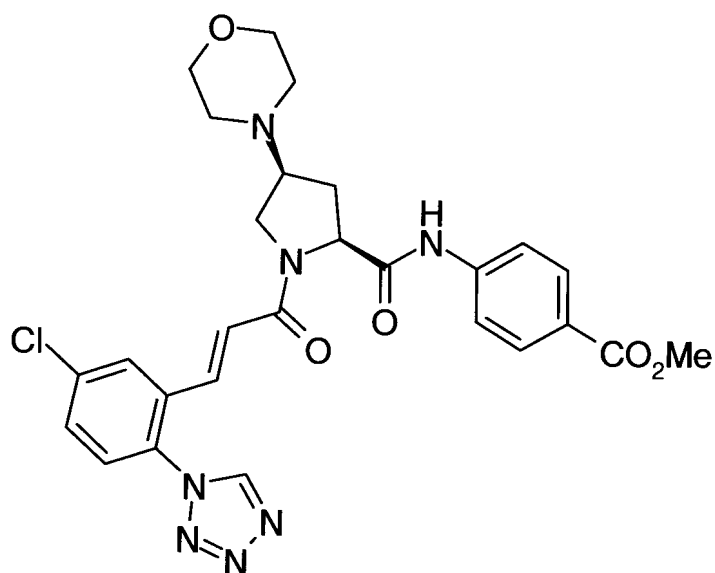
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 9.53 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.17-3.84 (m, 6H), 3.45 (br. s, 4H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  552 (M+H)<sup>+</sup>

【0259】

実施例 38: メチル 4-( { [(2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジニル]カルボニル } アミノ)ベンゾエート

【化 8 9】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにメチル 4-アミノベンゾエートを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 10.38 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 5H), 1.70 (q, 1H).

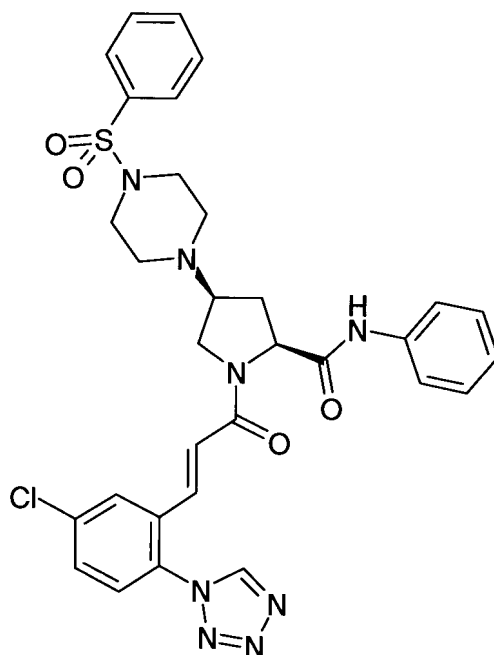
ESI MS  $m/z$  566 (M+H) $^+$

【 0 2 6 0】

実施例 39: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパニル}-N-フェニル-4-[4-(フェニルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジンカルボキサミド

30

【化 9 0】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりに1-ベンゼンスルホニル-ピペラジンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにアニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 10.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78-7.69 (m, 5H), 7.67 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.31 (dd, 1H), 2.94-2.85 (m, 5H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.60 (dd, 1H).

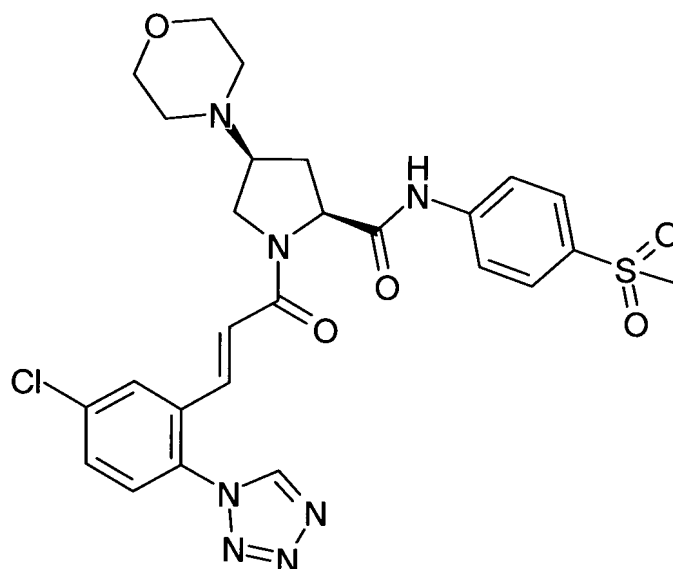
ESI MS  $m/z$  647 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 6 1】

実施例 40: (2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -N-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(4-ホルホルニル)-2-ピロリジンカルボキサミド

30

【化 9 1】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに4-(メタンスルホニル)アニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 10.49 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.46 (app. br. s, 5H), 1.70 (dd, 1H).

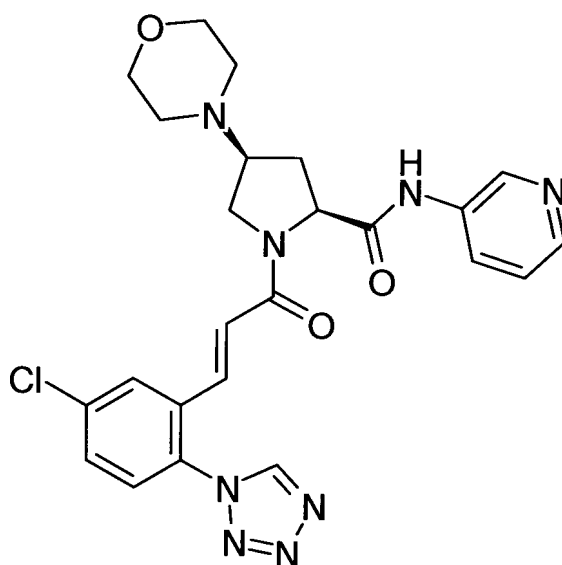
30

ESI MS  $m/z$  586 (M+H) $^+$

【 0 2 6 2】

実施例 41: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル}-4-(4-モルホリニル)-N-(3-ピリジニル)-2-ピロリジンカルボキサミド

【化 9 2】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに3-アミノピリジンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 10.26 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.60 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 5H), 1.71 (dd, 1H).

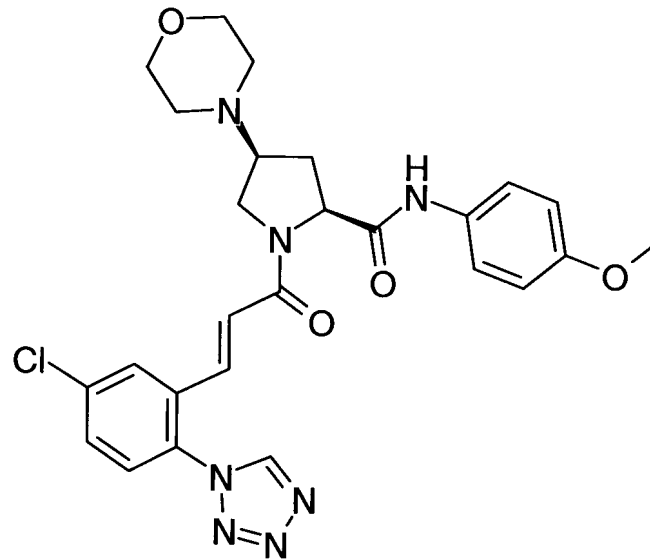
ESI MS  $m/z$  509 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 2 6 3】

実施例 42: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル}-N-(4-メトキシフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジンカルボキサミド

30

## 【化 9 3】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに4-メトキシアニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 9.87 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.38 (obs. t, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H).

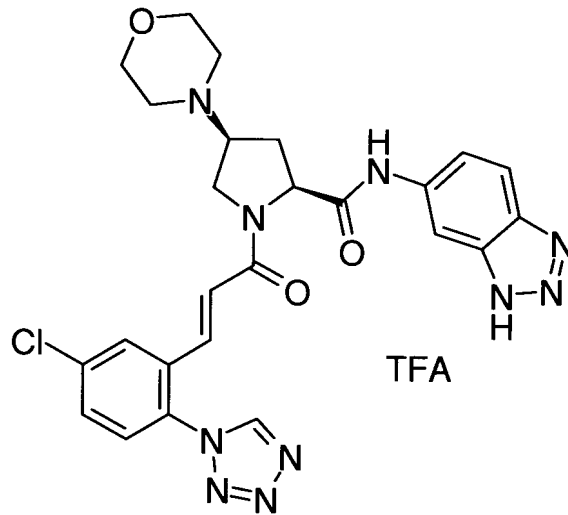
30

ESI MS  $m/z$  538 (M+H) $^+$

## 【 0 2 6 4】

実施例 43: (2S,4S)-N-(1H-ベンゾトリアゾール-6-イル)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 9 4】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに5-アミノベンゾトリアゾールを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 9.53 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.98 (br. s, 4H), 3.47 (br. s, 4H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H).

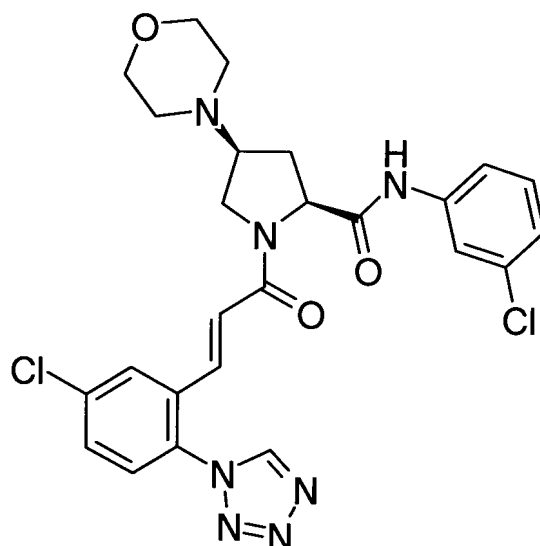
ESI MS  $m/z$  549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

30

【 0 2 6 5】

実施例 44: (2S,4S)-N-(3-クロロフェニル)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル}-4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジンカルボキサミド

【化 9 5】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに3-クロロアニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

20

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 10.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (app. s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.58 (br. s, 4H), 3.39 (t, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H)

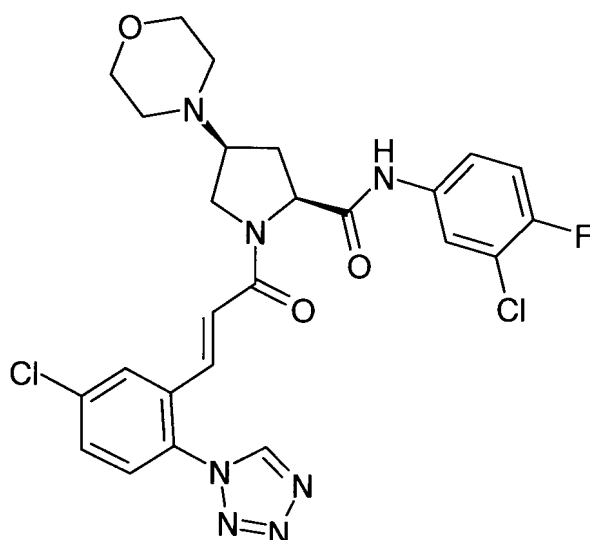
30

ESI MS m/z 542 / 544 (M+H) $^+$

【 0 2 6 6 】

実施例 45: (2S,4S)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-(4-モルホリニル)-2-ピロリジンカルボキサミド

【化 9 6】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに3-クロロ-4-フルオロアニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 10.27 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.58 (br. s, 4H), 3.41 (t, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 5H), 1.68 (dd, 1H).

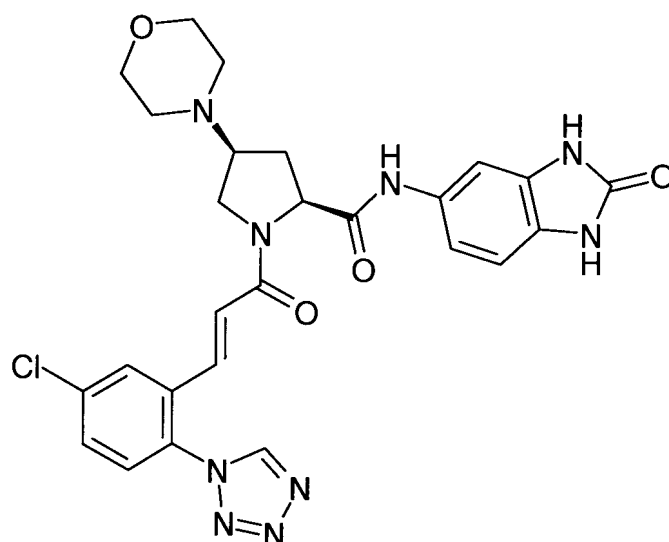
ESI MS (ES $^+$ ) m/z 560 / 562 (M+H) $^+$

30

【 0 2 6 7】

実施例 46: (2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -4-(4-モルホリニル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 9 7】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりに5-アミノベンズイミダゾロンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジンカルボン酸の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 10.68 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.37-9.93 (br. s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.29 (app. br. s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94-6.73 (m, 2H), 4.48 (app. br. s, 1H), 4.32-3.48 (m, 7H), 3.26-2.15 (m, 5H), 2.18-1.94 (m, 1H).

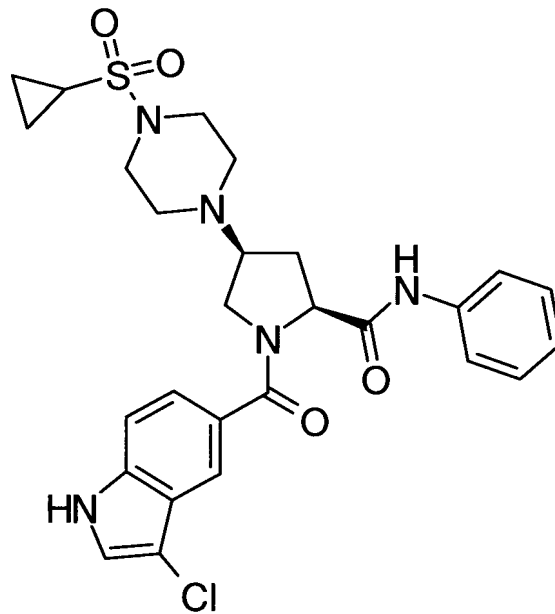
30

ESI MS  $m/z$  564 (M+H) $^+$

【 0 2 6 8】

実施例 47: (2S,4S)-1-[(3-クロロ-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-4-[4-(シクロプロピルスルホニル)-1-ピペラジニル]-N-フェニル-2-ピロリジンカルボキサミド

## 【化 9 8】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、6、8に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3に相当するステップにて、1-(メチルスルホニル)ピペラジンの代わりに1-(シクロプロパンスルホニル)ピペラジンを使用した。実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにアニリンを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル}カルバムイミドイル)-4-ピペリジんカルボン酸の代わりに3-クロロインドール-5-カルボン酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 5.105.00 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.31 (br. s, 4H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  556 (M+H) $^+$

## 【 0 2 6 9】

実施例 48: メチル 4-({[(2S,4S)-4-アミノ-1-({トランス-4-({[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル)-2-ピロリジニル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート

メチル-4-[(2S,4S)-1- { [4- ( { [(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ } メチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4- { [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ } ピロリジン-2-アミド]ベンゾエートは実施例5、9、8に記載の方法に従い、(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(9-フルオレンイルメトキシカルボニル)アミノ-ピロリジン-2-カルボン酸より合成された。(注：実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにメチル 4-アミノベンゾエートを使用した。実施例8に相当するステップにて、実施例7で製造された化合物の代わりにトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサニルカルボン酸を使用した。)粗生成物(11.61 g)を無水 テトラヒドロフラン (120 mL)に懸濁し、ピペリジン (6.6 mL)を滴下した。2時間攪拌後、さらにピペリジン (6.6 mL)を加え、一晚攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、25-100% 酢酸エチル/ヘプタン、5-10% メタノール/酢酸エチル、その後 0-20% メタノール/ジクロロメタン)で精製することにより標題化合物(3.04 g)を淡

30

40

50

黄色泡状物質として得た。

ESI MS m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>

【0270】

実施例 49: メチル 4-( { [(2S,4S)-4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-( { シス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル} アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)ベンゾエート

実施例48で製造した化合物(1.05 g) の2-プロパノール (56 mL) 溶液にN-ベンジル-N,N-ビス(2-クロロエチル)アミン 塩酸塩 (0.59 g) と 炭酸水素ナトリウム (3.6 g)を加え、16時間加熱還流した。反応を減圧濃縮し、残渣を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル相を食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0-20% メタノール/ジクロロメタン)で精製することにより標題化合物(0.90 g)を無色固体として得た。

10

ESI MS m/z 662 (M+H)<sup>+</sup>

【0271】

実施例 50: メチル 4-( { [(2S,4S)-1-( { シス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル} アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル)-4-(1-ピペラジニル)-2-ピロリジニル]カルボニル} アミノ)ベンゾエート

窒素雰囲気下のフラスコに実施例49で製造した化合物(0.90 g)、ギ酸アンモニウム (2.57 g)、パラジウム炭素 (1.61 g)を加えた。窒素雰囲気下、メタノール(45 mL)を加え、2.5時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、セライト(登録商標)で濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル相を食塩水で洗浄、乾燥、濃縮することにより標題化合物(0.57 g)を無色固体として得た。

