

(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2020-121999

(P2020-121999A)

(43) 公開日 令和2年8月13日 (2020.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
審査請求 有 請求項の数 20 O L (全 167 頁) 最終頁に続く		

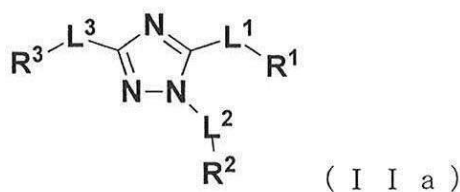
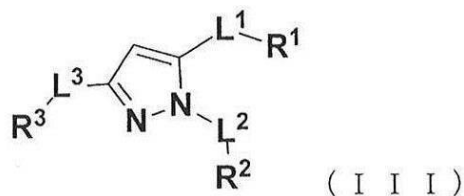
(21) 出願番号	特願2020-73902 (P2020-73902)	(71) 出願人	512252375
(22) 出願日	令和2年4月17日 (2020.4.17)		ヴァーセオン コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2018-38261 (P2018-38261) の分割		アメリカ合衆国 94538 カリフォル ニア州 フレモント、ベイサイド パーク ウェイ 47071
原出願日	平成26年3月17日 (2014.3.17)	(74) 代理人	230104019
(31) 優先権主張番号	61/789,358		弁護士 大野 聖二
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100119183
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 松任谷 優子
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100149076
1. T W E E N			弁理士 梅田 慎介
2. P l u r o n i c		(74) 代理人	100173185
			弁理士 森田 裕
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 セリンプロテアーゼ阻害剤としての多置換芳香族化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】対象においてカリクレイン関連疾患又は障害を治療又は予防する方法、及びカリクレインを阻害するのに有用な多置換芳香族化合物および医薬組成物の提供。

【解決手段】多置換芳香族化合物は、置換ピラゾリル (I I I) 又は置換トリアゾリル (I I a) を含む。



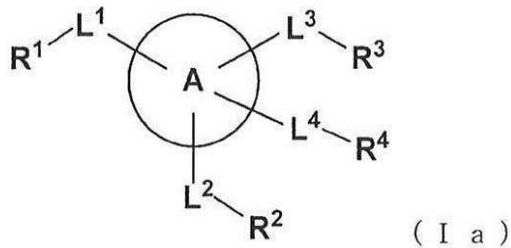
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象においてカリクレイン関連疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、本方法には、式 (I a)

【化 1】



10

の化合物又は前記化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物をその必要のある対象に、前記疾患又は障害の治療又は予防に有効な量で投与することを含み、式中、

環 A は、置換又は非置換ピラゾール基又は置換又は非置換トリアゾリル基であり；

L^1 、 L^2 及び L^4 は独立して不在であり、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 、若しくは $-NR^7-$ であり；

20

L^3 は結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ ；であり、

R^1 、 R^2 及び R^4 は、独立して不在であり、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 L^1 が不在であるとき、 R^1 は、不在であり、 L^2 が不在であるとき、 R^2 は、不在であり、また、 L^4 が不在であるとき、 R^4 は、不在であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、 L^2 が不在であるとき、 R^2 は、不在であり、 L^3 が不在であるとき、 R^3 は、不在であり、また、 L^4 が不在であるとき、 R^4 は、不在であり；

30

また、 R^7 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である、前記方法。

40

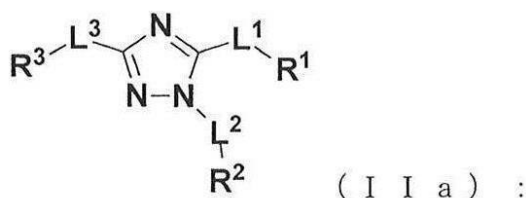
【請求項 2】

L^4 及び R^4 は不在である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物は、式 (I I a)：

【化 2】



の構造を有する請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

L^3 は、結合基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

R^3 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

L^3 は、結合基であり、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

L^3 は、 $-C(O)O-$ であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

L^3 は、 $-C(O)NR^5-$ であり、 R^5 は水素又はアルキルであり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基又は置換又は非置換アリール基である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 3 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、式中、 L^1 は $-S-$ 又は $-NR^4-$ 、置換又は非置換アルキレン基又は置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、前記方法。

【請求項 11】

前記ヘテロアリール基がピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

R^1 は、クロロ置換チエニルである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

R^1 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

L^2 及び R^2 は不在である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

L^3 及び R^3 は不在である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記ヘテロアリール基がピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

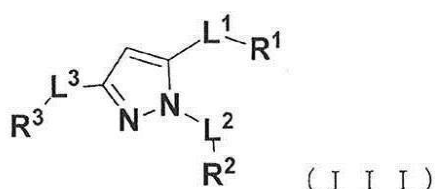
R^2 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記化合物が式 (I I I) : の構造を有する、請求項 2 に記載の方法。

【化 3】



20

【請求項 20】

L^3 は、結合基、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

R^3 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、フリル、モルホリニル、オキサニル、オキセタニル又はベンゾジオキシニルである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

30

L^3 は、 $-C(O)O-$ であり、 R^3 は置換又は非置換アルキル基である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

L^3 は $-C(O)NR'-$ であり、 R' は、水素又はアルキル基であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基若しくは置換又は非置換アリール基である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^7 は、水素又はアルキルであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記ヘテロアリール基がピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

R^1 は、クロロ置換チエニルである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

R^1 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は

50

は非置換ベンゾジオキシニル基である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

L^2 は結合基であり、 R^2 は水素である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 30】

前記ヘテロアリール基がピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 29 に記載の方法。

10

【請求項 31】

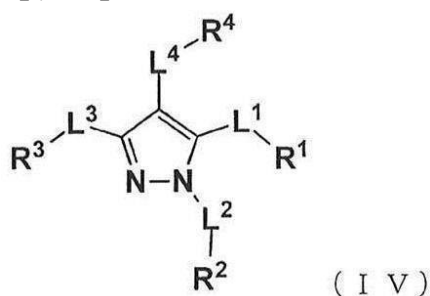
R^2 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記化合物が式 (IV) : の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

【化 4】

20



【請求項 33】

L^4 は、結合基であり、また、 R^4 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 32 に記載の方法。

30

【請求項 34】

R^4 は、ハロゲンである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

R^4 は、非置換アルキル基である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

R^4 は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記化合物が表 B 又は C のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 38】

前記カリクレイン関連障害は、血栓症疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、又は皮膚科学的疾患である、請求項 1 ～ 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記カリクレイン関連障害は、眼疾患である、請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記眼疾患は、糖尿病性黄斑浮腫、加齢関連黄斑変性症又は糖尿病性網膜症である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

50

前記癌種は、頸部腺癌、精巣腺癌及び非小細胞性肺腺癌である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

前記炎症性疾患は、敗血症、炎症性腸疾患、全身性炎症反応症候群又はリウマチ性関節炎である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記皮膚科学的疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬又はネザートン症候群である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 44】

前記化合物がカリクレインを阻害することによって機能する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 45】

前記化合物が組織カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記化合物が血漿カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物又は医薬組成物は、眼に局所的に投与される眼用組成物の形態で投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 48】

20

前記眼用組成物は、点眼剤の形態である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物又は医薬組成物は、硝子体内注入による眼用組成物の形態で投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 50】

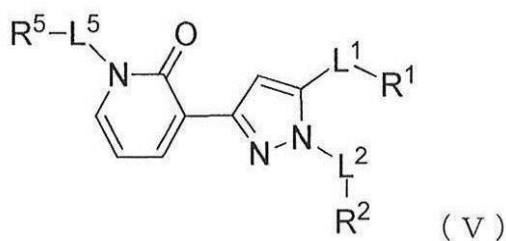
表 D の化合物又は、前記化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物をその必要のある対象に、前記疾患又は障害の治療又は予防に有効な量で投与することを含む、対象においてカリクレイン関連疾患又は障害の治療方法又は予防方法。

【請求項 51】

式 (V) :

30

【化 5】



の構造を有する化合物、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグであり、

40

式中、

L^1 は結合基であり、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ であり、 L^2 及び L^5 は独立して不在であり、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換

50

アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、

R^2 及び R^5 は、独立して不在であり、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、

また、 R^7 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である、前記化合物。

10

【請求項 5 2】

L^5 及び R^5 は不在である、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

L^2 及び R^2 は不在である、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

L^2 は - C (O) - であり、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 5 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5 5】

R^2 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

R^2 は、置換又は非置換アルキル基であり、置換又は非置換シクロアルキル基、又は置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 5 4 に記載の化合物。

30

【請求項 5 8】

前記ヘテロシクロアルキルは、オキサニル、オキセタニル又はモルホリニルである、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