20

ESI MS m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>

【0272】

実施例 51: メチル 4-[(3S,5S)-5-{ [4-(メトキシカルボニル)フェニル]カルバモイル}-1-( { シス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル} アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル)-3-ピロリジニル]-1-ピペラジニルカルボキシラート

実施例50で製造した化合物(150 mg)のジクロロメタン(3 mL)溶液を攪拌しながら、トリエチルアミン (0.3 mL) とクロロギ酸メチル (22 μL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。追加のクロロギ酸メチル (11 μL)を加え、室温でさらに4日間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) と 食塩水 (20 mL)で分液し、有機相を分離、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル)で精製することにより標題化合物(119 mg)を白色固体として得た。

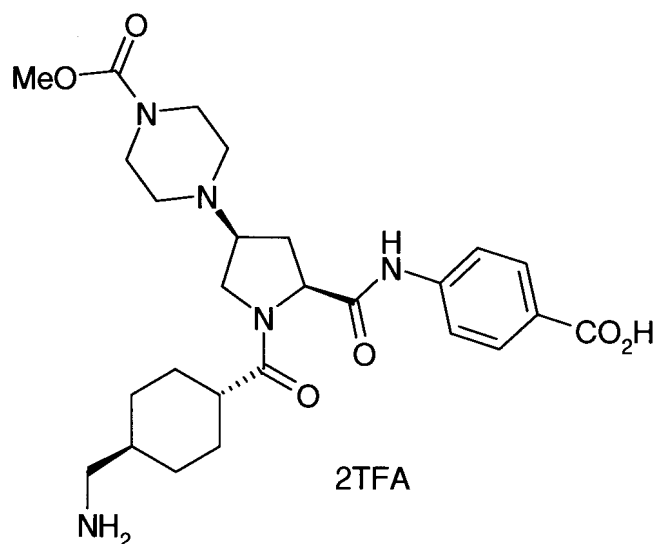
30

ESI MS m/z 630 (M+H)<sup>+</sup>

【0273】

実施例 52: 4-[( { (2S,4S)-1- { [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル} -4-[4-(メトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化 9 9】



10

実施例51で製造した化合物(119 mg)のメタノール(1 mL)、THF (1 mL)溶液に1 N 水酸化ナトリウム (2 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。有機溶媒を減圧留去し、残った水相を1 N 塩酸 (2 mL)で中和し、ジクロロメタンで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機相を食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣(99 mg)をジクロロメタン (5 mL)に再溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。高速液体クロマトグラフィー ([5 ~ 100% 移動相 B (0.1% トリフルオロ酢酸 含有 アセトニトリル) / 移動相 A (0.1% トリフルオロ酢酸 含有水)]で精製することにより標題化合物(90 mg, 6 4%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.78 (br. s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.48-3.33 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.23-1.09 (m, 2H).

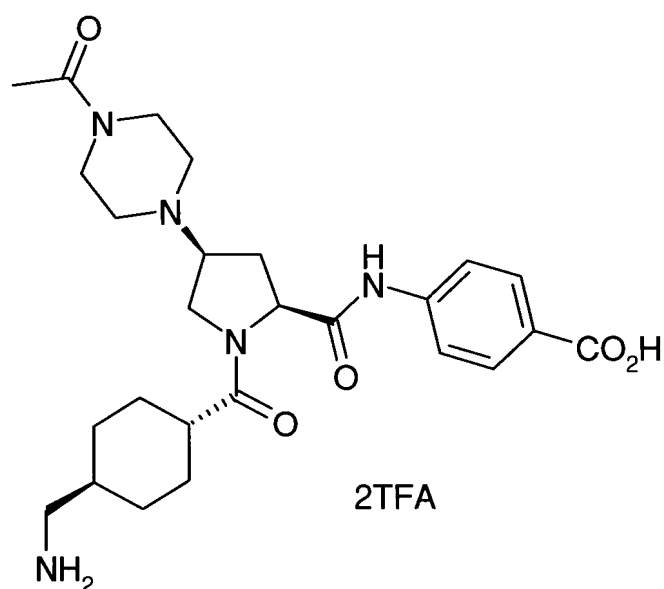
30

ESI MS m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 7 4 】

実施例 53: 4-( { [(2S,4S)-4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-1- { [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -2-ピロリジニル]カルボニル } アミノ)安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化100】



10

20

実施例50で製造した化合物を実施例51と52に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例51に相当するステップにて、クロロギ酸メチルの代わりに無水酢酸を使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 6H), 3.39 (br. s, 2H), 3.35 (br. s, 2H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.60 (tt, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 2H).

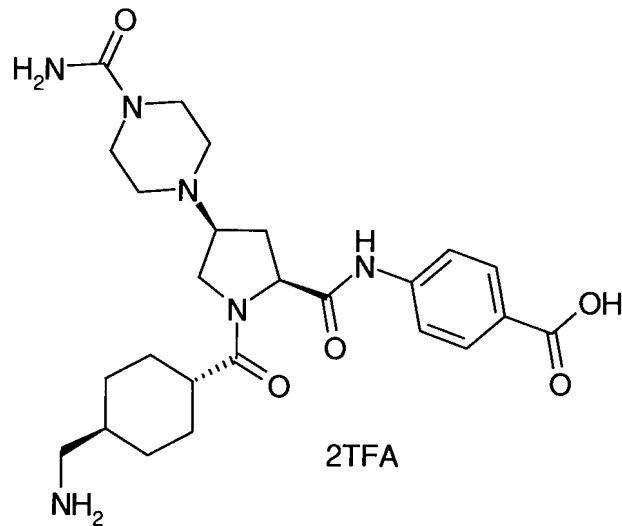
ESI MS  $m/z$  500 (M+H)<sup>+</sup>

【0275】

30

実施例 54: 4-( { [(2S,4S)-1- { [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-(4-カルバモイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジニル]カルボニル } アミノ)安息香酸  
ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 1】



10

実施例50で製造した化合物(150 mg)の酢酸(2 mL)、水(2 mL)溶液中にシアン酸カリウム(105 mg)を加えて室温で4日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、ジクロロメタンで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機相を食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5-10% メタノール/ジクロロメタン)で精製することにより、メチル 4-[(2S,4S)-1-{[4-(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}メチル]シクロヘキシル]カルボニル}-4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)ピロリジン-2-アミド]ベンゾエート(54 mg)を無色油状物質として得た。

20

得られた化合物を実施例52に記載の方法に付すことにより、標題化合物(51 mg, 29%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.74 (br. s, 4H), 3.43 (br. s, 4H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.60 (tt, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.22-1.10 (m, 2H).

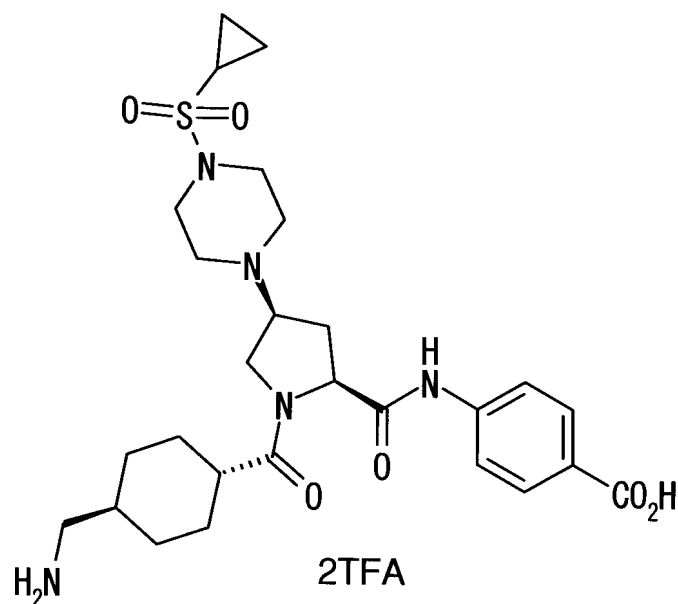
30

ESI MS  $m/z$  501 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 2 7 6】

実施例 55: 4-[( (2S,4S)-1- { [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-[4-(シクロプロピルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル }カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 2】



10

20

実施例50で製造した化合物を実施例51、52に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例51に相当するステップにおいて、クロロギ酸メチルの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを使用した。)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 8.03-7.91 (m, 2H), 7.77-7.63 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.96-3.60 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.40-3.09 (m, 4H), 2.88-2.45 (m, 5H), 2.43-2.08 (m, 1H), 2.06-1.35 (m, 7H), 1.27-0.96 (m, 6H).

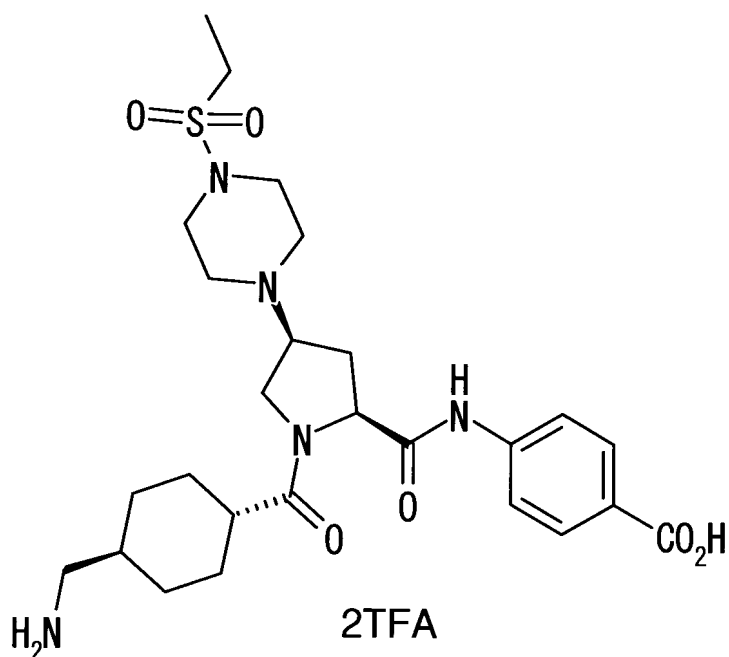
FAB MS  $m/z$  562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 2 7 7】

実施例 55-2: 4-[( (2S,4S)-1- { [トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-[4-(エチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル }カルボニル)アミノ]安息香酸 ニトリフルオロ酢酸塩

30

【化 1 0 3】



10

20

実施例50で製造した化合物を実施例51、52に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例51に相当するステップにおいて、クロロギ酸メチルの代わりにエタンスルホニルクロリドを使用した。)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 8.06- 7.91 (m, 2H), 7.88-7.62 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.35-4.17 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 2H), 3.61-3.41 (m, 4H), 3.41-3.03 (m, 6H), 2.89-2.49 (m, 3H), 2.44-2.08 (m, 1H), 2.06-1.25 (m, 11H), 1.25-0.98 (m, 2H).

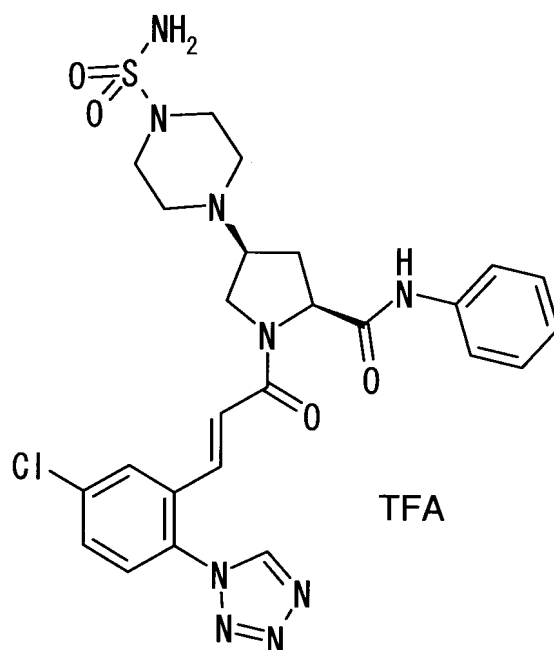
FAB MS  $m/z$  550 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

30

【 0 2 7 8】

実施例 56: (2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -N-フェニル-4-(4-スルファモイル-1-ピペラジニル)-2-ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 4】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、9、51、6、8、9に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3、5、8、51に相当するステップにおいて、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン、アニリン、(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸、スルファミド 1,4-ジオキサン溶液をそれぞれ使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在)  $\cdot$  10.06 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.03 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (br. s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.43-3.34 (obs. m, 1H), 2.98 (br. s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.58 (br. s, 4H), 2.50-2.40 (obs. m, 1H), 1.68 (dd, 1H).

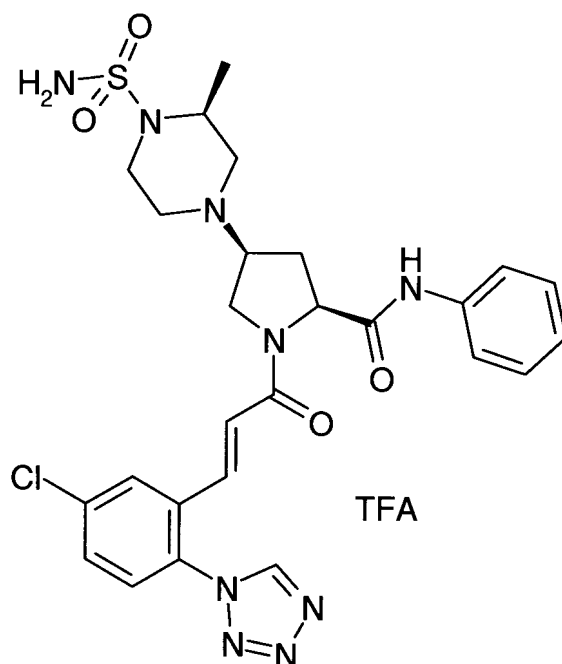
30

ESI MS  $m/z$  586  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 557  $[(\text{M}-\text{N}_2)]$

【 0 2 7 9】

実施例 57: (2S,4S)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -4-[(3S)-3-メチル-4-スルファモイル-1-ピペラジニル]-N-フェニル-2-ピロリジンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 5】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、9、51、6、8、9に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3、5、8、51に相当するステップにおいて、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン、アニリン、(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸、スルファミド 1,4-ジオキサン溶液をそれぞれ使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 9.65 (s, 1H), 8.23-8.00 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.13-6.90 (m, 3H), 4.73-4.42 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 1H), 3.96-3.46 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.31-2.97 (m, 3H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 3H).

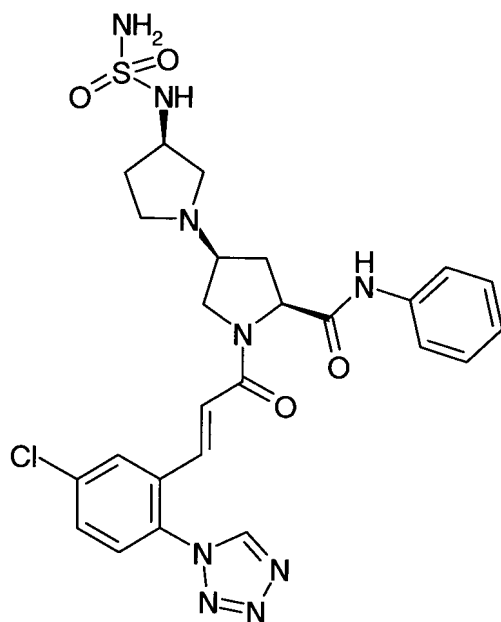
30

ESI MS  $m/z$  600 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 8 0】

実施例 58: (3R,3'S,5'S)-1'-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-N-フェニル-3-(スルファモイルアミノ)-1,3'-ビピロリジン-5'-カルボキサミド

【化 1 0 6】



10

20

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、5、9、51、6、8、9に記載の方法に付すことにより、以下の物性を有する標題化合物を得た。(注：実施例3、5、8、51に相当するステップにおいて、(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン、アニリン、(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸、スルファミド 1,4-ジオキサン溶液をそれぞれ使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 10.01 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.03 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.53 (br. s, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.48-3.39 (obs. m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.64-2.51 (obs. m, 3H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H).

30

ESI MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  608 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 586 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

【 0 2 8 1】

実施例 59: 2-メチル-2-プロパニル 4-[(2S,4S)-1-({4-[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]-1-ピペリジニル}カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル]アミノ]ベンゾエート

実施例6で製造した化合物(0.050 g, 0.11 mmol)のTHF (10 mL)溶液にトリホスゲン (0.099 g, 0.33 mmol)、(boc-4-アミノメチル)-ピペリジン (0.060 g, 0.28 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.146 mL, 0.84 mmol)を加え、0 で2時間攪拌した。氷水で反応停止後、得られた沈殿を濾取、乾燥し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物(0.052 g, 33%)を白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.80 (dd, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.32 (t, 1H), 3.26-3.24 (m, 4H), 3.04-2.97 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

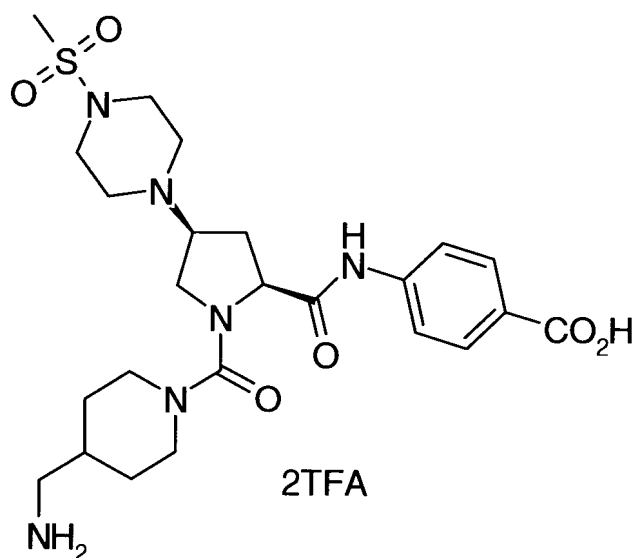
【 0 2 8 2】

実施例 60: 4-[(2S,4S)-1-({4-(アミノメチル)-1-ピペリジニル}カルボニル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル]アミノ]安息香酸

50

ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 7】



10

20

実施例59で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.98 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.68 (d, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 4H), 3.23-3.08 (m, 4H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.09 (q, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.42-1.14 (m, 5H).