L^1 は、結合基、 - S - 、 - N R⁷ - 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 5 1 に記載の化合物。

40

【請求項 6 1】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R^1 は、クロロ置換チエニルである、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 6 0 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

50

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 65】

L⁵は、結合基であり、若しくは置換又は非置換アルキレン基であり、また、R⁵は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 54～64 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

前記ヘテロアリールがピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 67】

前記縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルである、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 68】

L⁵は、置換又は非置換アルキレン基であり、また、R⁵は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 54～64 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

前記ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルである、請求項 68 に記載の化合物。

【請求項 70】

請求項 51～69 のいずれか一項に記載の化合物、表 A に記載の化合物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 71】

請求項 51～69 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 70 に記載の医薬組成物をその必要のある対象に、前記疾患又は障害の治療又は予防に有効な量で投与することを含む、対象の疾患又は障害の治療方法。

【請求項 72】

前記疾患又は障害が血栓疾患である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、心原性血栓塞栓症、播種性血管内凝固又は血塊血栓である、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

前記疾患又は障害が線維症である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 75】

前記疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 76】

前記疾患又は障害が多発性硬化症である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 77】

前記疾患又は障害が疼痛である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 78】

前記疾患又は障害が癌である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 79】

前記化合物がトロンビンを阻害することによって機能する、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 80】

前記疾患又は障害がカリクレイン関連障害である、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 81】

前記カリクレイン関連障害は、血栓症疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、又は皮膚科学的疾患である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

前記カリクレイン関連障害は、眼疾患である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 83】

10

20

30

40

50

前記眼疾患は、糖尿病性黄斑浮腫、加齢関連黄斑変性症又は糖尿病性網膜症である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記癌種は、頸部腺癌、精巣腺癌及び非小細胞性肺腺癌である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記炎症性疾患は、敗血症、炎症性腸疾患、全身性炎症反応症候群又はリウマチ性関節炎である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記皮膚科学的疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬又はネザートン症候群である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記化合物がカリクレインを阻害することによって機能する、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記化合物が組織カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記化合物が血漿カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記化合物又は医薬組成物は、眼に局所的に投与される眼用組成物の形態で投与される、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記眼用組成物は、点眼剤の形態である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記化合物又は医薬組成物は、硝子体内注入による眼用組成物の形態で投与される、請求項 8 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

【背景技術】

【0 0 0 2】

本開示は、例えば、多置換芳香族化合物など、例えば、トロンビン及び種々のカリクレインなどのセリンプロテアーゼに対して、阻害作用などの生物活性を示す化合物に関する。

【0 0 0 3】

カリクレインは、セリンプロテアーゼの亜群であり、血漿カリクレインと組織カリクレインとに分類される。血漿カリクレイン (K L K B 1) は、キニノーゲンからキニン (ブラジキニン及カリジン) を放出し、ペプチドは、血圧の調整及び炎症の活性化を担う。凝固カスケードの接触活性化経路では、血漿カリクレインが第 X I I 因子から第 X I I a 因子への転換を補助する (K e e l, M. ; T r e n t z, O. I n j u r y 2 0 0 5, 3 6, 6 9 1-7 0 9)。第 X I I a 因子は、第 F X I 因子を第 F X I a 因子に変換し、それにより第 F I X 因子を活性化し、その補因子である第 F V I I I a 因子と共に、t e n a s e 複合体を形成し、最終的に、F X から F X a へ活性化させる。凝固カスケードの線維素溶解部では、血漿カリクレインは、プラスミノゲンをプラスミンに変換するのに有用である。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、血栓症並びに線溶系疾患及び病状の治療において有用であり得ることが提案されている (米国特許第 7, 6 2 5, 9 4 4 号 ; B i r d e t a l. T h r o m b o s i s a n d H e m o s t a s i s 2 0 1 2, 1 0 7, 1 1 4 1)。

【0004】

げっ歯類モデルでは、眼内での血漿カリクレインの活性化により、レチナールの血管透過性が上昇し、カリクレインーキニン系が阻害されることにより、糖尿病及び高血圧によって誘発されるレチナール漏出が減少することが示されている。これらの所見により、眼内における血漿カリクレイン経路の活性化は、糖尿病性黄斑浮腫（DME）を引き起こし得る過度のレチナールの血管透過性の一因となり得ることが示唆される。したがって、エビデンスから、血漿カリクレイン阻害剤は、新規治療機会を提供し、レチナールの血管透過性を減少させ得る（Feener, E. P. Curr Diab Rep 2010, 10, 270）ことが示唆される。

【0005】

カリクレインーキニン系は、血管内皮成長因子（VEGF）、エンドセリンNO合成酵素及び線維芽細胞成長因子2の調節に関与し、これらはいずれも血管新生に関与する（Bader M. 2009, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 29:617）。組織カリクレイン（KLK1）は、血管の増大に関連している（Miura S., 2003, Hypertension, 41, 1118）。糖尿病性黄斑浮腫（DME）及び加齢関連黄斑変性症（AMD）の双方の治療として、中等度の血管形成が提唱されている（Syed, B. A. ; Evans, J. B. ; Bielory, L., 2012, Nature Reviews Drug Discovery, 11, 827）。したがって、更に理論に束縛されるものではないが、KLK1阻害剤は、糖尿病性網膜症、DME及びAMDの治療において有用であり得るとの結論になることは正当である。

【0006】

これまでの研究から、炎症は、AMDの起源及び発現において重要な役割を果たし、多くの場合、治療には、コルチコステロイドなどの抗炎症を含むことが示唆されている（Telander, D., 2011, Seminars in Ophthalmology, 26(3), 192）。また、カリクレインーキニン系と炎症との間の連結も構築される（Duchene, 2011, "Kallikrein-kinin kystem in inflammatory diseases" Kinins. De Gruyter. 261）。更に、理論に束縛されるものではないが、カリクレイン（例えば、KLK1及びKLKB1）阻害剤の抗炎症性がAMDの治療において有用であり得るとの結論になることは正当である。

【0007】

エカランチド（Kalbitor）は、60個のアミノ酸組み換えタンパクである。血漿カリクレインの強力な可逆的阻害剤として作用する（Schneider L, et al., J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 416）。エカランチドは、遺伝性血管浮腫（HAE）の急性発作の治療として、食品医薬品局（FDA）によって認可されている。更に、理論に束縛されるものではないが、一般に、血漿カリクレインの阻害は、HAE治療に有用であり得、したがって、HAE治療のための、血漿カリクレイン阻害剤の発現に強い関心が向けられていると考えることは正当である。

【0008】

組織カリクレイン（KLK、例えば、KLK1）は、様々な種類に細分化され、また、癌及び炎症生物学において、広範囲にわたり調査されてきた。種々のカリクレインKLKは、頸部腺癌、精巣腺癌及び非小細胞性肺腺癌など、種々の癌型においてアップレギュレーション又はダウンレギュレーションが行われていることがわかる（Caliendo et al. J. Med. Chem., 2012, 55, 6669）。さらに、皮膚での様々なKLKの過剰発現により、特定のカリクレイン阻害剤は、アトピー性皮膚炎、乾癬及びネザートン症候群など稀な皮膚疾患といった特定の皮膚科学的症状に有用であり得ることがわかる（Freitas et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6072-6075）。様

々な疾患における組織カリクレイン、血漿カリクレイン、双方の機能及び潜在的役割に関する徹底的な考察は、それら全体が、本明細書に参考として援用され、かつすべての目的のための様々な参考文献中に見られる。Renne, T. ; Gruber, A. Thromb Haemost 2012, 107, 1012-3; Sotiropoulou, G. ; Pampalakis, G. Trends in Pharmacological Sciences 2012, 33, 623-634; Pampalakis, G. ; Sotiropoulou, G. Chapter 9 Pharmacological Targeting of Human Tissue Kallikrein-Related Peptidases. In Proteinases as Drug Targets, Dunn, B., Ed. The Royal Society of Chemistry: 2012; pp199-228; Caliendo, G. ; Santagada, V. ; Perissutti, E. ; Severino, B. ; Fiorino, F. ; Frecentese, F. ; Juliano, L. J Med Chem 2012, 55, 6669-86.