ESI MS  $m/z$  537 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 2 8 3】

実施例 61: 2-メチル 1-(2-メチル-2-プロパニル) (2S)-4-(4-ピリジニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1,2-ジカルボン酸

30

2-メチル 1-(2-メチル-2-プロパニル) (2S)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1H-ピロール-1,2(2H,5H)-ジカルボン酸 (11.3 g, 30.1 mmol) と 4-ピリジンボロン酸 (4.44 g, 36.1 mmol) の 1,4-ジオキサソラン (120 mL) 溶液をアルゴンで置換し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.04 g, 0.9 mmol) と 炭酸ナトリウム (2 M 水溶液、38 mL, 76 mmol) を加えた。105 に加熱してアルゴン雰囲気下で1時間攪拌後、室温に冷却し、体積が50mLになるまで濃縮した。溶液を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、上に硫酸ナトリウムを敷いた珪藻土で濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、400 g、20-70% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(6.4 g, 70%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 8.63-8.61 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.33 (d, 0.4H), 6.28 (d, 0.6H), 5.23 (dt, 0.4H), 5.16 (dt, 0.6H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.78 (s, 1.2H), 3.77 (s, 1.8H), 1.53 (s, 3.6H), 1.46 (s, 5.4H).

40

【 0 2 8 4】

実施例 62: メチル (2S,4R)-1- {[ (2-メチル-2-プロパニル) オキシ] カルボニル } -4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジンカルボキシレート

実施例61で製造した化合物(4.31 g, 14.1 mmol) と酢酸 (0.8 mL) のエタノール(80 mL) 溶液を水素で置換した。酸化白金 (0.86 g, 20 wt %) を加えて、50 に加熱し、水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノールを用いて珪藻土で濾過した。濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (100 mL) と水 (50 mL) で分液した。水相に2 M 水酸化ナトリウムを加えてpH10に調整し、ジクロロメタンで抽出した (4 × 50 mL)。

50

合わせた有機抽出液を濃縮しトルエンで共沸することにより、粗生成物をオフホワイト泡状物質として得た。粗生成物をジクロロメタン (100 mL) に溶解し 0 °C に冷却した。トリエチルアミン (3.93 mL, 28.2 mmol) を加え、引き続きメチルスルホニルクロリド (1.64 mL, 21.1 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、反応を 0 °C で 1 時間、室温で一晩攪拌した後、酢酸エチル (300 mL) で希釈し、1 M 塩酸 (50 mL)、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、0-8% メタノール/ジクロロメタン) で精製することにより標題化合物 (2.6 g, 2 ステップで 47%) を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 4.26 (dd, 0.3H), 4.20 (dd, 0.7H), 3.86-3.78 (m, 2.1H), 3.74 (s, 0.9H), 3.72 (s, 2.1H), 3.72-3.69 (m, 0.9H), 3.06 (t, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 2.7H), 1.40 (s, 6.3H), 1.46-1.25 (m, 3H).

10

【 0 2 8 5 】

実施例 63: (2S,4R)-1- {[ (2-メチル-2-プロパニル) オキシ] カルボニル } -4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジンカルボン酸

実施例 62 で製造した化合物 (2.87 g, 7.36 mmol) の テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (20 mL) 溶液に 0 °C で水酸化リチウム (0.35 g, 14.7 mmol) を加えた。室温に昇温し、一晩攪拌後、tert-ブチルメチルエーテルと水で分液した。水相を分離し、6 N 塩酸で注意深く pH1 の酸性にした。水溶液を酢酸エチルで抽出し (2 × 300 mL)、合わせた有機抽出液を濃縮することにより、標題化合物 (2.35 g, 85%) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 4.35 (t, 0.7H), 4.27-4.23 (m, 0.3H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (td, 2H), 2.54-2.47 (m, 0.3H), 2.36-2.32 (m, 0.7H), 2.13-2.06 (m, 0.7H), 1.96-1.89 (m, 1.3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 6.3H), 1.42 (s, 2.7H), 1.45-1.32 (m, 4H).

【 0 2 8 6 】

実施例 64: 2-メチル-2-プロパニル (2S,4R)-2-(5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

実施例 62 で製造した化合物の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に 0 °C でメチル 4-(2-ブロモアセチル)フェニルカルバマート (2.04 g, 7.49 mmol)、引き続き炭酸セシウム (4.47 g, 13.7 mmol) を加えた。反応を室温に戻し、1.5 時間攪拌後、珪藻土で濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮することにより粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物をガラスの耐圧容器中、キシレン (45 mL) に懸濁し、酢酸アンモニウム (2.88 g, 37.4 mmol) を加えた。反応容器を窒素で置換し、封をして 140 °C で 1 時間加熱した後、室温に冷却、濃縮し、酢酸エチル (200 mL) と水 (50 mL) で分液した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、40-60% 酢酸エチル/ジクロロメタン後、3-5% メタノール/ジクロロメタン) で精製することにより標題化合物 (2.42 g, 71% for two steps) を淡黄色固体として得た。

30

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 11.06 (s, 0.4H), 10.66 (s, 0.6H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 0.6H), 7.13 (s, 0.4H), 6.71 (s, 0.4H), 6.66 (s, 0.6H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 0.6H), 2.00-1.92 (m, 1.4H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.38 (m, 4H).

ESI MS m/z 548 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 8 7 】

実施例 65: 2-メチル-2-プロパニル (2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

50

実施例64で製造した化合物(2.41 g, 4.4 mmol)の アセトニトリル (50 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に0 でN-クロロコハク酸イミド (0.62 g, 4.6 mmol)を加えた。室温に昇温後、窒素雰囲気下で一晩、50-70 で2時間攪拌した。室温に冷却後、減圧濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液 で洗浄した(1 × 50 mL)。固体の残渣を酢酸エチル (100 mL)と ジクロロメタン (100 mL)の混合溶媒に懸濁し、超音波処理した。固体を濾取することにより標題化合物(1.39 g)をオフホワイト固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 12.28 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.37 (s, 2.5H), 1.37-1.12 (m, 3H), 1.11 (s, 6.5H).

ESI MS m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>

【0288】

実施例66: メチル [4-(2-{(2S,4R)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 塩酸塩

実施例64で製造した化合物(0.447 g, 0.811 mmol)の 1,4-ジオキサン溶液に 4 M HCl 1,4-ジオキサン溶液 (5.0 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1:1 ジクロロメタン/ヘキサンを用いて粉碎精製することにより、標題化合物(0.46 g, 99%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.20 (br. s, 1H), 9.81 (br. s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 2H).

【0289】

実施例 67: メチル [4-(4-クロロ-2-{(2S,4R)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 塩酸塩

実施例65で製造した化合物を実施例66に記載の方法に付すことにより、標題化合物を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.50 (br. s, 1H), 9.95 (br. s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.28 (br. s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 3H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H).

【0290】

実施例 68: ビス(2-メチル-2-プロパニル) { [4-( {(2S,4R)-2-(5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-1-ピペリジニル]メチルイリデン}ビスカルバマート

実施例66で製造した化合物(0.11 g, 0.25 mmol)の ジクロロメタン (5.0 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液に1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.034 g, 0.25 mmol)を加え、引き続き N-メチルモルホリン (0.075 g, 0.74 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.095 g, 0.50 mmol)、実施例7で製造した化合物 (0.10 g, 0.27 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (20 mL)で希釈し、食潜水で洗浄、乾燥、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0-5% メタノール/ジクロロメタン)およびメタノールと tert-ブチルメチルエーテルを用いて粉碎精製することにより標題化合物(0.067 g, 38%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 10.84 (s, 0.3H), 10.54 (s, 0.7H), 10.16 (s, 1H), 7.72-7.65 (d, 1.4H), 7.46-7.31 (m, 2.6H), 7.20-7.08 (m, 1H), 6.65-6.50 (m, 1H), 5.30-5.16 (t, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.78 (s,

10

20

30

40

50

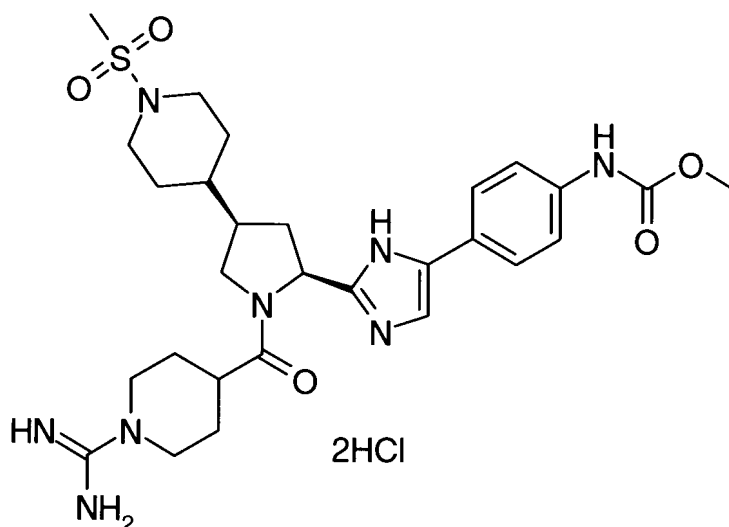
3H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 0.7H), 2.85-2.77 (m, 0.3H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.57 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 0.6H), 2.08-1.90 (m, 2.4H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 18H), 1.50-1.32 (m, 3H).

ESI MS m/z 801 (M+H)<sup>+</sup>

【0291】

実施例 69: メチル [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-カルバムイミドイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 二塩酸塩

【化108】



10

20

実施例68で製造した化合物(0.067 g, 0.084 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に0でトリフルオロ酢酸(0.09 mL, 1.2 mmol)を加えた。室温に戻して4時間攪拌後、溶媒と過剰のトリフルオロ酢酸を減圧留去した。得られた残渣をメタノール(5 mL)に溶解し、6 M 塩酸(0.70 mL)を加えた。混合物を濃縮乾燥し、同じ工程を2回繰り返した。残渣をメタノールとtert-ブチルメチルエーテルを用いて粉碎化し、得られた固体を水に溶解し凍結乾燥することにより、標題化合物(0.050 g, 96%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 15.04 (s, 1H), 14.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.79 (d, 2H), 7.60-7.54 (d, 2H), 7.33 (app. s, 3H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.63-3.40 (m, 3H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.39-1.10 (m, 3H).

ESI MS m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>

【0292】

実施例 70: ビス(2-メチル-2-プロパニル) { [4-({(2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-1-ピペリジニル]メチルイリデン} ビスカルバマート

実施例67で製造した化合物を実施例7で製造した化合物とともに実施例68に記載の方法に付すことで、標題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 10.91 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.59-1.40 (m, 3H).

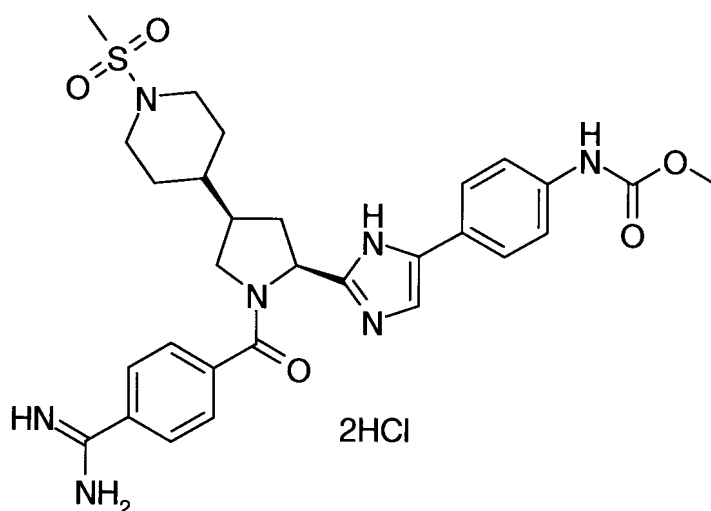
30

40

50



【化 1 1 0】



10

実施例72で製造した化合物を実施例69に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 15.25 (s, 1H), 14.87 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.46-9.38 (m, 2H), 9.15-9.05 (m, 2H), 8.05-7.75 (m, 6H), 7.65-7.50 (d, 2H), 5.35-5.22 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 1H).

ESI MS  $m/z$  594 (M+H) $^+$

【 0 2 9 6 】

実施例 74: 2-メチル-2-プロパニル { [4-( { (2S,4R)-2-(4-クロロ-5- { 4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル } -1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル } カルボニル)フェニル](イミノ)メチル } カルバマート

30

実施例67で製造した化合物を実施例18で製造した化合物と実施例8に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 10.89-10.88 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (t, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.29 (t, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76-2.56 (m, 4H), 1.95-1.94 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.42-1.25 (m, 3H).

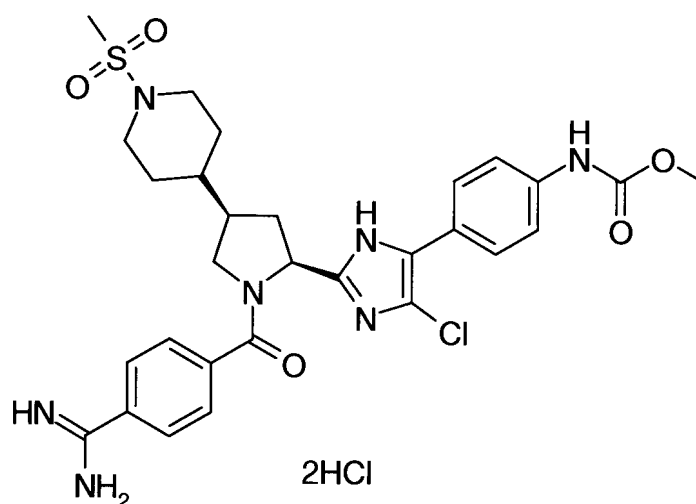
ESI MS  $m/z$  728 (M+H) $^+$

【 0 2 9 7 】

実施例 75: メチル [4-(2- { (2S,4R)-1-(4-カルバムイミドイルベンゾイル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } -4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 二塩酸塩

40

【化 1 1 1】



10

実施例74で製造した化合物を実施例69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 12.80 (s, 0.8H), 12.25 (s, 0.2H), 9.78 (s, 1H), 9.41 (s, 1.6H), 9.25 (s, 0.4H), 9.09 (s, 1.6H), 8.96 (s, 0.4H), 7.88 (d, 1.6H), 7.83 (d, 1.6H), 7.76 (d, 0.4H), 7.63 (d, 1.6H), 7.54 (d, 1.6H), 7.49 (d, 0.4H), 7.39-7.34 (m, 0.8H), 5.08 (dd, 0.8H), 4.92 (t, 0.2H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.07-1.78 (m, 4H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H).

ESI MS  $m/z$  628 (M+H) $^+$

【0298】

実施例 76: メチル [4-(2-{(2R,4S)-1-[4-(N',N''-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミダミド)ベンゾイル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート

30

実施例66で製造した化合物を実施例10で製造した化合物と実施例8に記載の方法に付すことにより、標題化合物を淡褐色固体として得た。

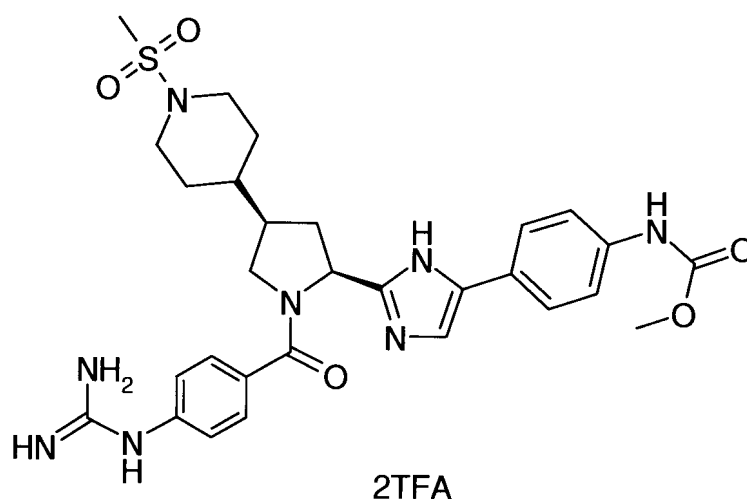
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 9.53 (s, 0.5H), 9.38 (s, 0.5H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 0.5H), 7.21-7.18 (m, 1.5H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.40-5.38 (m, 0.5H), 4.51-4.29 (m, 0.5H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 0.5H), 2.79-2.76 (m, 2.5H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 6H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 18H).

40

【0299】

実施例 77: メチル [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-カルバムイミダミドベンゾイル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 2】



10

実施例76で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.88 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.40 (q, 1H), 3.86-3.35 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.67-1.32 (m, 3H).