【0009】

哺乳類系では、血管損傷により出血事象が発生し、血液凝固カスケードにより対処される。カスケードとしては、少なくとも13の相互連結因子及び様々な補因子並びに他の調節タンパク質の活性化を伴う、外因性及び内因性経路が挙げられる。血管損傷時、血漿因子V I Iは、露出した組織因子(T F)と相互作用し、その結果得られたT F-f V I I a複合体により、複雑な一連の事象が開始する。第f X a因子は、T F-f V I I a複合体から「下流」で直接生成され、内因性経路を介して、多様体を増幅させる。次いで、第F X a因子は、トロンビン(f I I a)を形成する触媒として機能し、それにより、線維素溶血の直接前駆体となる。その結果、線維素溶解塊となり、止血される。重合凝血塊が線維素溶解により溶解してフィブリンモノマーとなることで、この系が凝血塊前の状態に戻る。カスケードは、因子と補因子とが複雑な均衡状態にあり、厳密に調整されている。疾病状態では、あらゆる因子の好ましくないアップレギュレーション又はダウンレギュレーションにより、出血又は血栓症などの病状が引き起こされる。歴史的に、抗凝固剤は、口峡炎、脳卒中及び心臓発作など、血栓症の合併症が生じる危険のある患者に使用されてきた。ワルファリンは、一番有望である抗凝固剤治療として最も有力であった。ワルファリンは、1940年代に開発された、ビタミンKアンタゴニストであり、他の因子の第I I因子、第V I I因子、第I X因子及び第X因子を阻害する。本薬剤は、経口投与されるが、使用法が容易であるため、他の効果によって強化され、非常に長い半減期(>2日間)を有し、深刻な薬物・薬物相互作用を有する。重要なことに、ビタミンKは、凝固カスケード内での遍在性の補因子であるため、拮抗作用により、多くの凝固因子が同時に阻害され、このため、重大な出血合併症を引き起こし得る。

【0010】

ヘパリンは、A T I I Iを活性化し、凝固カスケード内の多くの因子の内因性阻害剤である天然多糖類であり、これまでかなり注目されてきた。ヘパリン誘導治療法には、非経口的投与が必要であるため、及び経口投与可能なワルファリンは、緻密な管理を行うための簡便でない要件があるために、安全性及び有効性のために幅広い治療濃度域を有する経口投与可能な薬剤の発見及び開発が盛んであった。実際に、凝固カスケードでのトロンビンの位置により、創薬発見の一般的な対象となった。理論に束縛されるものではないが、直接トロンビン阻害剤(D T I)の最終的な開発は、標準的なD-P h e -P r o -A r gモチーフ(トロンビンの天然基質であるフィブリンノーゲンを模倣している配列)に基づき有用であると考えられている。更に理論に束縛されるものではないが、ヒルジン系抗凝固剤などと共にD T Iを使用する方法は、非常によい前例であり、このため、新規D T Iの発見及び開発に強い関心があると考えられている。

【0011】

凝固方法において、トロンビン及びその役割を徹底的に考察することは、それら全体が、本明細書に参考として援用され、かつすべての目的のために様々な参考文献に見られる

。Wieland, H. A., et al., 2003, Curr Opin Invest Drugs, 4:264-71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 28:380-6; Hirsh, J., et al., 2005, Blood, 105:453-63; Prezelj, A., et al., 2007, Curr Pharm Des, 13:287-312。

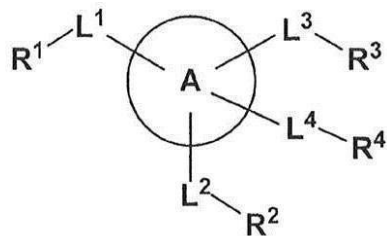
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の実施形態は、対象においてカリクレイン関連疾患又は障害を治療又は予防する方法を包含し、この方法には、式 (I a)

【化1】



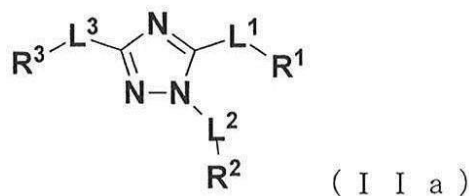
(I a)

の化合物又は化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物をその必要のある対象に、該疾患又は障害の治療又は予防に効果的な量で投与することを含み、環Aは、置換又は非置換ピラゾール基又は置換又は非置換トリアゾリル基であってよく；L¹、L²及びL⁴は独立して不在であり、結合基であり、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-であってよく；L³は、結合基であり、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-；R¹、R²及びR⁴は、独立して不在であってよく、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよく、L¹が不在であるとき、R¹は、不在であってもよく、L²が不在であるとき、R²は、不在であってもよく、また、L⁴が不在であるとき、R⁴は、不在であってもよいものとし；R³は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよく、L²が不在であるとき、R²は、不在であってもよく、L³が不在であるとき、R³は、不在であってもよく、また、L⁴が不在であるとき、R⁴は、不在であってもよいものとし；また、R⁷は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。方法のいくつかの実施形態では、L⁴及びR⁴は、不在であってもよい。

【0013】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (II a) の構造を有してもよい：

【化 2】

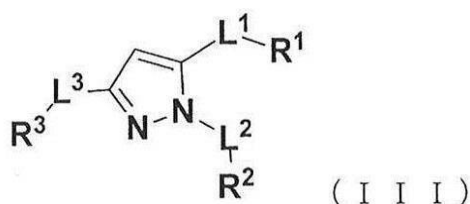


。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキオキシニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であってもよく、又は置換又は非置換アルキレン基であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)O-$ であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)NR^5-$ であってもよく、 R^5 は、水素又はアルキル基であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であってもよく、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、又は置換又は非置換ベンゾジオキオキシニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 及び R^2 は、不在であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 及び R^3 は、不在であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であってもよく、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、若しくは置換又は非置換ベンゾジオキシニル基であってもよい。

【0014】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (I I I) の構造を有し得る；

【化 3】



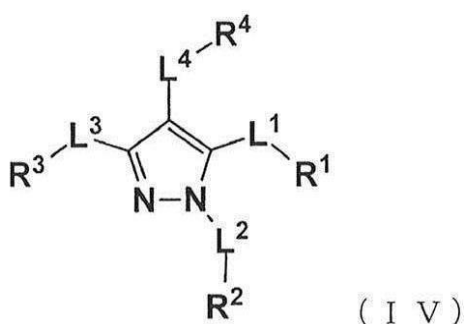
。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基、若しくは、置換又は非置換アルキレン基で

あってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^3 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、フリル、モルホリニル、オキサニル、オキセタニル又はベンゾジオキシニルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)O-$ であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-C(O)NR'-$ であってもよく、 R' は、水素又はアルキル基であってもよく、また、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、若しくは、置換又は非置換アリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であってもよく、 R^7 は、水素又はアルキルであってもよく、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、若しくは置換又は非置換ベンゾジオキシニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基であってもよく、 R^2 は、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であってもよく、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、置換又は非置換オキセタニル基、置換又は非置換ナフチル基、若しくは置換又は非置換ベンゾジオキシニル基であってもよい。

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (I V) の構造を有し得る；

【化4】



。いくつかの実施形態では、 L^4 は、結合基であってもよく、また、 R^4 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲンであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。

【0016】

いくつかの実施形態では、化合物は表 B 又は表 C のいずれかから選択してもよい。いくつかの実施形態では、カリクレイン関連障害としては、血栓症疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、又は皮膚科学的疾患を挙げることができる。いくつかの実施形態では、カリ

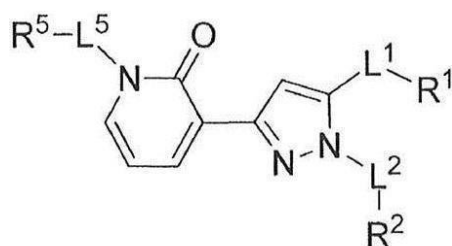
クレイン関連障害は、眼疾患であってもよい。いくつかの実施形態では、眼疾患は、糖尿病性黄斑浮腫、加齢関連黄斑変性症、又は糖尿病性網膜症であってもよい。いくつかの実施形態では、癌種は、子宮頸部腺癌、精巣腺癌又は非小細胞性肺腺癌であってもよい。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、敗血症、炎症性腸疾患、全身性炎症反応症候群又はリウマチ性関節炎であってもよい。いくつかの実施形態では、皮膚科学的疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬又はネザートン症候群であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物はカリクレインを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物は組織カリクレインを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物は血漿カリクレインを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物又は医薬組成物は、眼に局所的に投与される眼用組成物の形態で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、眼用組成物は、点眼剤の形態であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物又は医薬組成物は、硝子体内投与による、眼用組成物の形態で投与されてもよい。また、発明の実施形態は、対象においてカリクレイン関連疾患又は障害を治療又は予防する方法を包含し、表Dの化合物又は、化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物をその必要のある対象に、該疾患又は障害の治療又は予防に有効な量で投与することを含む。

10

【0017】

また、本発明の実施形態は、式(V)の構造の化合物：

【化5】



20

(V)