APCI MS  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>

【0300】

実施例 78: メチル [4-(2-{(2R,4S)-1-[4-(N',N''-ビス{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}カルバムイミダミド)ベンゾイル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート

実施例67で製造した化合物を実施例10で製造した化合物と実施例8に記載の方法に付すことにより、標題化合物を淡褐色固体として得た。

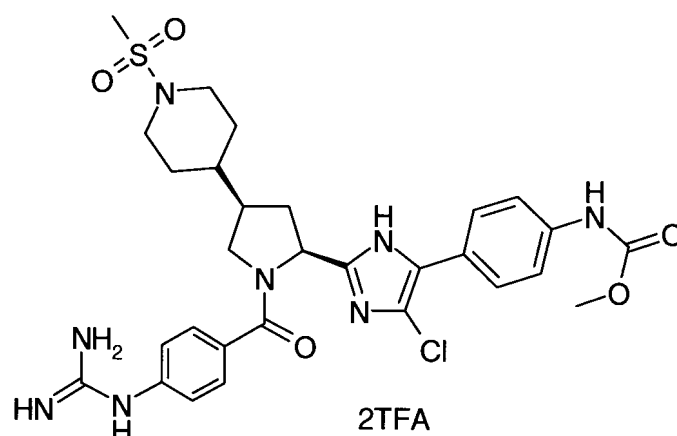
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 10.90 (br. s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (t, 1H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76-2.51 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 18H).

【0301】

実施例 79: メチル [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-カルバムイミダミドベンゾイル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

30

【化 1 1 3】



10

実施例78で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.74 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 5.19 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.72-3.69 (m, 5H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 1H).  
ESI MS  $m/z$  643 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

20

【 0 3 0 2】

実施例 80: 2-メチル-2-プロパニル { [シス-4-( { (2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{ 4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル } -1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル } カルボニル)シクロヘキシル]メチル } カルバマート

実施例8に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物をシス-4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸と反応することにより、標題化合物を白色固体として得た。

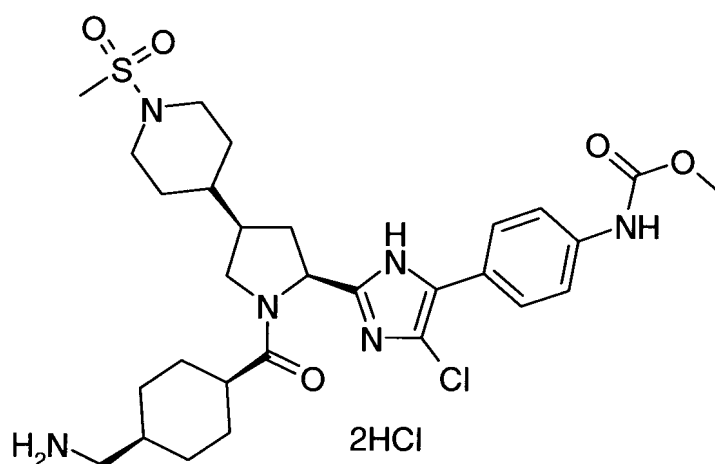
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在。1つの交換可能なプロトンが観察されなかった。) 11.12 (s, 1H), 7.65-7.35 (m, 4H), 6.80-6.64 (m, 1H), 5.80-5.06 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.86-1.61 (m, 5H), 1.60-1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.32-1.23 (m, 2H).  
ESI MS  $m/z$  721 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

30

【 0 3 0 3】

実施例 81: メチル [4-(2- { (2S,4R)-1- { [シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } -4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 二塩酸塩

## 【化 1 1 4】



10

実施例80で製造した化合物を実施例69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 12.84 (s, 0.3H), 12.47 (s, 0.7H), 9.81-9.76 (m, 1H), 7.76-7.48 (m, 7H), 5.00 (t, 0.3H), 4.81 (t, 0.7H), 4.03-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78-2.59 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.22 (m, 9H).

ESI MS  $m/z$  621 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## 【 0 3 0 4】

実施例 82: 2-メチル-2-プロパニル { (1S)-1-[トランス-4-( { (2S,4R)-2-(5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル }-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル } カルボニル)シクロヘキシル]エチル } カルバマート

実施例8に記載の方法に従い、実施例66で製造した化合物をトランス-4-[(1S)-1-( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル } アミノ)エチル]シクロヘキサンカルボン酸と反応することにより、標題化合物を淡褐色固体として得た。

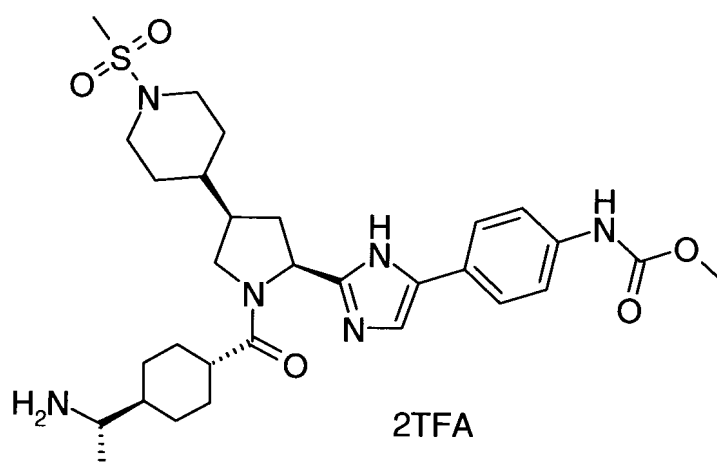
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 7.52 (br s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 1.04-1.03 (m, 1H).

## 【 0 3 0 5】

実施例 83: メチル [4-(2- { (2S,4R)-1-( { トランス-4-[(1S)-1-アミノエチル]シクロヘキシル } カルボニル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } -1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

40

【化 1 1 5】



10

実施例82で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

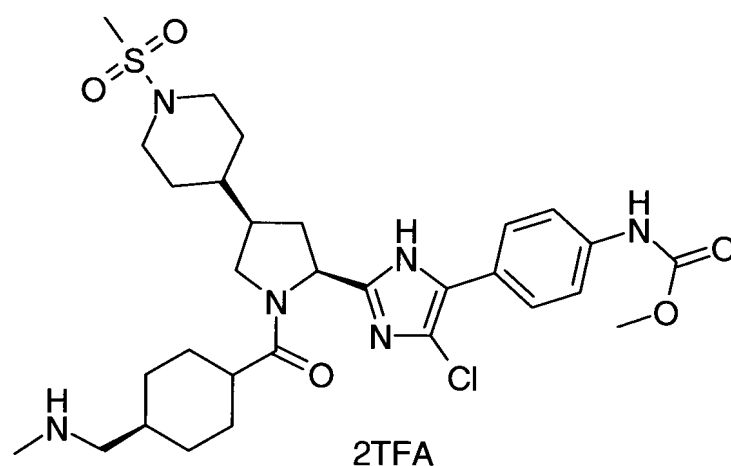
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.67 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 4H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 5H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.62-3.50 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 7H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H).

APCI MS  $m/z$  601 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 3 0 6】

実施例 84: メチル [4-(4-クロロ-2-((2S,4R)-1-(4-[(メチルアミノ)メチル]シクロヘキシル)カルボニル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 6】



40

実施例8に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物をトランス-4-[(N-メチル-{(2-メチル-2-プロパニル)オキシ}カルボニル)アミノ]メチル]シクロヘキサカルボン酸と反応することにより、未精製のアミド体を得た。この後、未精製のアミド体を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.67-7.57 (m, 4H), 5.10 (dd, 1H), 4

50

.06-4.00 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 5H), 3.60 (t, 1H), 2.87-2.81 (m, 6H), 2.74-2.66 (m, 8H), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.23-1.67 (m, 5H), 1.49-1.28 (m, 4H), 1.17-0.60 (m, 3H).

ESI MS m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>

【0307】

実施例 85: 2-メチル-2-プロパニル { (1S)-1-[トランス-4-( { (2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル}カルボニル)シクロヘキシル]エチル}カルバマート

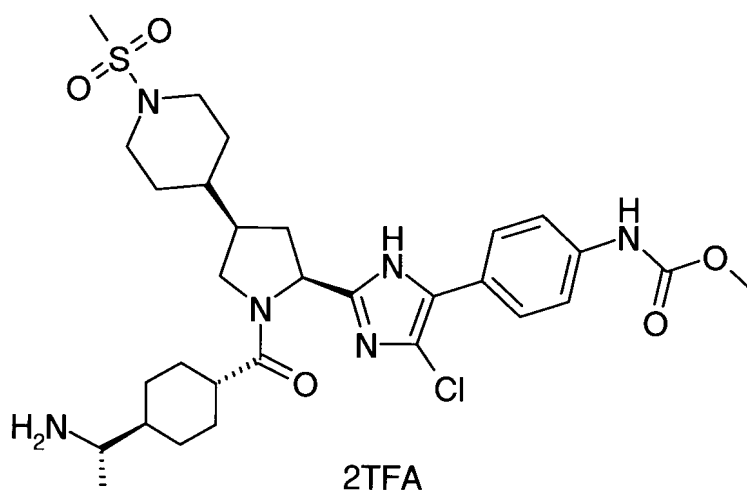
実施例8に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物をトランス-4-[(1S)-1-( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)エチル]シクロヘキサンカルボン酸と反応することにより、標題化合物を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 11.0 (br. s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.87-3.83 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.85-1.73 (m, 5H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25-1.23 (m, 4H), 1.09 (d, 3H), 1.06-1.03 (m, 1H).

【0308】

実施例 86: メチル [4-(2- { (2S,4R)-1-( { トランス-4-[(1S)-1-アミノエチル]シクロヘキシル}カルボニル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}]-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

【化117】



実施例85で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.62 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.75 (app. s, 5H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 6H), 1.63-1.31 (m, 7H), 1.26 (d, 3H), 1.21-1.19 (m, 2H).

APCI MS m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>

【0309】

実施例 87: ビス(2-メチル-2-プロパニル) { [4-( { (2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-1-ピペラジニル]メチルイリデン}

ビスカルバマート

実施例67で製造した化合物を実施例28で製造した化合物と実施例29に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

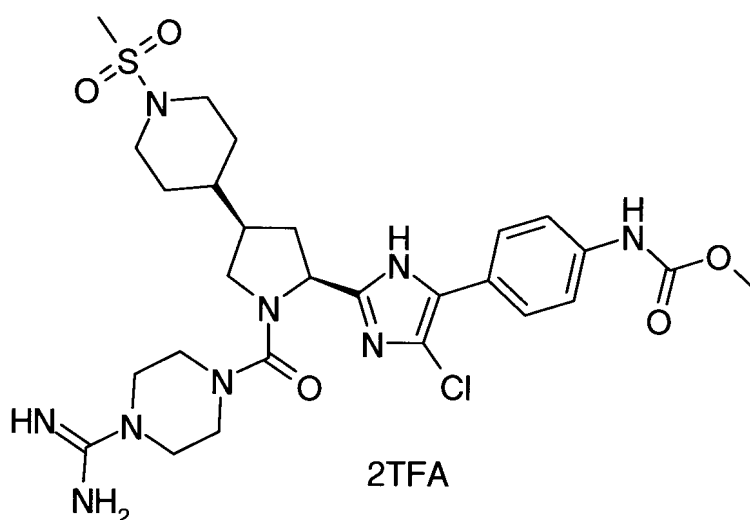
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 12.3 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 5.32-5.31 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.29 (m, 2H).

【0310】

実施例 88: メチル [4-(2-{(2S,4R)-1-[(4-カルバムイミドイル-1-ピペラジニル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル]-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

10

【化118】



20

30

実施例87で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 回転異性体が存在) 7.62 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 5.06-5.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.64-3.63 (m, 4H), 3.57-3.54 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 4H).

ESI MS, m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>

【0311】

実施例 89: 2-メチル-2-プロパニル { [1-({(2S,4R)-2-(4-クロロ-5-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-4-ピペリジニル]メチル}カルバマート

40

実施例29に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物を4-[( { [(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル} アミノ)メチル]ピペリジンと反応することにより、標題化合物を白色固体として得た。

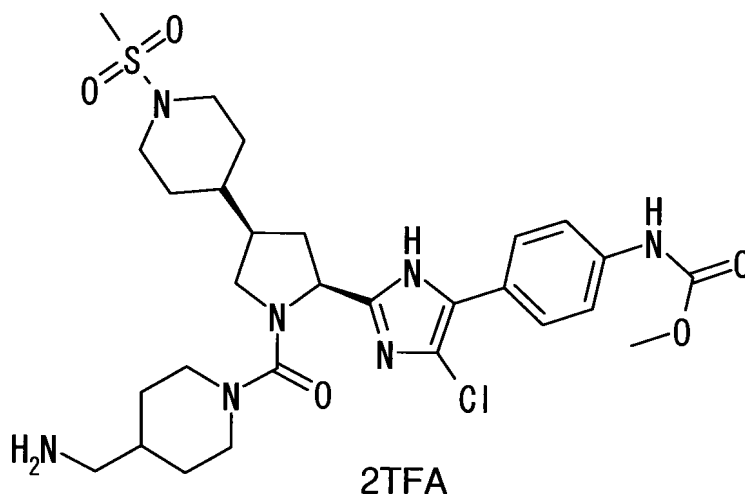
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在。1つの交換可能なプロトンが観察されなかった。) 11.0 (s, 1H), 7.52-7.31 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.64-4.35 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 7H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.64-2.58 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.74-1.70 (m, 12H), 1.39-1.28 (m, 3H).

【0312】

50

実施例 90: メチル [4-(2- {(2S,4R)-1- {[4-(アミノメチル)-1-ピペリジニル]カルボニル}-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 9】



10

20

実施例89で製造した化合物を実施例9に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.61 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 5.05 (d, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.57 (t, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 6H), 2.70-2.48 (m, 3H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.46-1.14 (m, 7H).

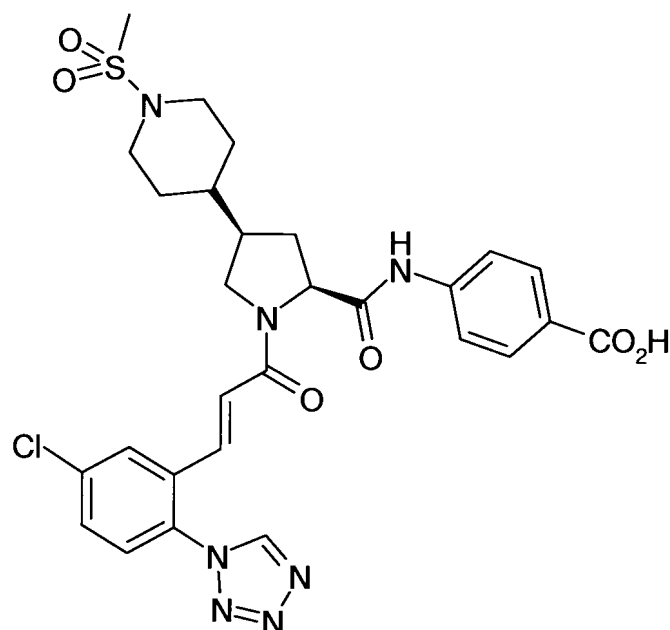
ESI MS  $m/z$  622 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 3 1 3 】

実施例 91: 4-[( {(2S,4R)-1- {(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸

30

【化 1 2 0】



10

20

アリル 4-[( { (2S,4R)-1- { (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロパノイル } -4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエートを実施例5、9、8に記載の方法に従い、実施例63で製造した化合物より製造した。(注：実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにアリル 4-アミノベンゾエートを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル)ピペリジン-4-カルボン酸)の代わりに(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸を使用した。)その後、未精製のアリルエステル(48 mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2 mg) と 1,3-ジメチルバルピツル酸 (4 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3 mg)を追加し、室温で7時間攪拌した。反応混合物を一晩放置した後、1: 1のジイソプロピルエーテルと ジクロロメタン (1 mL)混合溶液で希釈し、得られた沈殿を濾取した。得られた黄色粉末をジクロロメタンで洗浄し、乾燥することにより以下の物性を有する標題化合物(25 mg)を得た。

30

40

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 12.69 (br. s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.37-3.25 (obs. m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.53 (dd, 1H), 1.43-1.20 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  628 (M+H) $^+$

【 0 3 1 4】

実施例 92: 3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸

4-フルオロ-1-[トリス(プロパン-2-イル)シリル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (1.86 g) の ジクロロメタン (18 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(7 mL) 溶液に N-クロロコハク酸イミド (0.741 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (10 mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、室温で7日間放置した。その後ジクロロメタン(8 mL) と N,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)で希釈し、N-クロロコハク酸イミド (0.518 g)を追加した。4時間攪拌後、N-クロロコハク酸

50

イミド (0.518 g) を追加し、16時間撹拌した。さらにN-クロロコハク酸イミド (0.518 g x 3) を追加し、24時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分液した。水相を1 M 塩酸で酸性(pH = 1 - 2)とし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄、乾燥、濃縮した。

【0315】

得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、0 °C に冷却した。水素化ナトリウム (611 mg, 63% オイルに分散) を加えて0 °C で10分間撹拌後、ヨウ化メチル (1.33 mL) を加えてさらに10分間撹拌し、N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)で希釈後、室温で40分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加えて、酢酸エチルと水で分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄、乾燥、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、その後 20-30% 酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製することによりメチル 3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-カルボキシレート (1.04 g) を黄色固体として得た。

10

【0316】

得られたエステルをテトラヒドロフラン (10 mL)、メタノール (10 mL)、ジクロロメタン (3 mL) の混合溶媒に溶解した。2 M 水酸化ナトリウム (4.31 mL) を加えて室温で3時間撹拌した。2 M 水酸化ナトリウム (4.31 mL) を追加し、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルを加えた。得られたエマルジョンを1 M 塩酸で酸性(pH = 2-3)にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル相を乾燥、濃縮することにより標題化合物(0.274 g)を淡黄色固体として得た。

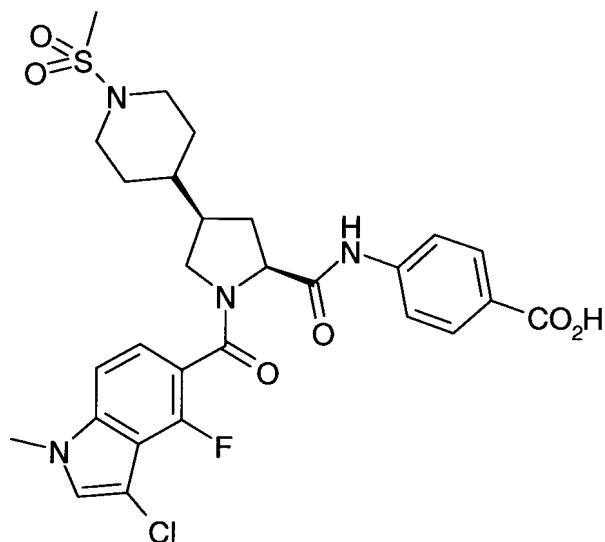
20

ESI MS m/z 228 (M+H)<sup>+</sup>

【0317】

実施例 93: 4-[( { (2S,4R)-1-[(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } )カルボニル]アミノ]安息香酸

【化121】



30

40

【0318】

アリル 4-[( { (2S,4R)-1-[(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } )カルボニル]アミノ]ベンゾエートを実施例63で製造した化合物より実施例5、9、8に記載の方法に従い製造した。(注: 実施例5に相当するステップにて、tert-ブチル 4-アミノベンゾエートの代わりにアリル 4-アミノベンゾエートを使用した。実施例8に相当するステップにて、1-(N

50

,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドイル)ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに実施例92で製造した酸を使用した。)その後、未精製のアリルエステルをパラジウム(0)と実施例91に記載の方法に付すことにより、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 12.74 (br. s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.61 (t, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.27 (t, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.62 (dd, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 2H).