又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグを包含し、L¹は、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-であってもよく；L²及びL⁵は独立して不在であり、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-であってもよく；R¹は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよく；R²及びR⁵は、独立して不在であってもよく、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよく；また、R⁷は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、L⁵及びR⁵は、不在であってもよい。いくつかの実施形態では、L²及びR²は、不在であってもよい。いくつかの実施形態では、L²は、-C(O)-であってもよく、R²は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環ア

30

40

50

リール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。また、いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサニル、オキセタニル又はモルホリニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、結合基、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であってもよく、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^5 は、結合基であってもよく、又は置換又は非置換アルキレン基であってもよく、また、 R^5 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルであってもよい。いくつかの実施形態では、縮合環アリール基は、ベンゾジオキシニル又はナフチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 L^5 は、置換又は非置換アルキレン基であってもよく、また、 R^5 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、モルホリニル、オキサニル又はオキセタニルであってもよい。

10

20

【0018】

本発明の実施形態は、また、こうした化合物又は表Aに記述されている化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物を包含する。また、発明の実施形態は、対象において疾患又は障害を治療する方法を包含し、こうした化合物又は医薬組成物をその必要のある対象に、該疾患又は障害の治療又は予防に有効な量で投与することを含む。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、血栓疾患であってもよい。いくつかの実施形態では、血栓疾患は、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、心原性血栓塞栓症、播種性血管内凝固又は血塊血栓であってもよい。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、線維症であってもよい。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、アルツハイマー病であってもよい。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、多発性硬化症であってもよい。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、疼痛であってもよい。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、癌であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物はトロンピンを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、該疾患又は障害は、カリクレイン関連障害であってもよい。いくつかの実施形態では、カリクレイン関連障害としては、血栓症疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、又は皮膚科学的疾患を挙げることができる。いくつかの実施形態では、カリクレイン関連障害は、眼疾患であってもよい。いくつかの実施形態では、眼疾患は、糖尿病性黄斑浮腫、加齢関連黄斑変性症、又は糖尿病性網膜症であってもよい。いくつかの実施形態では、癌種は、子宮頸部腺癌、精巣腺癌又は非小細胞性肺腺癌であってもよい。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、敗血症、炎症性腸疾患、全身性炎症反応症候群又はリウマチ性関節炎であってもよい。いくつかの実施形態では、皮膚科学的疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬又はネザートン症候群であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物はカリクレインを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物は組織カリクレインを阻害することによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物は血漿カリクレインを阻害するこ

30

40

50

とによって機能する。いくつかの実施形態では、化合物又は医薬組成物は、眼に局所的に投与される眼用組成物の形態で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、眼用組成物は、点眼剤の形態であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物又は医薬組成物は、硝子体内投与による、眼用組成物の形態で投与されてもよい。

図面の簡単な説明

【0019】

該当なし。

【発明を実施するための形態】

【0020】

I. 用語の定義

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野での従来の意味を有する。本明細書に記述されている化学構造及び化学式は、化学分野で既知の化学原子価の規格によって構築される。

【0021】

置換基が従来の化学式によって明記されている場合（左側から右側に記述）、右側から左側に構造を記述することによる化学的に同一の置換基を同等に包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と同等である。

【0022】

本明細書で使用する時、用語「接着させた」は、安定共有結合を意味し、特定の好ましい接着点は、当業者には明かである。

【0023】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル」としては、これに限定するものではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどが挙げられる。

【0024】

用語「アルキル」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に明記のない限り、直鎖（すなわち、非分岐鎖）又は分岐鎖若しくはこれらの組み合わせを意味し、完全飽和、モノ-又は多不飽和であってよく、また、指定された炭素原子数（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1個から10個の炭素）を有する、二価ラジカル及び多価ラジカルを含んでもよい。飽和炭化水素ラジカルの例としては、これに限定するものではないが、飽和炭化水素ラジカルの例などが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、（シクロヘキシル）メチル、例えば、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチルなどの同族体、異性体などの群が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有する基である。不飽和アルキル基の例としては、これに限定するものではないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル並びにさらに高い同族体及び異性体が挙げられる。したがって、用語「アルキル基」は、 $C_1 \sim C_{16}$ 直鎖飽和脂肪族炭化水素、 $C_1 \sim C_{16}$ 分岐鎖飽和脂肪族炭化水素、 $C_3 \sim C_8$ 環状飽和脂肪族炭化水素、及び特定の炭素原子数を有する、 $C_3 \sim C_8$ 環状飽和脂肪族炭化水素基で置換される、 $C_1 \sim C_{16}$ 直鎖又は分岐鎖飽和脂肪族炭化水素基を意味することもある。例えば、本定義では、これに限定するものではないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（Pr）、ブチル（Bu）、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、イソプロピル（i-Pr）、イソブチル（i-Bu）、 $tert$ -ブチル（ t -Bu）、 sec -ブチル（ s -Bu）、イソペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロピルメチルなどを挙げるものとする。

【0025】

用語「アルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に指示しない限り、アルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、これに限定するものではないが、例示として、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、これらの基は、本明細書に開示の化合物中に好ましくは10個以下の炭素原子を有するものとなる。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、短鎖アルキル基又は短鎖アルキレン基であり、概して、8個以下の炭素原子を有する。

【0026】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、安定直鎖又は分枝鎖、若しくはこれらの組み合わせを意味し、少なくとも1つの炭素原子及びO、N、P、Si及びSからなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなり、窒素及びイオウ原子は、任意により、酸化してもよく、かつ、窒素ヘテロ原子は、任意により、四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）O、N、P、S及びSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部又はアルキル基が分子残部に接着する場所に設置してもよい。例えば、これらに限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CN}$ が挙げられる。最大二つのヘテロ原子は、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ など、逐次的であってもよい。

【0027】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキルから誘導された二価ラジカルを意味し、例えば、これに限定するものではないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ が挙げられる。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子は、また、一方又は両方の鎖端（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）にある。更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基については、記述されている連結基の式の方法は、連結基の配向を示すものではない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ は、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 及び $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ をいずれも表す。上述のとおり、本明細書で使用する時、ヘテロアルキル基としては、ヘテロ原子を介して分子残基に結合する、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 及び／又は $-\text{SO}_2\text{R}'$ など、これらの基が挙げられる。「ヘテロアルキル」が列挙され、次いで、 $-\text{NR}'\text{R}''$ など特定のヘテロアルキル基が列挙されると、用語「ヘテロアルキル」及び「 $-\text{NR}'\text{R}''$ 」は、重複又は相互排他的でないことが理解されるであろう。むしろ、特異的ヘテロアルキル基が引用され、さらに明白になる。したがって、用語「ヘテロアルキル」では、本明細書においては、 $-\text{NR}'\text{R}''$ など、特異的ヘテロアルキル基が除外されると解釈すべきではない。

【0028】

用語「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」は、特に明記しない限り、それ自体又は他の用語と組み合わせて、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」の環状型を意味する。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子残基に結合している場所にあってもよい。シクロアルキルの例としては、これに限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、これに限定するものではないが、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられる。用語「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独又は別の置換基の一部として、それぞれシクロアル

キル及びヘテロシクロアルキルから誘導された二価ラジカル誘導体を意味する。

【0029】

用語「アルケニル」としては、 $C_2 \sim C_{16}$ 直鎖不飽和脂肪族炭化水素、 $C_2 \sim C_{11}$ 分枝鎖不飽和脂肪族炭化水素、 $C_5 \sim C_8$ 不飽和環状脂肪族炭化水素、及び特定数の炭素原子数を有する $C_3 \sim C_8$ 環状飽和及び不飽和脂肪族炭化水素基で置換された $C_2 \sim C_{16}$ 直鎖又は分枝鎖不飽和脂肪族炭化水素基が挙げられる。任意の安定点において、鎖に沿って、二重結合が生じてもよく、また、炭素－炭素二重結合は、*c i s*構造又は*t r a n s*構造のいずれかを有してもよい。例えば、この定義は、これに限定するものではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、1, 5-オクタジエニル、1, 4, 7-ノナトリエニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、1-ペンテニル-3-シクロヘキセニルなどが挙げられる。同様に、「ヘテロアルケニル」は、1つ以上の二重結合を有するヘテロアルキルを意味する。

10

【0030】

用語「アルキニル」は、慣習的感覚において、更に1つ以上の三重結合を有するアルキルを指す。用語「シクロアルケニル」は、更に1つ以上の二重結合を有するシクロアルキルを意味する。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、更に1つ以上の二重結合を有するヘテロシクロアルキルを意味する。

【0031】

用語「アシル」は、特に明記しない限り、 $-C(O)R$ を意味し、また、Rは、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基であってもよい。