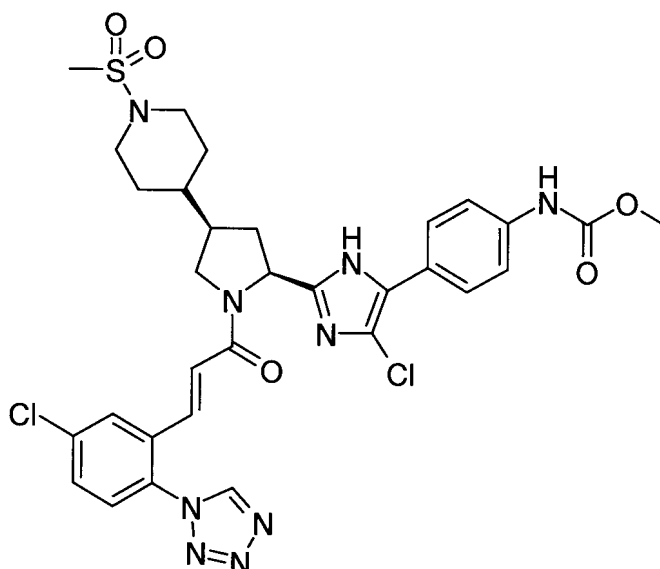
ESI MS m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>

10

【0319】

実施例94: メチル [4-(4-クロロ-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート

【化122】



20

30

実施例68に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物を(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸と反応させることにより、標題化合物を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 12.80 (br. s, 0.3H), 12.40 (br. s, 0.7H), 9.95-9.64 (m, 2H), 8.42-6.58 (m, 8H), 7.24 (d, 0.7H), 6.97 (d, 0.3H), 6.80 (d, 0.7H), 6.67 (d, 0.3H), 5.23 (t, 0.3H), 4.86 (t, 0.7H), 4.18 (br. t, 0.7H), 3.97 (q, 0.3H), 3.80-2.30 (m, 12H), 2.20-1.61 (m, 3H), 1.55-0.96 (m, 3H).

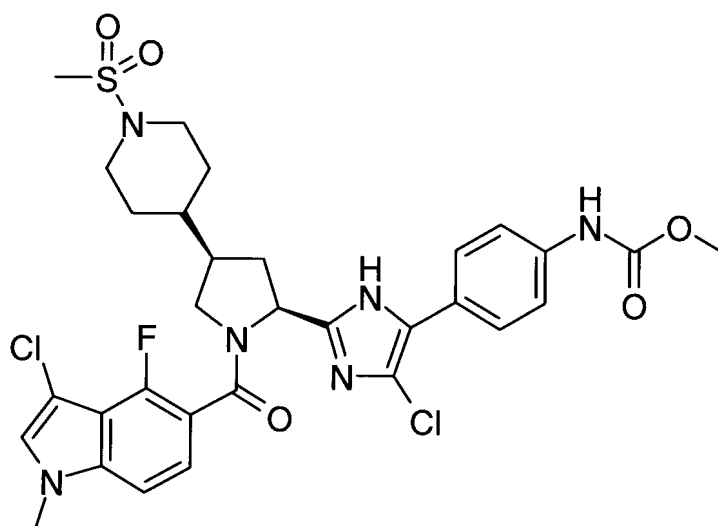
40

FAB MS m/z 714 (M+H)<sup>+</sup>

【0320】

実施例95: メチル [4-(4-クロロ-2-{(2S,4R)-1-[(3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート

## 【化 1 2 3】



10

20

実施例68に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物を実施例92で製造した化合物と反応することにより、標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 12.60 (s, 0.6H), 11.90 (s, 0.4H), 9.77 (s, 0.6H), 9.72 (s, 0.4H), 7.81-6.47 (m, 7H), 5.05 (t, 0.6H), 4.69 (br. t, 0.4H), 4.14-3.19 (m, 9H), 2.87 (s, 1.8H), 2.71 (s, 1.2H), 2.70-2.28 (m, 4H), 2.18-1.66 (m, 4H), 1.59-1.01 (m, 3H).

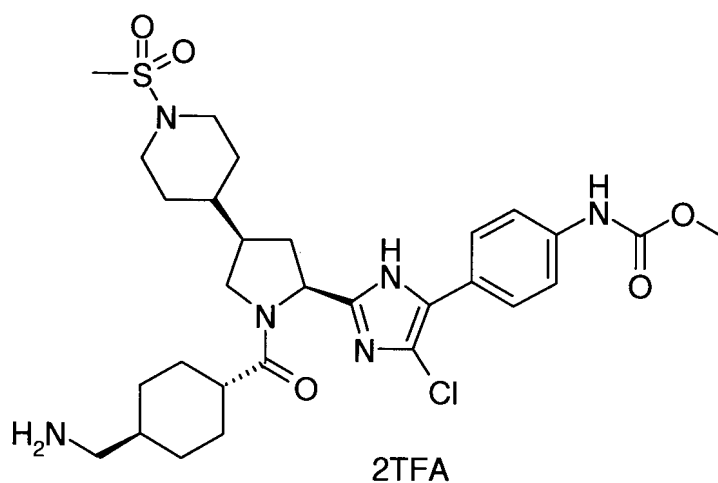
ESI MS  $m/z$  691 (M+H) $^+$

## 【 0 3 2 1】

実施例 96: メチル [4-(2- { (2S,4R)-1- { [4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル } -4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } -4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート ニトリフルオロ酢酸塩

## 【化 1 2 4】

30



40

実施例68に記載の方法に従い、実施例67で製造した化合物をトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸と反応させた。その後、未精製のアミド体を実施例9に記載の方法に従いTFAで処理することにより、標題化合物を白色固体として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.96-7.22 (m, 4H), 5.27-4.50 (m, 1H), 4.18-3.91 (m, 1H), 3.86-3.59 (m, 5H), 3.50 (br. t, 1H), 3.00-2.41 (m, 7H), 2.41-2.06 (m, 1H), 2.06-1.69 (m, 8H), 1.69-0.50 (m, 9H).

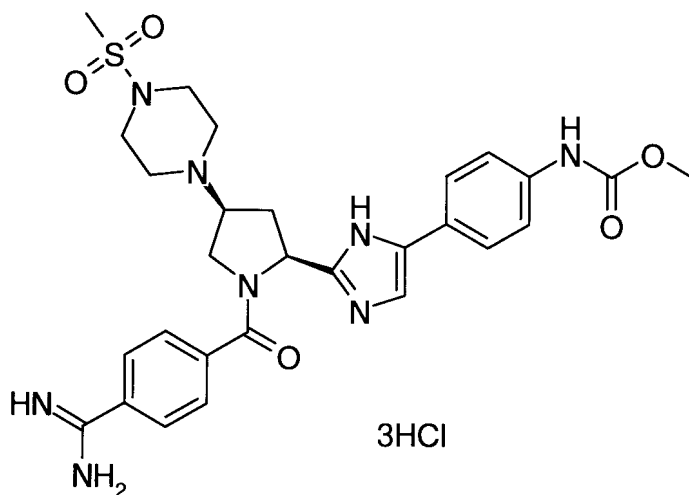
ESI MS  $m/z$  621 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0322】

実施例 97: メチル [4-(2-{(2S,4S)-1-(4-カルバムイミドイルベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 三塩酸塩

【化125】

10



20

実施例4で製造した化合物を実施例64、6、8、69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例8に相当するステップにて、実施例18で製造した化合物を使用した。)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 回転異性体が存在) 7.91 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.60 (dd, 2H), 5.38 (dd, 1H), 3.90-3.60 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.65-1.25 (m, 4H).

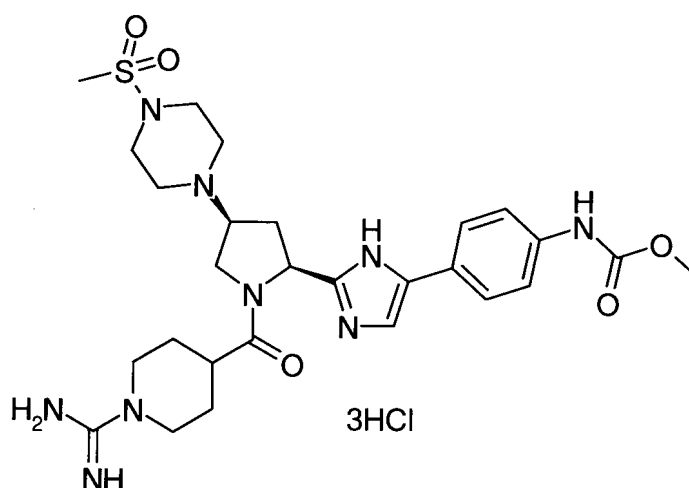
30

ESI MS  $m/z$  595 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0323】

実施例 98: メチル [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-カルバムイミドイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 三塩酸塩

【化 1 2 6】



10

実施例4で製造した化合物を実施例64、6、8、69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例8に相当するステップにて、実施例7で製造した化合物を使用した。)

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 9.90 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.52-7.31 (m, 3H), 5.21 (t, 1H), 4.51-2.20 (m, 24H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 1H), 1.57--1.25 (m, 2H).

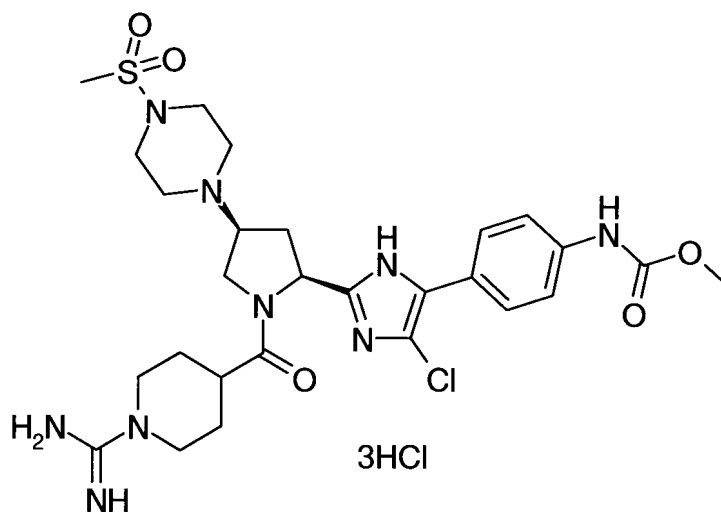
ESI MS m/z 602 (M+H) $^+$

【 0 3 2 4】

実施例 99: メチル [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-カルバムイミドイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル}-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 三塩酸塩

【化 1 2 7】

30



40

実施例4で製造した化合物を実施例64、65、6、8、69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例8に相当するステップにて、実施例7で製造した化合物を使用した。)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 9.83 (s, 0.5H), 9.84 (s, 0.5H), 7

50

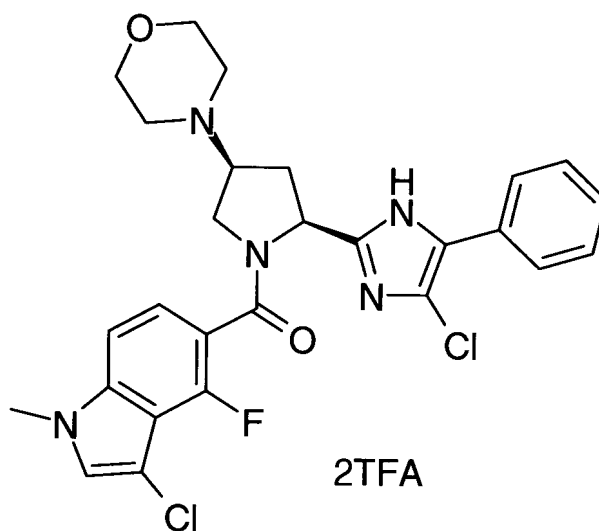
.84 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.49-7.18 (m, 4H), 5.40 (t, 0.5H),  
4.93 (t, 0.5H), 4.42-2.30 (m, 24H), 1.93-0.49 (m, 4H).

ESI MS m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>

【0325】

実施例 100: (3-クロロ-4-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)[(2S,4S)-2-(4-クロロ-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(4-モルホリニル)-1-ピロリジニル]メタン  
ニトリフルオロ酢酸塩

【化128】



実施例2で製造した化合物を実施例3、4、64、65、6、8に記載の反応に付し、高速液体クロマトグラフィー[5 ~100% 移動相 B (0.1% トリフルオロ酢酸 含有 アセトニトリル) / 移動相 A (0.1% トリフルオロ酢酸含有水)]で精製することにより、標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例3、64、8に相当するステップにて、モルホリン、2-プロモ-1-フェニルエタン-1-オン、実施例92で製造した化合物をそれぞれ使用した。)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 回転異性体が存在) 10.92 (app. br. s, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 3H), 7.30--6.99 (m, 3H), 6.02--5.62 (m, 1H), 4.65-4.28 (m, 1H), 4.24-3.84 (m, 6H), 3.81-3.61 (m, 3H), 3.60-2.89 (m, 6H).

ESI MS m/z 542 / 544 (M+H)<sup>+</sup>

【0326】

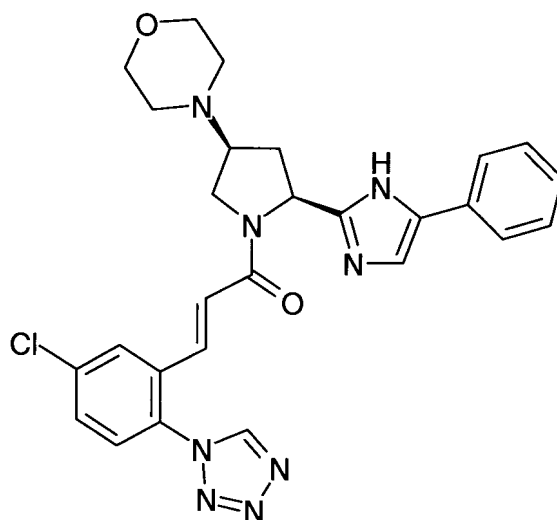
実施例 101: (2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-[(2S,4S)-4-(4-モルホリニル)-2-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル]-2-プロペン-1-オン

10

20

30

【化 1 2 9】



10

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、64、6、8に記載の方法に付すことにより、標  
題化合物を白色固体として得た。(注：実施例3、64、8に相当するステップにて、モルホ  
リン、2-プロモ-1-フェニルエタン-1-オン、(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イ  
ル)フェニル]アクリル酸をそれぞれ使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 8.69 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78-7.  
67 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.43-7.28 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.  
.04 (d, 1H), 5.39 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.65 (dd, 1H), 2.97  
-2.81 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H).

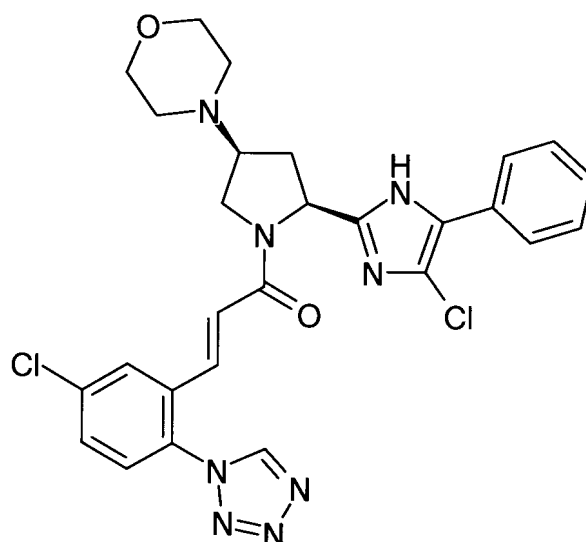
ESI MS  $m/z$  531 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 3 2 7】

実施例 102: (2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-クロロ-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(4-  
モルホリニル)-1-ピロリジニル]-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-  
プロペン-1-オン

30

【化 1 3 0】



40

50

実施例2で製造した化合物を実施例3、4、64、65、6、8に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例3、64、8に相当するステップにて、モルホリン、2-プロモ-1-フェニルエタン-1-オン、(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸をそれぞれ使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 回転異性体が存在) 12.60 (br. s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.57 (m, 4H), 3.08 (br. s, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.75-2.40 (m, 5H).