20

【0032】

上記の用語はいずれも（例えば、「アルキル」「ヘテロアルキル」「アリール」及び「ヘテロアリール」）、指示されるラジカル置換形態及び非置換形態が双方とも含まれる。各ラジカル種の好ましい置換基は、本明細書に提示する。

【0033】

アルキル及びヘテロアルキルのラジカル置換基（これらの基は、多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルと称される）は、これらに限定されないが、0から $(2m' + 1)$ までに及ぶ数において、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''$ 、 $-R'R''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される1つ以上の様々な基であってもよく、 m' はこのようなラジカルにおける炭素原子の総数である。 R' 、 R'' 、及び R''' は、好ましくは、各々独立して、水素、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール（例えば、1～3のハロゲンで置換されたアリール）、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ又はチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に開示の化合物が二個以上のR基を含む場合、例えば、R基の各々は独立して選択され、同様に二個以上の R' 、 R'' 及び R''' 基が存在する場合にも、 R' 、 R'' 、及び R''' 基の各々は独立して選択される。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合している場合、4員環、5員環、6員環又は7員環を形成するために、それらは窒素原子と結合され得る。例えば、 $-NR'R''$ は、限定するものではないが1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むものを意味する。置換基に関する上記の議論から、当業者は、「アルキル」という用語は、ハロアルキル（例

30

40

50

えば、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）及びアシル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ など）のような水素基以外の基に結合された炭素原子を含む基を含むものであることを理解する。

【0034】

上記のアルキルラジカルに関して記載された置換基と同じく、アリール及びヘテロアリール基に関する典型的な置換基は多様であり、例えば、 $-\text{O}$ から芳香族環系上のオープンな原子価 (open valences) の総数までに及ぶ数の、 OR' 、 $-\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SiR}'\text{R}'\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}')=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、フルオロ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$) アルコキシ、及びフルオロ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$) アルキルから選択され； R' 、 R'' 及び R''' は、好ましくは水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリールから各々独立して選択される。本明細書に開示の化合物が二個以上の R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は独立して選択され、同様に二個以上の R' 、 R'' 及び R''' 基が存在する場合にも、 R' 、 R'' 、及び R''' 基の各々は独立して選択される。

10

【0035】

20

2つ以上の置換基を任意により結合させて、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を形成することもできる。このようにいわゆる環形成置換基は、必須ではないが、典型的には、環状基本構造に結合していることがわかる。一実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接した員に結合する。例えば、環状基本構造の隣接員に結合する2つの環形成置換基により、縮合環状構造が形成される。別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の1つの員に結合する。例えば、環状基本構造の1つの員に結合する2つの環形成置換基により、スピロ環状構造が形成される。さらに別の実施形態では、環形成置換基は、基本構造の隣接していない員に結合される。

【0036】

アリール又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ の環を形成してもよく、式中、 T 及び U は、独立して、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CRR}'$ 、又は単結合であって、 q は、0～3の整数である。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ の置換基で置換されてもよく、式中、 A 及び B は、独立して、 $-\text{CRR}'$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 、又は単結合であり、 r は、1～4の整数である。こうして形成された新規環の単結合の1つは、任意により、二重結合にて置換され得る。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接した原子の2つの置換基は、任意により、式 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'-(\text{C}''\text{R}''')_d-$ の置換基で置換されてもよく、式中、 s 及び d は、独立して0～3の整数であり、 X' は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ である。置換基 R 、 R' 、 R'' 及び R''' は、好ましくは水素、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリールから各々独立して選択される。

30

40

【0037】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロ原子」又は「環状ヘテロ原子」は、酸素 (O)、窒素 (N)、硫黄 (S)、リン (P) 及びケイ素 (Si) を含むことを意味する。

【0038】

用語「アルキルオキシ」（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、シクロヘキシルオキシ）は、酸素架橋 ($-\text{O}-$) を介して結合され、上記に定義され

50

たように、示された炭素原子数を有するアルキル基を示す。

【0039】

用語「アルキルチオ」（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、シクロヘキシルチオなど）は、硫黄架橋（—S—）を介して結合され、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有するアルキル基を示す。

【0040】

用語「アルキルアミノ」は、アミン架橋を介して結合され、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有する1つ又は2つのアルキル基を示す。2つのアルキル基は、1つのC₁～C₁₆アルキル、アリールC₀～C₁₆アルキル、又はC₀～C₁₆アルキルアリール置換基の有無にかかわらず、3～8個の炭素原子を含む環状系を形成し、結合される窒素と共に組み入れることができる。

10

【0041】

用語「アルキルアミノアルキル」は、上記に定義されたように、示される炭素原子数を有するアルキル基を介して結合される、アルキルアミノ基を示す。

【0042】

用語「アルキルオキシ（アルキル）アミノ」（例えば、メトキシ（メチル）アミン、エトキシ（プロピル）アミン）は、上記に定義されたようにアミノ基を介して結合されたアルキルオキシ基を示し、該アミノ基は、それ自体、アルキル置換基を有する。

【0043】

用語「アルキルカルボニル」（例えば、シクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル）は、カルボニル基を介して結合され、示される炭素原子数を有する、上記に定義されたアルキル基を示す。

20

【0044】

用語「アルキルカルボキシ」（例えば、ヘプチルカルボキシ、シクロプロピルカルボキシ、3-ペンテニルカルボキシ）は、上記に定義されたアルキルカルボニル基を示し、該カルボニルは、酸素を介して結合される。

【0045】

用語「アルキルカルボキシアルキル」は、示される炭素原子数を有し、上記に定義されたアルキル基を介して結合される、アルキルカルボキシ基を示す。

【0046】

用語「アルキルカルボニルアミノ」（例えば、ヘキシルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノメチル、メチルカルボニルアミノフェニル）は、上記に定義されたアルキルカルボニル基を示し、カルボニルは、順に、アミノ基の窒素原子を介して結合される。

30

【0047】

窒素族は、それ自体、アルキル基又はアリール基で置換し得る。

【0048】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、多不飽和、芳香族炭化水素置換基を意味し、共に縮合される（すなわち、縮合環アリール）か、又は、共有結合により結合された単環又は複数の環（好ましくは、1つ～3つの環）であり得る。縮合環アリールは、共に縮合される複数の環を指し、少なくとも縮合環の1つがアリール環である。用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含むアリール基（又は環）を指し、窒素原子及び硫黄原子は、任意により、酸化され、窒素原子（複数可）は、任意により、四級化される。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、共に縮合された複数の環であり、少なくとも1つの縮合環がヘテロ芳香族複素環）である。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は5員を有し、他の環は6員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は6員を有し、他の環は6員を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、1つの環は6員を有し、他の環は5員

40

50

を有し、少なくとも1つの環は、ヘテロアリール環である、共に縮合された2つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素又はヘテロ原子を介して、分子残部に結合され得る。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル及び6-キノリルが挙げられる。上述のアリール環系及びヘテロアリール環系の各置換基は、後述の許容可能な置換基群から選択される。用語「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独又は別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリールから誘導された二価ラジカルを意味する。したがって、用語「アリール」は、安定共有結合を形成できる任意の環位置で共有結合により結合される非置換、モノ-、ジ-又はトリ置換単環式、多環式、ビアリール及び複素環芳香族基を示す。特定の好ましい結合点は、当業者には明かである（例えば、3-インドリル、4-イミダゾリル）。アリール置換基は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、トリハロメチル、 C_{1-16} アルキル、アリール C_{1-16} アルキル、 C_{0-16} アルキルオキシ C_{0-16} アルキル、アリール C_{0-16} アルキルオキシ C_{0-16} アルキル、 C_{0-16} アルキルチオ C_{0-16} アルキル、アリール C_{0-16} アルキルチオ C_{0-16} アルキル、 C_{0-16} アルキルアミノ C_{0-16} アルキル、アリール C_{0-16} アルキルアミノ C_{0-16} アルキル、ジ（アリール C_{1-16} アルキル）アミノ C_{0-16} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボニル C_{0-16} アルキル、アリール C_{1-16} アルキルカルボニル C_{0-16} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボキシ C_{0-16} アルキル、アリール C_{1-16} アルキルカルボキシ C_{0-16} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボニルアミノ C_{0-16} アルキル、アリール C_{1-16} アルキルカルボニルアミノ C_{0-16} アルキル、 $-C_{0-16}$ アルキル $COOR^4$ 、 $-C_{0-16}$ アルキル $CONR^5R^6$ からなる群から選択され、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、水素から独立して選択され、 C_{1-16} アルキル、アリール $C_0 \sim C_{11}$ アルキル、又は $R^5 \sim R^6$ は、1つの C_{1-16} アルキル、アリール $C_0 \sim C_{16}$ アルキル又は $C_0 \sim C_{16}$ アルキルアリール置換基の有無にかかわらず、3～8個の炭素原子を含む環状系を形成し、結合される窒素と共に取り込むことができる。アリールとしては、これに限定するものではないが、ピラゾリル及びトリアゾリルが挙げられる。