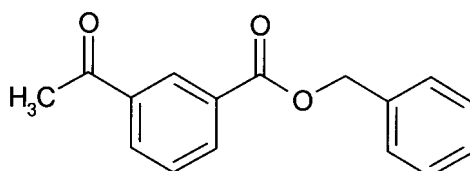
ESI MS  $m/z$  565 / 567 (M+H)<sup>+</sup>

【0328】

10

実施例 103: ベンジル 3-アセチルベンゾエート

【化131】



20

3-アセチル安息香酸 (6.00 g, 0.36 mol) の DMF (36 mL) 溶液に  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.26 g, 0.40 mol) を0 で加えて10分間攪拌した。10分後、臭化ベンジル (4.80 mL, 0.40 mol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、濾過、濃縮した。残渣をコンピフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、2-5% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (7.73 g, 84%) を白色固体として得た。

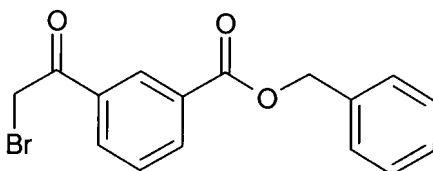
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.61 (dd, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.15 (ddd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45-7.37 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

【0329】

実施例 104: ベンジル 3-(2-プロモアセチル)ベンゾエート

30

【化132】



40

実施例103で製造した化合物 (8.40 g, 0.33 mol) の THF (160 mL) 溶液にトリメチルフェニルアンモニウムトリプロミド (12.40 g, 0.33 mol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、濾過、濃縮した。残渣をコンピフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、2-3% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (7.99 g, 55%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.64 (dd, 1H), 8.31 (ddd, 1H), 8.18 (ddd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.47 (s, 2H).

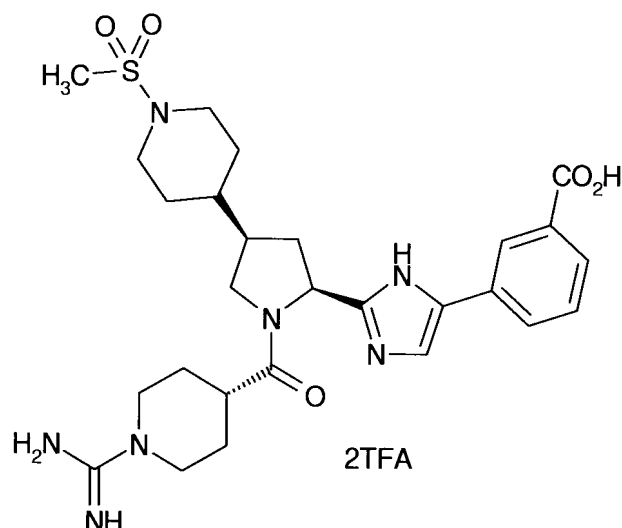
【0330】

実施例 105: 3-[2-[(2S,4R)-1-(1-カルバムイミドイルピペリジン-4-カルボニル)-4-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]安息香酸

50

## ニトリフルオロ酢酸塩

## 【化133】



10

実施例63で製造した化合物を実施例64、66、68、6、9に記載の方法に付すことにより、  
 標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例64に相当するステップにて、実施例104で  
 製造した化合物を使用した。)

20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61 (s, 1H),  
 7.61 (t, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.70-3.57 (m,  
 3H), 3.20-3.11 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 4H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H),  
 1.92-1.80 (m, 5H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.48-1.43 (m, 2H).

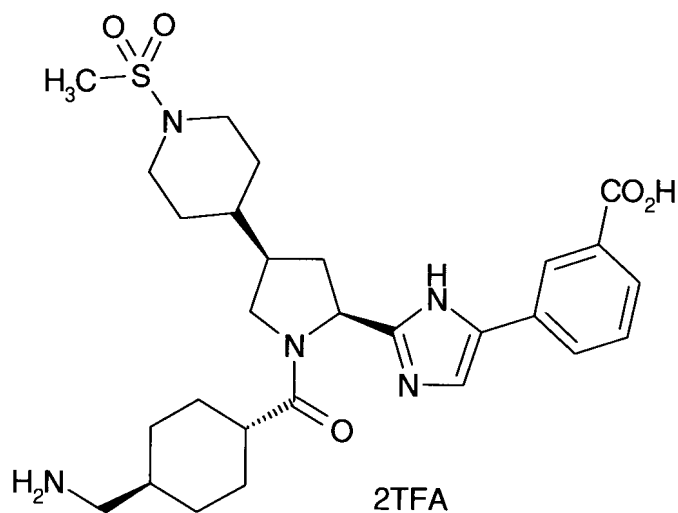
ESI MS  $m/z$  570 [ $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S} - \text{H}$ ] $^-$

## 【0331】

実施例 106: 3-[2-[(2S,4R)-1-[4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボニル]-4-(1-メチ  
 ルスルホニル-4-ピペリジル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]安息香酸 ニ  
 トリフルオロ酢酸塩

30

## 【化134】



40

実施例63で製造した化合物を実施例64、66、68、6、9に記載の方法に付すことにより、

50

標題化合物を白色固体として得た。(注：実施例64、68に相当するステップにて、実施例104で製造した化合物とトランス-4-[(2-メチル-2-プロパニル)オキシ]カルボニル}アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸をそれぞれ使用した。)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.65 (t, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.46 (t, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 7H), 1.54-0.98 (m, 9H).

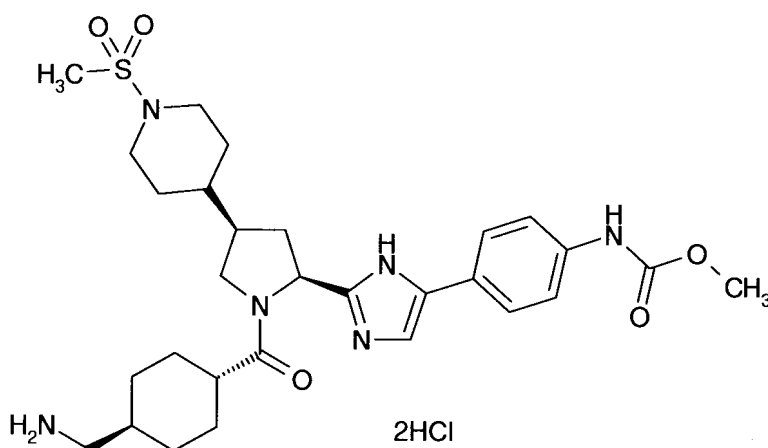
APCI MS  $m/z$  558 [ $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

【0332】

実施例 107: メチル N-[4-[2-[(2S,4R)-1-[4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボニル]-4-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]フェニル]カルバマート 二塩酸塩

10

【化135】



20

実施例68に記載の方法に従い、実施例66で製造した化合物をトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸と反応した。その後、未精製のアミド体を実施例69に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色固体として得た。

30

$^1\text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 回転異性体が存在) 12.04 (br. s, 0.4H), 9.93 (br s, 0.6H), 7.84-7.78 (m, 7H), 7.57-7.52 (m, 2H), 5.11-5.00 (m, 0.62H), 3.93-3.86 (m, 0.69H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 5H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 5H), 1.06-0.98 (m, 3H).

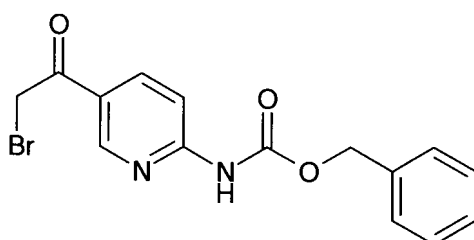
ESI MS  $m/z$  585 [ $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} - \text{H}$ ] $^-$

【0333】

実施例 108: ベンジル N-[5-(2-プロモアセチル)-2-ピリジル]カルバマート

40

【化136】



50

ベンジル N-(5-アセチル-2-ピリジル)カルバマートを実施例103に記載の反応に付すことにより、標題化合物を得た。

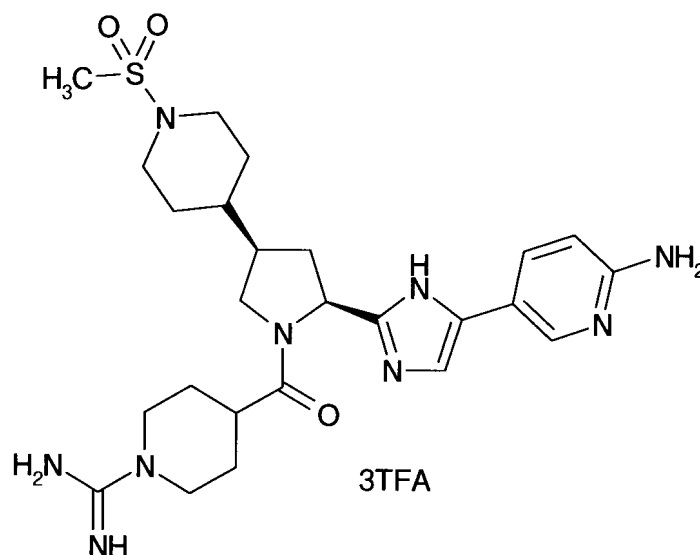
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 回転異性体が存在) 10.93-10.68 (m, 1H), 8.99-8.78 (m, 1H), 8.41-8.19 (m, 1H), 8.05-7.89 (m, 1H), 7.48-7.25 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.93-4.83 (m, 1.5H), 4.77-4.67 (m, 0.5H).

【0334】

実施例 109: 4-[(2S,4R)-2-[5-(6-アミノ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)ピロリジン-1-カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシアミジン 三トリフルオロ酢酸塩

【化137】

10



20

実施例63で製造した化合物を実施例64、66、68、9に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色半固体物質として得た。(注：実施例64に相当するステップにて、実施例108で製造した化合物を使用した。)

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.53 (t, 1H), 3.10 (t, 2H), 2.99-2.23 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 5H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H).

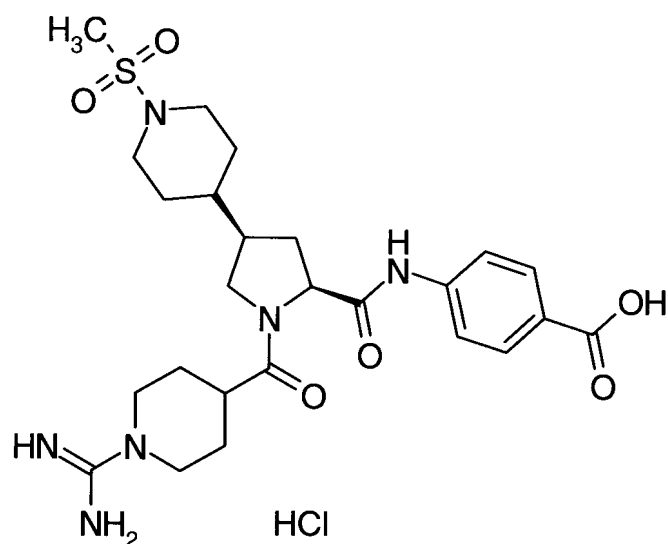
ESI MS m/z 544 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

【0335】

実施例 110: 4-[( { (2S,4R)-1-[(1-カルバムイミドイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]安息香酸塩酸塩

40

【化 1 3 8】



10

実施例63で製造した化合物を実施例5、66、68、69に記載の方法に付すことにより、標  
題化合物を白色粉末として得た。

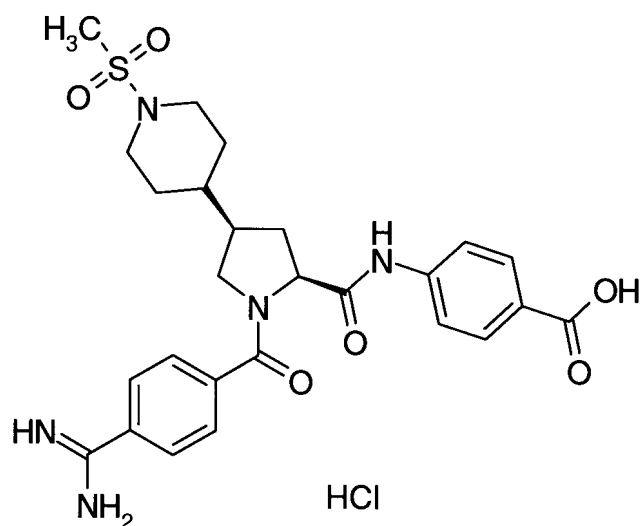
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7.99 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.36 (t, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.72-1.56 (m, 3H) 1.51-1.25 (m, 3H).

ESI MS  $m/z$  549 [ $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

【 0 3 3 6】

実施例 111: 4-[( { (2S,4R)-1-(4-カルバムイミドイルベンゾイル)-4-[1-(メチルスルホ  
ニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル} カルボニル)アミノ]安息香酸 塩酸塩

【化 1 3 9】



40

実施例63で製造した化合物を実施例5、66、68、69に記載の方法に付すことにより、標  
題化合物を白色固体として得た。(注：実施例68に相当するステップにて、実施例18で製  
造した化合物を使用した。)

50

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7.98 (d, 2H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.75 (d, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 3H), 3.51 (t, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.49-1.22 (m, 3H).

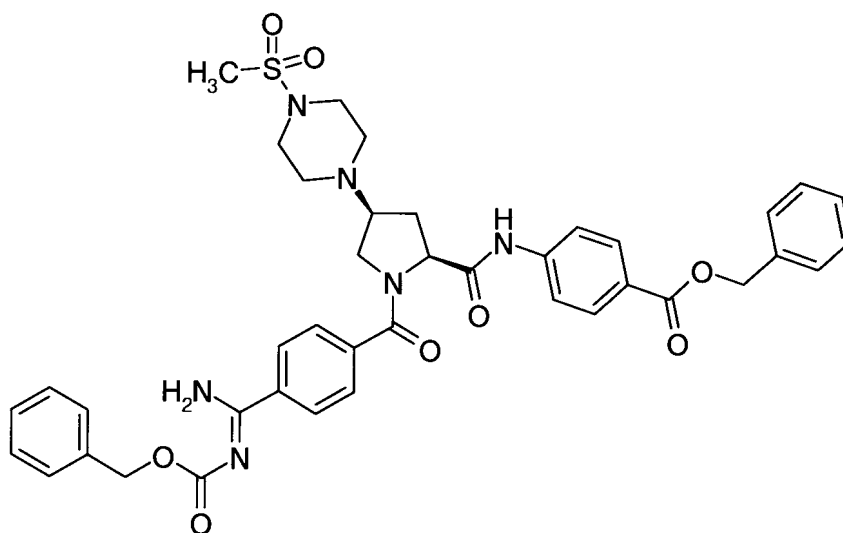
ESI MS  $m/z$  542 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} + \text{H}$ ] $^+$

【0337】

実施例 112: ベンジル 4-[( { (2S,4S)-1-(4- { N'-[(ベンジルオキシ)カルボニル]カルバムイミドイル } ベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

【化140】

10



20

実施例19で製造した化合物を実施例69、2、22に記載の方法に付すことにより、標題化合物を白色粉末として得た。

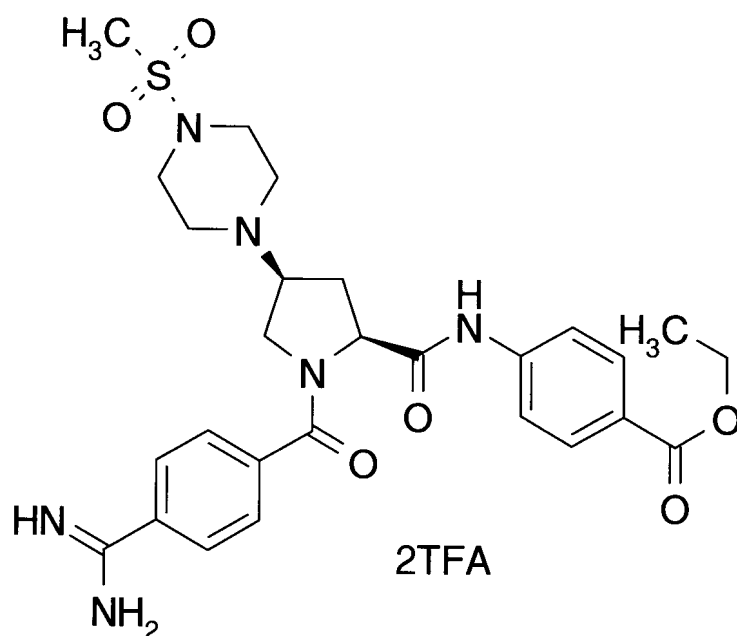
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.49 (s, 1H), 9.17 (br. s, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.49-7.24 (m, 10H), 5.31 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (dd, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.53 (t, , 1H), 3.14-2.88 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.64-2.31 (m, 4H), 1.85-1.63 (m, 1H).

30

【0338】

実施例 113: エチル 4-[( { (2S,4S)-1-(4-カルバムイミドイルベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート 二トリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 1】



10

20

実施例20で製造した化合物(500 mg)のエタノール(25 mL)溶液を攪拌しながら、濃硫酸(20滴)を0 で加えた。得られた混合物を60 で44時間攪拌し、その後減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(0.1% TFA含有 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O グラジエント)で精製することにより標題化合物(307 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 回転異性体が存在) 8.07 (d, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.90-4.35 (m, 3H), 4.12-3.75 (m, 3H), 3.60-3.13 (m, 8H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 3H).

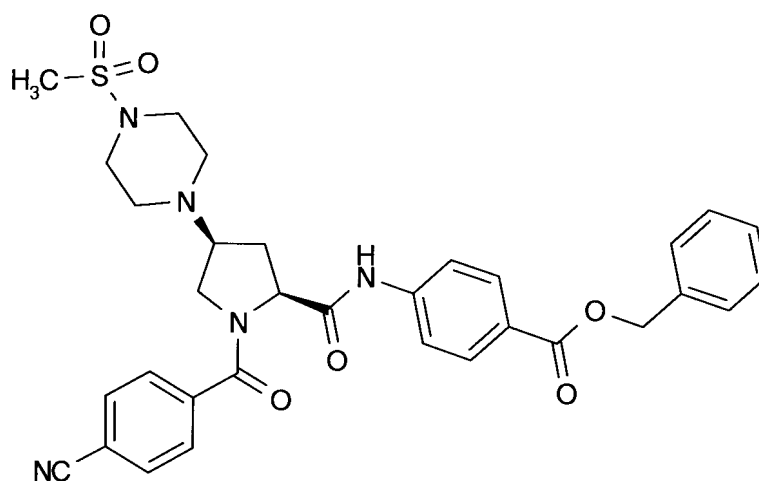
FAB MS m/z 571 (M+H)<sup>+</sup>

30

【 0 3 3 9】

実施例 114: ベンジル 4-[( { (2S,4S)-1-(4-シアノベンゾイル)-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

【化 1 4 2】



40

実施例4で製造した化合物を実施例5、6、8に記載の方法に付することにより、以下の物

50

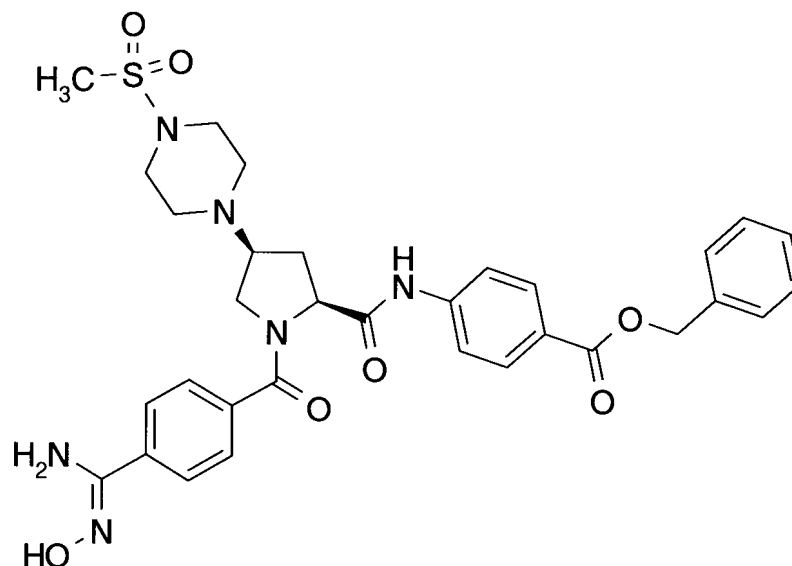
性を有する標題化合物を得た。(注：実施例5、8に相当するステップにおいてベンジル 4-アミノベンゾエートと 4-シアノ安息香酸をそれぞれ使用した。)

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (5% メタノール 含有 酢酸エチル)

【0340】

実施例 115: ベンジル 4-[( { (2S,4S)-1-[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンゾイル]-4-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]-2-ピロリジニル } カルボニル)アミノ]ベンゾエート

【化143】



10

20

実施例114で製造した化合物(1.04 g)の N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL) 溶液を攪拌し、リン酸カリウム (550 mg) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (225 mg)を室温で加えた。得られた混合物を70 で21時間攪拌した。その後、混合物をジクロロメタン (20 mL)で希釈した。不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0-15% メタノール/酢酸エチル)で精製することにより、標題化合物(384 mg)を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 回転異性体が存在) 10.05 (br. s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.26 (m, 5H), 5.88 (br. s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 4H), 2.95-2.72 (m, 5H), 2.62-2.34 (m, 4H), 1.76 (m, 1H).

ESI MS m/z 649 (M+H)<sup>+</sup>

【0341】

薬理学的活性

40

本発明化合物は第 X I a 因子阻害活性を有し、例えばこのような本発明化合物の効果は、次の試験によって確認した。

【0342】

手順は全て、基本的な生物学的方法に基づき、従来から使用される技術によって行った。さらに、本発明の測定方法は、本発明化合物を評価するための測定の正確性および/または感度を向上させるために改変した。詳細な実験法は次のとおりである。

【0343】

実験方法

(1) インビトロアッセイ

本発明化合物の第 X I a、X a、X I I a、I X a、V I I a 因子、血漿カリクレイン

50

またはトロンピンに対する阻害活性は、適切な精製プロテアーゼおよび合成基質を用いて測定された。関連プロテアーゼによる発色基質の加水分解速度を405nmで連続的に測定した。

【0344】

各酵素に対する阻害活性を下記の方程式を用いて、%阻害として計算した。

【数1】

$$\% \text{阻害} = [ [ (\text{化合物なしの速度}) - (\text{化合物ありの速度}) ] / (\text{化合物なしの速度}) ] \times 100\%.$$

10

【0345】

各半数阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値は、%阻害に対して本発明化合物の濃度をプロットすることによって決定した。

【0346】

(1-1) 第XIa因子酵素活性

300 μM S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA、Chromogenix) 入りの150mM NaCl、5mM KCl、1mg/mL PEG6000、50mM HEPES-NaOH (pH7.4) 中で、0.1U/mLの酵素濃度でヒト第XIa因子 (Haematologic Technologies Inc.) 活性を測定した。

20

【0347】

(1-2) 血漿カリクレイン酵素活性

150 μM S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA、Chromogenix) 入りの200mM NaCl、5mg/mL PEG6000、100mM リン酸-NaOH (pH7.4) 中で、0.605mU/mLの酵素濃度でヒト血漿カリクレイン (Enzyme Research Laboratories Ltd) 活性を測定した。

【0348】

(1-3) 第Xa因子およびトロンピン酵素活性

それぞれ300 μM S-2222 (フェニル-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA、Chromogenix) および300 μM S-2366で反応を開始させたことを除き、150mM NaCl、2mg/mL PEG6000、50mM Tris-HCl (pH7.4) を含有する同じ緩衝液中で、それぞれ0.18U/mLおよび0.12U/mLの酵素濃度で、ヒト第Xa因子 (American Diagnostica Inc.) およびヒトトロンピン (Sigma) 活性を測定した。

30

【0349】

(1-4) 第XIIa因子酵素活性

300 μM S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA、Chromogenix) 入りの150mM NaCl、50mM Tris-HCl (pH7.4) 中で、0.17U/mLの酵素濃度でヒト第-XIIa因子 (Enzyme Research Laboratories Ltd) 活性を測定した。

40

【0350】

(1-5) 第IXa因子酵素活性

3mM Pefachrome IXa 3960 (Leu-Ph' Gly-Arg-pNA、Pentapharm) 入りの100mM NaCl、5mM CaCl<sub>2</sub>、30%エチレングリコール、50mM Tris-HCl (pH7.4) 中で、13U/mLの酵素濃度でヒト第IXa因子 (American Diagnostica Inc.) 活性を測定した。

【0351】

(1-6) 第VIIa因子酵素活性

50

3 mM S - 2288 (Ile - Pro - Arg - pNA、Chromogenix) 入りの150 mM NaCl、5 mM CaCl<sub>2</sub>、0.5 mg/mL PEG6000、50 mM HEPES - NaCl (pH7.4) を含有する緩衝液中で、文献 (Protein expression and purification, 3, 453 - 460 (1992)) に記載の方法に従い作製された組み換えヒト組織因子の存在下で、組み換えヒト第VIIa因子 (American Diagnostica Inc.) を使用して、ヒト第VIIa因子活性を測定した。

【0352】

(1 - 7) APTT、PT測定

自動凝固分析装置 (CA - 1500、Sysmex Corporation) を用いて、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間 (PT) を測定した。APTTまたはPT測定に対して、標準ヒト血漿 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) を各化合物希釈液と混合し、その後、血塊形成を開始させるために、APTT試薬 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) および0.02 M塩化カルシウムまたはPT試薬 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) の自動添加を行った。本発明化合物の抗凝固活性 (APTT<sub>2</sub>またはPT<sub>2</sub>) は、媒体 (1% DMSO) 群における凝固時間を2倍にするために必要な濃度として表した。APTT<sub>2</sub>またはPT<sub>2</sub>は、凝固時間の倍単位での増加に対して本発明化合物の濃度をプロットすることによって決定した。

10

20

【0353】

本発明化合物は前記の第XIa因子アッセイで評価され、良好な第XIa因子阻害活性とともに、他の血漿セリンプロテアーゼに対する良好な選択性を有することを見出した。以下に記載の表1に、以下の実施例の第XIa因子、トロンビンおよび第XIa因子のIC<sub>50</sub>値を列挙した。

【表 1】

表 1

実施例番号	インビトロ FXIa 阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)	インビトロ トロンビン 阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)	インビトロ FXa 阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)
9	0.017	>100	>100
20	0.0032	>100	>100
37	0.013	>100	>100
39	0.078	>100	>100
43	0.011	>100	>100
55	0.014	>100	>100
57	0.027	>100	>100
69	0.0074	>100	>100
73	0.0044	37	>100
79	0.0065	40	>100
86	0.0099	>100	>100
88	0.0054	57	>100
93	0.018	>100	>100
94	0.0054	>33	>33
96	0.0042	>100	>100
98	0.0023	>100	>100
71	0.0022	94	>100
99	0.0012	84	>100
111	0.0085	>100	未評価

10

20

30

## 【0354】

結果として、本発明化合物は第 XI a 因子阻害活性とともに他の血漿セリンプロテアーゼに対して高い選択性を有することが示された。

## 【0355】

さらに、本発明化合物の良好な経口バイオアベイラビリティは以下の実験方法を用いて測定され得る。

## 【0356】

## (2-1) ラットにおける薬物動態 (PK) 試験

20% ウェルソルブ (cellest) 溶液中の本発明の各化合物を単回 3 mg / kg、p.o. 用量として強制経口投与により絶食オス Crj : CD (SD) ラットに与えた。経口投与後、0.5、1、3、7 時間で、3.2% クエン酸ナトリウムを含有するシリンジ (血液と抗凝固剤との体積比 = 9 : 1) またはヘパリン処理シリンジに、頸静脈から血液試料を採取した。遠心によって血漿を得て、血漿濃度の測定まで - 20 で保管した。

40

## 【0357】

本発明化合物の血漿濃度を測定するために、アセトニトリルを用いて血漿試料の除タンパクを行い、次いでアセトニトリルを蒸発乾固させた。次に、試料を移動相でもどし、LC / MS / MS によって分析した。分析用カラム (Shim-pack XR-ODS II、2.0 mm x 75 mm、2.2 μm) および移動相 (0.1% ギ酸含有水および 0.1% ギ酸含有アセトニトリル、流速 0.5 mL / 分) を使用した。陽イオン検出により、多重反応モニタリング (MRM) モードでこの系を使用した。

50

## 【0358】

(2-2) ラットにおける、官能基(例、エステル基、置換されたアミジン基、置換されたグアニジン基など)を有する化合物の薬物動態(PK)試験

20%ウエルソルブ(cel este)溶液中の本発明の各化合物を単回3mg/kg、p.o.用量として強制経口投与により絶食オスCrj:CD(SD)ラットに与えた。経口投与後、0.5、1、3、7時間で、ヘパリン-ジイソプロピルフルオロリン酸混合物(500:1)で処理したシリンジに、頸静脈から血液試料を採取した。遠心によって血漿を得て、血漿濃度の測定まで-20℃で保管した。

## 【0359】

本発明化合物の血漿濃度を測定するために、アセトニトリルを用いて血漿試料の除タンパクを行い、次いでアセトニトリルを蒸発乾固させた。次に、試料を移動相でもどし、LC/MS/MSによって分析した。分析用カラム(Shim-pack XR-ODS II、2.0mm×75mm、2.2μm)および移動相(0.1%ギ酸含有水および0.1%ギ酸含有アセトニトリル、流速0.5mL/分)を使用した。陽イオン検出により、多重反応モニタリング(MRM)モードでこの系を使用した。

10

## 【0360】

さらに、次の実験方法を使用して、本発明化合物における官能基(例、エステル基、置換されたアミジン基、置換されたグアニジン基など)の酵素的加水分解を調べることができる。

## 【0361】

(3-1) 様々な種(ラット、イヌ、サル、ヒト)から調製した肝細胞を用いた、本発明化合物中の官能基(例、エステル基、置換されたアミジン基、置換されたグアニジン基など)の酵素的加水分解の分析

様々な種から調製した凍結保存肝細胞を使用することによって、典型的なアッセイ手順を遂行した。肝細胞、緩衝液(pH7.4)および各試験化合物の混合物を温置した。最終試験化合物濃度は、一般的には100ng/mLであり、通常の細胞密度は、全ての種に対して細胞1,000,000個/mLであった。温置を37℃で行い、120分間にわたり時間点を取った。アセトニトリル/エタノール(7/3)への肝細胞/試験化合物混合物の一部を添加してタンパク質沈殿を引き起こすことによって反応を停止させ、続いて遠心した。次に、試料を蒸留水で希釈し、LC/MS/MSによって分析した。分析用カラム(Shim-pack XR-ODS II、2.0mm×75mm、2.2μm)および移動相(0.1%ギ酸含有水および0.1%ギ酸含有アセトニトリル、流速0.5mL/分)を使用した。陽イオン検出により、多重反応モニタリング(MRM)モードでこの系を使用した。

20

30

## 【0362】

(3-2) 様々な種(ラット、イヌ、サル、ヒト)からの血液を用いた、本発明化合物中の官能基(例、エステル基、置換されたアミジン基、置換されたグアニジン基など)の酵素的加水分解の分析

アセトニトリル溶液中の本発明の各化合物を様々な種からの血液中で温置した。温置は、一般的には試験化合物100ng/mL濃度で、37℃にて、60分間にわたり時間点をとって行った。アセトニトリル/エタノール(7/3)への血液/試験化合物混合物の一部を添加してタンパク質沈殿を引き起こすことによって反応を停止させ、続いて遠心した。次に、試料を蒸留水で希釈し、LC/MS/MSによって分析した。分析用カラム(Shim-pack XR-ODS II、2.0mm×75mm、2.2μm)および移動相(水中0.1%ギ酸およびアセトニトリル中0.1%ギ酸、流速0.5mL/分)を使用した。陽イオン検出により、多重反応モニタリング(MRM)モードでこの系を使用した。

40

## 【0363】

処方例1

従来の方法において次の成分を混合し、打ち抜いて、10mgの活性成分をそれぞれ含

50

有する 10,000 個の錠剤を得た。

- ・メチル [4-(4-クロロ-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 100 g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 10 g
- ・微結晶セルロース 870 g

【0364】

処方例 2

従来の方法において次の成分を混合した。この溶液を従来のようにして滅菌し、除塵装置に通してろ過し、5 mL 分をアンプルに入れ、オートクレーブにより滅菌し、20 mg の活性成分をそれぞれ含有する 10,000 アンプルを得た。

- ・メチル [4-(4-クロロ-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペノイル}-4-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]-2-ピロリジニル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]カルバマート 200 g
- ・マンニトール 20 g
- ・蒸留水 50 L

【産業上の利用可能性】

【0365】

産業上の利用可能性

式 (I) により表される本発明化合物は、出血といった副作用を有さない、第 XI a 因子の強力かつ選択的な阻害剤として作用する。特に、本発明化合物は、第 XI a 因子阻害剤として作用する。したがって、本発明化合物は、血栓塞栓性疾患、例えば動脈性心血管血栓塞栓性障害、静脈性心血管血栓塞栓性障害、動脈性脳血管血栓塞栓性障害、静脈性脳血管血栓塞栓性障害および、心室または末梢循環における血栓塞栓性障害を予防および/または処置することにおいて有用である。したがって本発明化合物は薬物として有用である。

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月19日(2017.5.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

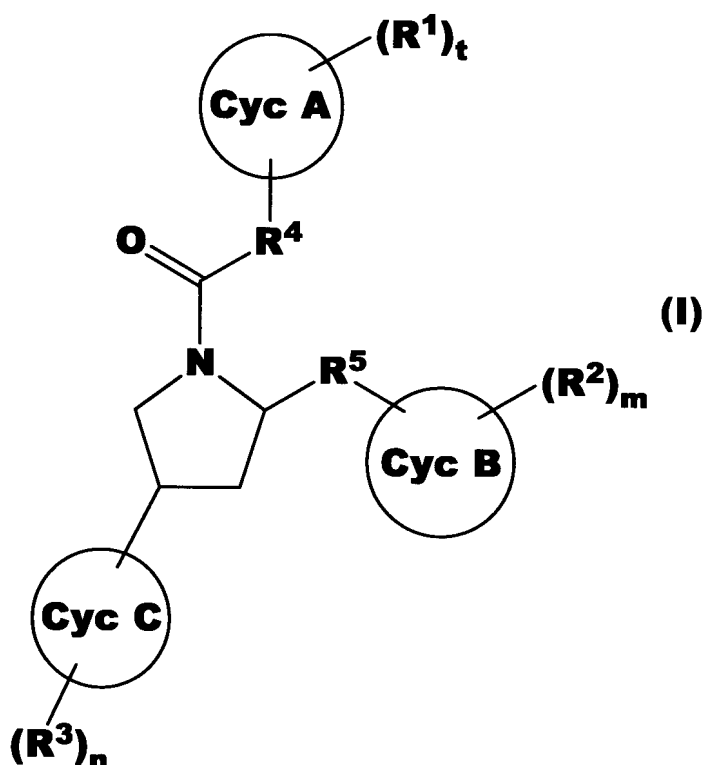
【請求項1】

式 (I) :