10

20

30

【0049】

簡潔に述べると、用語「アリール」は、他の用語と組み合わせて使用するとき（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、上記に定義されるようにアリール環及びヘテロアリール環のいずれをも含む。したがって、用語「アリールアルキル」、「アラルキル」などは、アリール基が、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば、酸素原子（例えば、フェノキシメチル、2-ピリジニルオキシメチル、3-（1-ナフチルオキシ）プロピル、など）又は硫黄原子によって置換されているこれらのアルキル基を含むアルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジニルメチルなど）に結合するラジカルを含むことを意味する。したがって、用語「アリールアルキル」など（例えば、（4-ヒドロキシフェニル）エチル、（2-アミノナフチル）ヘキシル、ピリジニルシクロペンチル）は、上記に定義されたように、示された炭素原子数を有する上述のアルキル基を介して結合されるアリール基を示す。

40

【0050】

本明細書で使用する時、用語「オキソ」は、炭素原子と二重結合している酸素を意味する。

【0051】

本明細書で使用する時、用語「アルキルスルホニル」は、式 $-S(O_2)-R'$ を有する部分を意味する（式中、 R' は、上記のようにアルキル基である）。 R' は、指定さ

50

れた元素数を有し得る（例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル」）。

【0052】

用語「カルボニルオキシ」は、酸素架橋を介して結合されたカルボニル基を示す。

【0053】

当業者に明かであるように、上記の定義では、用語「アルキル」及び「アルケニル」は、安定した化学成分が形成される限り、同義的に使用してもよい。

【0054】

用語「リンカー」は、例えば、本明細書、例えば、式(Ia)に記載され、一般的に R_n と称される R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 、及び置換される基（例えば、式(Ia)の例えば、「環A」）などの置換基間に挟入された連結基を指す。いくつかの実施形態では、リンカーとしては、アミド（ $-CONH-R_n$ 又は $-NHCO-R_n$ ）、チオアミド（ $-CSNH-R_n$ 又は $-NHCS-R_n$ ）、カルボシキル（ $-CO_2-R_n$ 又は $-OCOR_n$ ）、カルボニル（ $-CO-R_n$ ）、尿素（ $-NHCONH-R_n$ ）、チオ尿素（ $-NHCSNH-R_n$ ）、スルホンアミド（ $-NHSO_2-R_n$ 又は $-SO_2NH-R_n$ ）、エーテル（ $-O-R_n$ ）、スルホニル（ $-SO_2-R_n$ ）、スルホキシル（ $-SO-R_n$ ）、カルバモイル（ $-NHCO_2-R_n$ 又は $-OCONH-R_n$ ）又はアミノ（ $-NHR_n$ ）リンカー部分が挙げられる。

【0055】

本明細書で使用する時、「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する。

(A) $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF^3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換アリール、及び

(B) 以下の少なくとも1つから選択される置換基によって置換されるアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール：

(i) オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF^3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

(ii) 以下の少なくとも1つから選択される置換基によって置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール：

(a) オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF^3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び

(b) 以下の少なくとも1つから選択される置換基によって置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール；オキソ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CF^3$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-COOH$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール及び非置換ヘテロアリール。

【0056】

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

【0057】

本明細書において使用する時、「低級置換分」(lower substituent)又は「低級置換基」(lower substituent group)とは、「置換基」について上述した置換分のすべてから選択される基を意味し、各置換若しくは非

置換アルキルは、置換若しくは非置換の C 1 ～ C 8 アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換の 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換の C 5 ～ C 7 シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換の 5 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルである。

【0058】

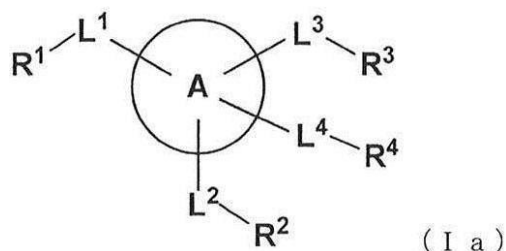
数値の文脈において使用する用語「約」は、別途明記しない限り、その数値の + / - 10 % の範囲を示す。

I I. 化合物

【0059】

一態様では、式 (I a) の構造：

【化6】



を有する化合物、又は薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又はそのプロドラッグが提供される。環 A は、置換又は非置換ピラゾール基又は置換又は非置換トリアゾリル基である。L¹、L²及び L³は独立して不在であり、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-である。L⁴は不在であるか、結合基、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-である。R¹、R²及び R⁴は、独立して不在であり、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、若しくは置換又は非置換縮合環アリール基である。いくつかの実施形態では、R¹は不在であってもよく、L¹も不在であってもよい。いくつかの実施形態では、R²は不在であってもよく、L²も不在であってもよい。いくつかの実施形態では、R⁴は不在であってもよく、L⁴も不在であってもよい。R³は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。また、R⁷は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である。

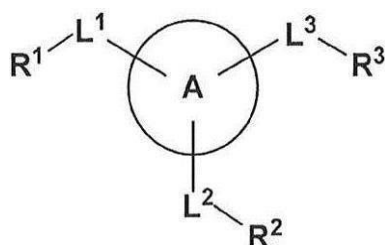
【0060】

いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は式 (I a) の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。

【0061】

いくつかの実施形態では、L⁴及び R⁴は、不在であり、以下の式 (I b) の構造の化合物とする。

【化 7】



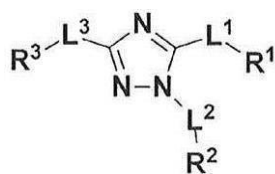
(I b)

【0062】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の構造を有する式 (I b) による化合物が提供される。

10

【化 8】



(I I a)

【0063】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I a) の構造を有し：いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換アリール基、好ましくは、フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換アリール基、好ましくは、ハロゲン置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基、若しくは、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリジル基、若しくは、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリミジニル基、若しくは、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、若しくは、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基、若しくは、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ナフチル基である。

20

30

【0064】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の構造を有する化合物が提供され： L^3 は、結合基であり、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I a) の構造を有し：式中、 L^3 は $-C(O)O-$ であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基、好ましくは、非置換アルキル基、更に好ましくは、非置換低級アルキルである。

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I a) の構造を有し：式中、 L^3 は $-C(O)NR^5-$ であり、 R^5 は、水素又はアルキル基であり、 R^3 は、置換又は非置換アル

50

キル基若しくは置換又は非置換アリール基である。

【0067】

化合物が式 (I I a) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^7 は式 I a に記述されているとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 L^3 及び R^3 は、不在である。いくつかの実施形態では、 L^2 及び R^2 は、不在である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、結合基であり、 R^2 は、水素である。

【0068】

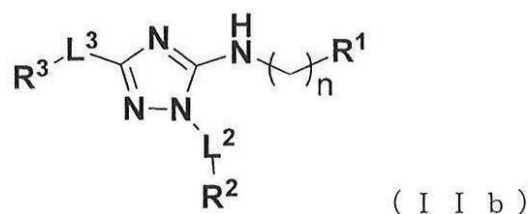
更に、上記の任意の実施形態に対して、化合物は、式 (I I a) の構造を有し、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、

、 R^2 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ナフチル基である。

【0069】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物は、以下の式 (I I b) の構造を有し、式中、 L^1 は、 $-NH-(CH_2)_n-$ であり、 n は、0から6であり、好ましくは1であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。

【化9】



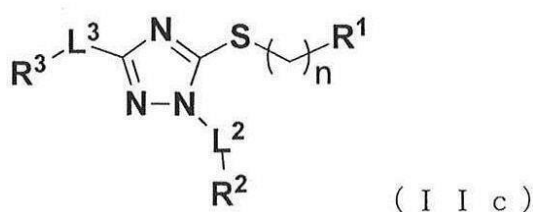
【0070】

式 (I I b) の化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-NHCH_2-$ 又は $-NH(CH_2)_2-$ であり、 R^1 は、置換又は非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、アリール基であり、好ましくは、フェニル基であり、ハロゲン、 $-CN$ 又はアルキルオキシ基、好ましくはメトキシ基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換アルキル基であり、好ましくは、低級アルキルであり、さらに好ましくは、メチル基又はエチル基である。いくつかの実施形態では、 n は0であり、 R^1 は、水素である。

【0071】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物は、以下の式 (I I c) の構造を有し、式中、 L^1 は、結合基であり、 R^1 は、非置換アルキル基若しくは置換又は非置換アリール基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換アルキル基、好ましくは、低級アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換アリール基、好ましくは、ハロゲン置換フェニル基である。

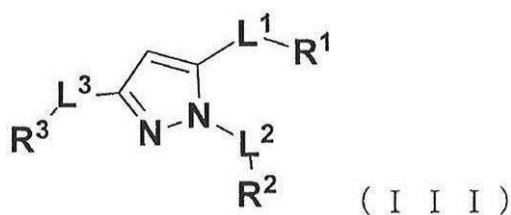
【化10】



【0072】

いくつかの実施形態では、以下の式 (I I I) の構造を有する式 (I b) による化合物を提供する。

【化11】



【0073】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I I) の構造を有する。いくつかの実施形態では、 L^3 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また

、 R^3 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換フェニル基、若しくは、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリジル基、若しくは、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ピリミジニル基、若しくは、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、若しくは、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基、若しくは、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換ナフチル基である。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I I) の構造を有し：式中、 L^3 は、 $-C(O)O-$ であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I I) の構造を有し：式中、 L^3 は、 $-C(O)NR^7$ であり、 R^7 は、水素又はアルキル基であり、 R^3 は、置換又は非置換アルキル基若しくは置換又は非置換アリール基である。

20

【0075】

化合物が式 (I I I) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^7 は式 (I a) に記述されているとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ナフチル基である。

30

40

【0076】

化合物が、式 (I I I) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態に対して、いくつ

50

かの実施形態では、 L^2 は、結合基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、 R^2 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ナフチル基である。

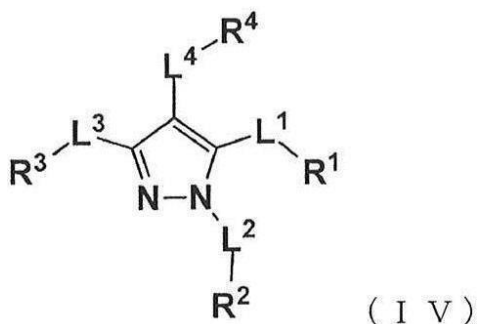
10

20

【0077】

いくつかの実施形態では、以下の式 (I V) の構造を有する式 (I a) による化合物を提供する。

【化12】



30

【0078】

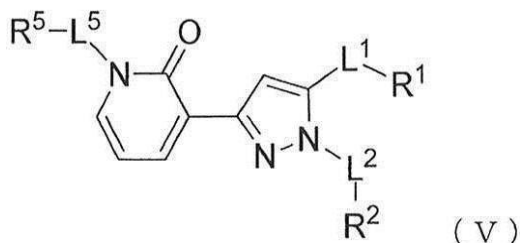
いくつかの実施形態では、式 (I V) による化合物が提供され、 L^4 は、結合基であり、 R^4 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R^4 はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル又はフリルである。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、以下の式 (V) の構造を有する式 (I I I) による化合物を提供する。

【化 1 3】



【0080】

いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は式 (V) の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。いくつかの実施形態では、式 (V) による化合物が提供され、式中、L¹ は結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ である。R¹ は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。L² は、不在であるか、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ である。L⁵ は、不在であるか、結合基であるか、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH SO_2-$ 又は $-NR^7-$ である。R² は、不在であるか、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、R² は不在であり、L² も不在である。R⁵ は、不在であるか、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、R⁵ は不在であり、L⁵ も不在である。また、R⁷ は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である。

【0081】

化合物が、式 (V) の構造を有するさらに上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、L² は、結合基である。いくつかの実施形態では、R² は、水素である。いくつかの実施形態では、L² は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、R² は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、R² は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、R² は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、R² は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、R² は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、R² は、置換又は非置換ピリミジニル基である。い

いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換ナフチル基である。

10

20

30

40

50

【0082】

化合物が、式(V)の構造を有するさらに上記の任意の実施形態に対して、いくつかの実施形態では、 L^5 は、結合基であるか、若しくは、置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^5 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基若しくは置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換又は非置換フェニル基、若しくは、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、クロロ置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換又は非置換ピリジル基、若しくは、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換又は非置換ピリミジニル基、若しくは、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換又は非置換モルホリニル基、置換又は非置換オキサニル基、若しくは、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換モルホリニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基、若しくは、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換ナフチル基である。

【0083】

化合物が式(V)の構造を有するさらに上記の任意の実施形態は、いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^7 は式I aに記述されているとおりであり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フェニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリダジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリミジニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、クロロ置

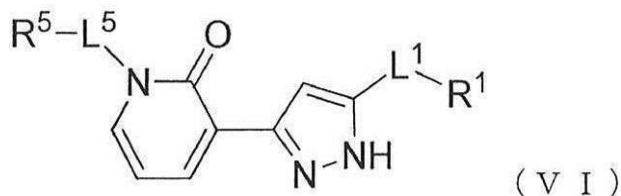
換チエニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換フリル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ホルホルニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換オキセタニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ホルホルニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換オキサニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換ナフチル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ベンゾジオキシニル基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ナフチル基である。

【0084】

10

いくつかの実施形態では、式(V)及びその列挙された実施形態による化合物が提供され、 L^2 及び R^2 は、不在であり、以下の式(VI)の構造を有する化合物とする。

【化14】



いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は式(VI)の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。

20

【0085】

いくつかの実施形態では、式(V)及びその列挙された実施形態による化合物が提供され、 L^5 及び R^5 は、不在であり、以下の式(VII)の構造を有する化合物とする。

【化15】



30

【0086】

いくつかの実施形態では、化合物は、薬学的に許容可能な塩、エステル、溶媒和物又は式(VII)の化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態において、化合物はエステル、溶媒和物及びプロドラッグではない。

【0087】

本開示による例示的化合物(例えば、多置換芳香族化合物)は、本明細書に提供する。以下の表A、B、C及びDでは、化合物(Cmpd)番号、化学名(すなわち、国際純正・応用化学連合[IUPAC]名)、計算上の分子量(MW)及び生物活性(すなわち、トロンビン、KLK1及びKLKB1アッセイでの阻害活性)を開示する。

40

【0088】

以下の表Aでは、本明細書で記載される記載のトロンビンのプロテアーゼ活性の阻害に関して、開示された化合物のアッセイを行った。表Aでは、トロンビンアッセイにおける阻害レベルは、次のように示す： $IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ ；b： $0.1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$ ；c： $1 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$ ；d： $10 \mu M < IC_{50} < 100 \mu M$ ；e： $IC_{50} \geq 100 \mu M$ 。したがって、いくつかの実施形態では、以下の表Aに明示的に記述されている化合物を提供する。

表A

50

【表 1】

化 合 物 番 号	I U P A C 名	MW	トロン ビン活 性
1	3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	176	e
2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	307	e
3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	391	a
4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	401	a
5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	497	a
6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	492	a
23	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	415	a
25	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	492	a
26	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒド	481	a

10

20

30

40

	ロピリジン-2-オン		
27	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	516	a
28	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	566	a
29	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	525	a
30	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	431	d
31	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	516	a
32	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	566	a
33	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	525	a
34	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	431	c
35	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒ	516	a

10

20

30

40

	ドロピリジン-2-オン		
36	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	566	a
37	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	525	a
38	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	431	e
39	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	522	a
40	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	572	a
41	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	531	a
42	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	437	e
43	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	481	a
44	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピ	511	a

10

20

30

40

	リジン-2-オン		
45	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ ン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラ ゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロ ピリジン-2-オン	559	a
46	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボ ニル]-1H-ピラゾール-3-イル)- 1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	561	a
47	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2- メトキシフェニル)カルボニル]- 1H-ピラゾール-3-イル)-1,2- ジヒドロピリジン-2-オン	531	a
48	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4- メチルオキサン-4-イル)カルボ ニル]-1H-ピラゾール-3-イル)- 1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	523	a
49	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フ ラン-2-イル)カルボニル]-1H- ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒ ドロピリジン-2-オン	491	a
50	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フ ラン-3-イル)カルボニル]-1H- ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒ ドロピリジン-2-オン	491	a
51	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チ オフエン-2-イル)カルボニル]- 1H-ピラゾール-3-イル)-1,2- ジヒドロピリジン-2-オン	507	a
52	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チ オフエン-3-イル)カルボニル]- 1H-ピラゾール-3-イル)-1,2- ジヒドロピリジン-2-オン	507	a
53	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モ	586	a