10

20

## 【化 1】



[式中、Cyc AはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

Cyc BはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

Cyc CはC3 - C8シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアルを表し；

それぞれのR<sup>1</sup>は同じでも異なってもよく、(1) - C(=NH)NH<sub>2</sub>、(2) 5から10員のヘテロアリアル、(3) ハロゲン、C1 - 4アルキル、C1 - 4アルコキシ、- C1 - 4アルケン - C1 - 4アルコキシ、CN、- COOH、- COO - C1 - 4アルキル、- CO - NH<sub>2</sub>、- OCONH<sub>2</sub>、- OCONH - C1 - 4アルキル、- CONH - C1 - 4アルキル、- NHCOO - C1 - 4アルキルおよび - NHCO - C1 - 4アルキルから選択される1から5個の基で置換されたC6 - C10アリアルまたは5から10員のヘテロアリアル、(4) C6 - C10アリアル、(5) - NH - C(=NH)NH<sub>2</sub>、(6) C1 - 4アルキル、(7) C2 - 4アルケニル、(8) C2 - 4アルキニル、(9) - C1 - 4アルキレン - NH<sub>2</sub>、(10) C1 - 4アルコキシ、(11) CN、(12) - CO - C1 - 4アルキル、(13) ハロゲンまたは(14) - R<sup>10</sup> - C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>を表し；

R<sup>10</sup>は(1) 結合手または(2) NHを表し；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はそれぞれ独立して(1) 水素、(2) OH、(3) C1 - 4アルキル、(4) C2 - 4アルケニル、(5) C2 - 4アルキニル、(6) C1 - 4アルコキシ、(7) - C1 - 4アルキレン - C1 - 4アルコキシ、(8) - CO - C1 - 4アルキル、(9) - COO - C1 - 4アルキル、(10) - OCO - C1 - 4アルキル、(11) - CO - R<sup>14</sup>、(12) - COO - R<sup>15</sup>または(13) - OCO - R<sup>16</sup>を表し、ただしR<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>はすべて同時に水素を表さず；

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立してC1 - 4アルキル、C2 - 4アルケニルまたは

C<sub>2</sub>-4アルキニルを表し、これらはC<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>2</sub>-4アルケニル、C<sub>2</sub>-4アルキニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、OH、-COO-C<sub>1</sub>-4アルキル、COOH、オキソ、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5から10員のヘテロアリールおよびNR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>から選択される1から5個の基で置換されており；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>はそれぞれ独立して(1)水素、(2)C<sub>1</sub>-4アルキル、(3)C<sub>2</sub>-4アルケニルまたは(4)C<sub>2</sub>-4アルキニルを表し；

tは0から6の整数を表し；

それぞれのR<sup>2</sup>は同じでも異なってもよく、(1)-COOH、(2)-COO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(3)-COO-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(4)-NH<sub>2</sub>、(5)-NH-C<sub>1</sub>-4アルキル、(6)-NH-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(7)-NHCO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(8)-NHCO-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(9)-NHCOO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(10)-NHCOO-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(11)-CONH<sub>2</sub>、(12)-CONH-C<sub>1</sub>-4アルキル、(13)-CONH-C<sub>2</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(14)ハロゲン、(15)-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-4アルキル、(16)オキソ、(17)C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(18)-CO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(19)-CO-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシまたは(20)C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>2</sub>-4アルケニル、C<sub>2</sub>-4アルキニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、OH、-COO-C<sub>1</sub>-4アルキル、COOH、オキソ、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5から10員のヘテロアリールおよびNR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>から選択される1から5個の基で置換された-COO-C<sub>1</sub>-4アルキルを表し；

R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>はそれぞれ独立して(1)水素、(2)C<sub>1</sub>-4アルキル、(3)C<sub>2</sub>-4アルケニルまたは(4)C<sub>2</sub>-4アルキニルを表し；

mは0から6の整数を表し；

それぞれのR<sup>3</sup>は同じでも異なってもよく、(1)-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>、(2)オキソ、(3)-CO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(4)-CO-NH<sub>2</sub>、(5)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>または(6)-COO-C<sub>1</sub>-4アルキルを表し；

nは0から6の整数を表し；

R<sup>6</sup>は(1)結合手または(2)NHを表し；

R<sup>7</sup>は(1)C<sub>1</sub>-4アルキル、(2)CycDまたは(3)1から5個のR<sup>8</sup>で置換されたC<sub>1</sub>-4アルキルまたはCycDを表し；

CycDはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールまたは5から10員のヘテロアリールを表し；

それぞれのR<sup>8</sup>は同じでも異なってもよく、(1)-COOH、(2)-COO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(3)-COO-C<sub>1</sub>-4アルキレン-C<sub>1</sub>-4アルコキシ、(4)-NH<sub>2</sub>、(5)-NH-C<sub>1</sub>-4アルキル、(6)-NHCO-C<sub>1</sub>-4アルキル、(8)-CONH<sub>2</sub>、(12)-CONH-C<sub>1</sub>-4アルキル(13)OHまたは(14)ハロゲンを表し；

R<sup>4</sup>は(1)結合手、(2)C<sub>1</sub>-4アルキレン、(3)C<sub>2</sub>-4アルケニレンまたは(4)C<sub>2</sub>-4アルキニレンを表し；

R<sup>5</sup>は(1)-CONH-、(2)CycEまたは(3)1から5個のR<sup>9</sup>で置換されたCycEを表し；

CycEはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、5から10員のヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールまたは5から10員のヘテロアリールを表し；

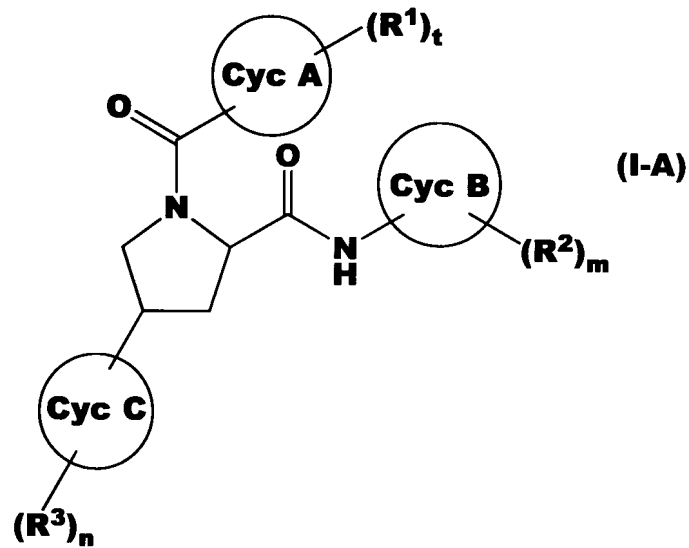
それぞれのR<sup>9</sup>は同じでも異なってもよく、C<sub>1</sub>-4アルキルまたはハロゲンを表す。

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド、またはその溶媒和物。

【請求項2】

式(I)で示される化合物が、式(I-A)：

【化2】

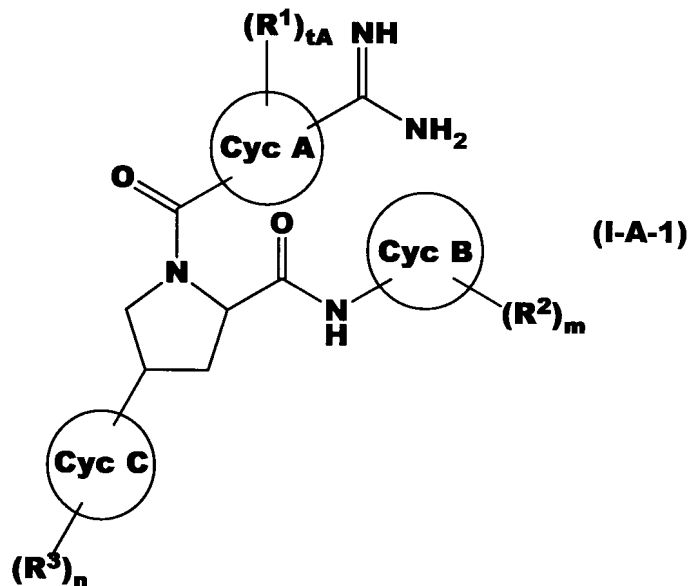


[ 式中、すべての記号は請求項1に記載されたものと同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式 ( I A ) で示される化合物が、式 ( I - A - 1 ) :

【化3】

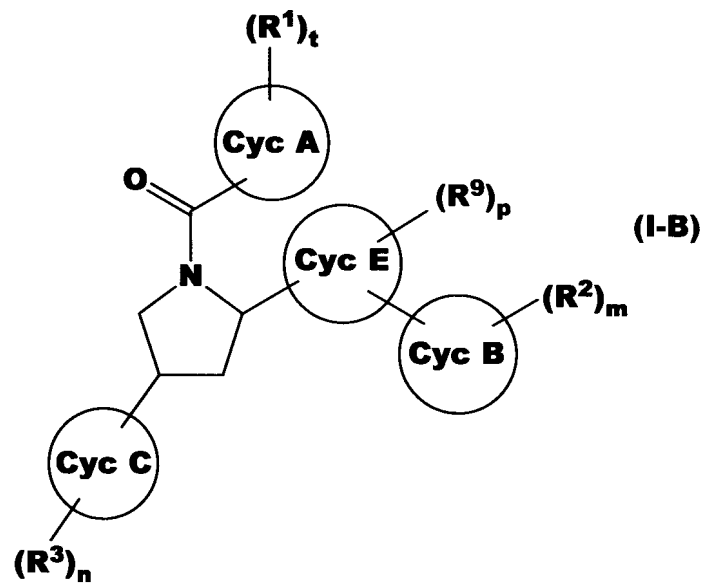


[ 式中、t A は 0 から 5 の整数を表し ;  
 その他の記号は請求項1に記載されたものと同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

式 ( I ) で示される化合物が、式 ( I B ) :

【化 4】

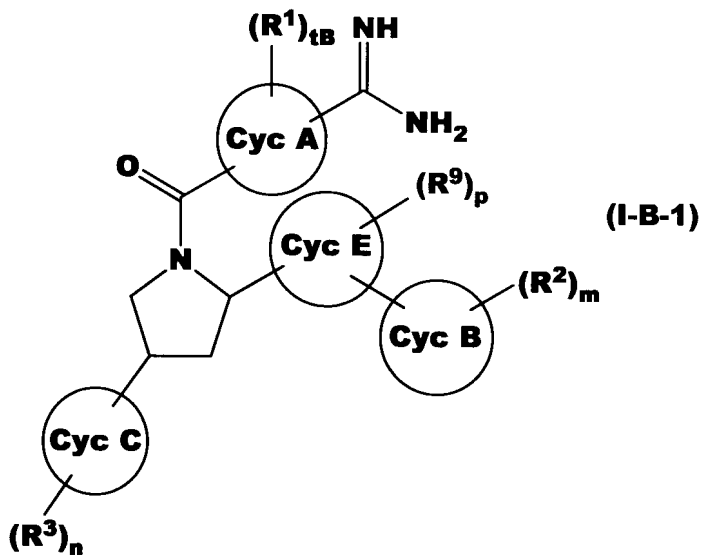


[ 式中、p は 0 から 5 の整数を表し ;  
 その他の記号は請求項 1 に記載のものと同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

式 ( I - B ) で示される化合物が、式 ( I - B - 1 ) :

【化 5】



[ 式中、t B は 0 から 5 の整数を表し ;  
 その他の記号は請求項 1 に記載のものと同じ意味を有する。 ]  
 で示される化合物である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

Cyc E がイミダゾリルである、請求項 4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

Cyc AがC3 - C6シクロアルキル、C6 - C10アリールまたは5から6員のヘテロシクロアルキルである、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

Cyc Aがシクロヘキシル、フェニル、ピペリジニルまたはピペラジニルである、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Cyc BがC6 - C10アリールまたは5 - 6員のヘテロアリールである、請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

Cyc Bがフェニルまたはピリジルである、請求項9記載の化合物。

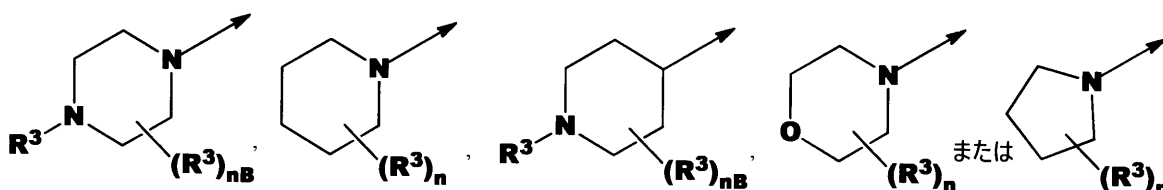
【請求項11】

Cyc Cがピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである、請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

- Cyc C - (R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>が、

【化6】



[式中、nBは0から5の整数を表し；

矢印は結合位置を表し；

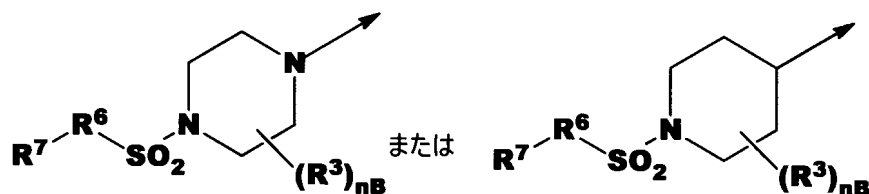
その他の記号は請求項1に記載のものと同じ意味を有する。]

である、請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

- Cyc C - (R<sup>3</sup>)<sub>n</sub>が、

【化7】



[式中、矢印は結合位置を表し；

その他の記号は請求項1に記載のものと同じ意味を有する。]

である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

(1) 4 - [ ( { ( 2S , 4S ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸、

(2) 4 - ( { [ ( 2S , 4S ) - 1 - { ( 2E ) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - ( 1H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - ピロリジニル ] カルボニル } アミノ ) 安息香酸、

- (3) (2S, 4S) - 1 - { (2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - N - フェニル - 4 - [ 4 - (フェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジンカルボキサミド、
- (4) (2S, 4S) - N - (1H - ベンゾトリアゾール - 6 - イル) - 1 - { (2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - (4 - モルホリニル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド、
- (5) 4 - [ ( { (2S, 4S) - 1 - { [ トランス - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 4 - (シクロプロピルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル) アミノ ] 安息香酸、
- (6) (2S, 4S) - 1 - { (2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - [ (3S) - 3 - メチル - 4 - スルファモイル - 1 - ピペラジニル ] - N - フェニル - 2 - ピロリジンカルボキサミド、
- (7) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - [ (1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (8) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (9) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミダミドベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (10) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - ( { トランス - 4 - [ (1S) - 1 - アミノエチル ] シクロヘキシル } カルボニル ) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (11) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - [ (4 - カルバムイミドイル - 1 - ピペラジニル) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (12) 4 - [ ( { (2S, 4R) - 1 - [ (3 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル) アミノ ] 安息香酸、
- (13) メチル [ 4 - (4 - クロロ - 2 - { (2S, 4R) - 1 - { (2E) - 3 - [ 5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル ] - 2 - プロペノイル } - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (14) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - { [ 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル ] カルボニル } - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (15) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [ (1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル) カルボニル ] - 4 - [ 4 - (メチルスルホニル) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (16) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - [ (1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル) カルボニル ] - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、
- (17) メチル [ 4 - (2 - { (2S, 4R) - 1 - (4 - カルバムイミドイルベンゾイル) - 4 - [ 1 - (メチルスルホニル) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバマート、

(18) メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート、

(19) メチル [ 4 - ( 2 - { ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 1 - カルバムイミドイル - 4 - ピペリジニル ) カルボニル ] - 4 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 2 - ピロリジニル } - 4 - クロロ - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバマート および

(20) 4 - [ ( { ( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 4 - カルバムイミドイルベンゾイル ) - 4 - [ 1 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ピペリジニル ] - 2 - ピロリジニル } カルボニル ) アミノ ] 安息香酸

からなる群から選択される請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100164563  
弁理士 佐々木 貴英
- (72)発明者 今川 昭  
大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 近藤 隆史  
大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 西山 泰平  
大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 スティーブ コートニー  
イギリス国, オックスフォードシャー オーエックス14 4エスエー, アビンドン, ミルトン  
パーク 114, エボテック (ユーケー) リミティド
- (72)発明者 クリス ヤーノルド  
イギリス国, オックスフォードシャー オーエックス14 4エスエー, アビンドン, ミルトン  
パーク 114, エボテック (ユーケー) リミティド
- (72)発明者 市原 収  
イギリス国, オックスフォードシャー オーエックス14 4エスエー, アビンドン, ミルトン  
パーク 114, エボテック (ユーケー) リミティド
- (72)発明者 スチュアート フラナガン  
イギリス国, オックスフォードシャー オーエックス14 4エスエー, アビンドン, ミルトン  
パーク 114, エボテック (ユーケー) リミティド

Fターム(参考) 4C069 AA17

4C086 BC07 GA13 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA40 ZA45 ZA54  
ZC41