10

20

30

40

	ルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1 H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロ ピリジン-2-オン		
54	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフ エン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾ ール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	397	c
55	1-ベンジル-3-1-[(2-クロロフェニル) カルボニル] -5-[(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール- 3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	535	a
56	2-[3-(5-[(5-クロロチオフエン-2- イル) メチル] アミノ-1-(2, 2-ジメチ ルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン- 1-イル] アセトニトリル	430	a
57	2-[3-(5-[(5-クロロチオフエン-2- イル) メチル] アミノ-1-[(2-メトキシ フェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] アセトニトリル	480	a
58	2-[3-(5-[(5-クロロチオフエン-2- イル) メチル] アミノ-1-[(フラン-3-イ ル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン- 1-イル] アセトニトリル	440	a
59	2-[3-(5-[(5-クロロチオフエン-2- イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] 酢酸	365	d
60	2-[3-(5-[(5-クロロチオフエン-2- イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] アセトニトリル	346	d
61	3-(1-ベンゾイル-5-[(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン -2-オン	411	a
62	3-(1-ベンゾイル-5-[(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1-(2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	469	a
63	3-(1-ベンゾイル-5-[(5-クロロチオ	491	a

10

20

30

40

	フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメ チル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
64	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメ チル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	491	a
65	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	503	a
66	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	502	a
67	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	502	a
68	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	502	e
69	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	503	a
70	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (チオフェン-2-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	507	a
71	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (チオフェン-3-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	507	a
72	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1-ベンジル-1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	501	a

10

20

30

40

7 3	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 2 5	a
7 4	3- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 0	a
7 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 4 9	a
7 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-フェニルエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 5	a
7 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 1	a
7 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 1	a
7 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-1-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 1	a
8 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 1	a
8 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒ	4 8 3	a

10

20

30

40

	ドロピリジン-2-オン		
8 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 2	a
8 3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 2	a
8 4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 2	a
8 5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 3	a
8 6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 7	a
8 7	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 7	a
8 8	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 1 8	a
8 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 4	a
9 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパ	4 0 5	a

10

20

30

40

	ノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1- メチル- 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン		
9 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-ヒドロキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	4 0 7	a
9 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-ヒドロキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1- (2-メトキシエチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	4 6 5	a
9 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-ヒドロキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1- (フラン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	4 8 7	a
9 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-ヒドロキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1- (ピリジン- 3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	4 9 8	a
9 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-ヒドロキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1- (チオフエン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	5 0 3	a
9 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-メトキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3- イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	4 2 1	a
9 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-メトキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3- イル) - 1- (2-メトキシエチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン- 2-オン	4 7 9	a
9 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-メトキシ- 2, 2- ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3- イル) - 1- (フラン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン	5 0 1	a
9 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン- 2-イル) メチル] アミノ- 1- (3-メトキシ- 2, 2-	5 0 1	a

10

20

30

40

	ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (フラン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
100	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリダジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	513	a
101	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	512	a
102	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	512	a
103	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-4-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	512	a
104	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリミジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	513	a
105	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (チオフェン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	517	a
106	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (チオフェン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	517	a
107	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1- (3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- [2- (モルホリン-4-イル)エチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	534	a

10

20

30

40

1 0 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 6 9	a
1 0 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 7	a
1 1 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 4 9	a
1 1 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 4 9	a
1 1 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 1	a
1 1 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 0	a
1 1 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 0	a
1 1 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1,	5 6 0	a

10

20

30

40

	4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジ ン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジ ン-2-オン		
1 1 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミ ジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン	5 6 1	a
1 1 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフ エン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン	5 6 5	a
1 1 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフ エン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン	5 6 5	a
1 1 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モ ルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒド ロピリジン-2-オン	5 8 2	a
1 2 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 3	a
1 2 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフ ェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 1	a
1 2 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフ ェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 9	a
1 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)	5 5 1	a

10

20

30

40

3	メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
1 2 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 3	a
1 2 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 2	a
1 2 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 2	a
1 2 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 2	a
1 2 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 3	e
1 2 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 7	a
1 3 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 7	a
1 3 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エ	5 8 4	a

10

20

30

40

	チル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
1 3 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 4 1	a
1 3 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (2-メトキシエチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 9	a
1 3 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (2-フェニルエチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 4 5	a
1 3 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (フラン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 1	a
1 3 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (フラン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 1	a
1 3 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ナフタレン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 8 1	a
1 3 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリダジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 3	a
1 3 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 2	a
1 4 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) -	5 3 2	a

10

20

30

40

	1 - (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン		
1 4 1	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-4-イルメチル) - 1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 3 2	a
1 4 2	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリミジン-2-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 3	a
1 4 3	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフエン-2-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 7	a
1 4 4	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフエン-3-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 7	a
1 4 5	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - [2 - (モルホリン-4-イル) - 2-オキ ソエチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	5 6 8	a
1 4 6	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - [2 - (モルホリン-4-イル) エチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 5 4	a
1 4 7	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン	4 5 5	a
1 4 8	3 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(3-メチルオキセタン -3-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1-メチル-1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン	4 1 9	b

10

20

30

40

1 4 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	4 9 1	e
1 5 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 1 3	a
1 5 1	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 1 3	a
1 5 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ビリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 2 5	a
1 5 3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ビリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 2 4	a
1 5 4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ビリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 2 4	a
1 5 5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ビリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 2 4	a
1 5 6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ビリミジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロビリジン-2-オン	5 2 5	a
1 5 7	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3	5 2 9	a

10

20

30

40

	ーイル)ー1ー(チオフェンー2ーイルメチル) ー1, 2ージヒドロピリジンー2ーオン		
1 5 8	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(4ーメチルオキサンー 4ーイル)カルボニル]ー1Hーピラゾールー3 ーイル)ー1ー(チオフェンー3ーイルメチル) ー1, 2ージヒドロピリジンー2ーオン	5 2 9	a
1 5 9	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(4ーメチルオキサンー 4ーイル)カルボニル]ー1Hーピラゾールー3 ーイル)ー1ー[2ー(モルホリンー4ーイル) エチル]ー1, 2ージヒドロピリジンー2ーオン	5 4 6	e
1 6 0	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(2ーメトキシエチル)ー1, 2ージヒドロピ リジンー2ーオン	4 5 9	e
1 6 1	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(フランー2ーイルメチル)ー1, 2ージヒド ロピリジンー2ーオン	4 8 1	a
1 6 2	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(フランー3ーイルメチル)ー1, 2ージヒド ロピリジンー2ーオン	4 8 1	a
1 6 3	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(ピリダジンー3ーイルメチル)ー1, 2ージ ヒドロピリジンー2ーオン	4 9 3	e
1 6 4	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(ピリジンー2ーイルメチル)ー1, 2ージヒ ドロピリジンー2ーオン	4 9 2	a
1 6 5	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル) メチル]アミノー1ー[(フランー2ーイル)カ ルボニル]ー1Hーピラゾールー3ーイル)ー1 ー(ピリジンー3ーイルメチル)ー1, 2ージヒ ドロピリジンー2ーオン	4 9 2	a
1 6	3ー(5ー[(5ークロロチオフェンー2ーイル)	4 9 2	a

10

20

30

40

6	メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
1 6 7	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 3	a
1 6 8	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 7	a
1 6 9	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 7	a
1 7 0	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 1 4	e
1 7 1	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 5 9	e
1 7 2	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-フェニルエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 5	a
1 7 3	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 8 1	a
1 7 4	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-1-イルメチル) -1, 2-ジ	5 4 1	a

10

20

30

40

	ヒドロピリジン-2-オン		
1 7 5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ナフトレン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 4 1	a
1 7 6	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 3	a
1 7 7	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 2	a
1 7 8	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 3	a
1 7 9	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 7	a
1 8 0	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 8	a
1 8 1	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 1 4	a
1 8 2	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 5	a
1 8 3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-2-イル)	4 9 7	a

10

20

30

40

	カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (フラン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒ ドロピリジン-2-オン		
1 8 4	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (フラン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒ ドロピリジン-2-オン	4 9 7	a
1 8 5	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリダジン-3-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 9	e
1 8 6	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 0 8	a
1 8 7	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 0 8	a
1 8 8	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-4-イルメチル) - 1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 0 8	a
1 8 9	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリミジン-2-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 9	a
1 9 0	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-2-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 1 3	a
1 9 1	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-3-イルメチル) - 1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン	5 1 3	a

10

20

30

40

192	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	530	e
193	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	417	a
194	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	475	a
195	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	497	a
196	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	497	a
197	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	509	a
198	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	508	a
199	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	508	e
200	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジ	508	a

10

20

30

40

	ヒドロピリジン-2-オン		
201	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	509	a
202	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	513	a
203	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	513	a
204	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	530	a
205	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[2-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	496	c
206	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	485	a
207	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	496	a
208	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	554	a
209	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-	576	a

10

20

30

40

	イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
210	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	576	a
211	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	588	a
212	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	587	a
213	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	587	a
214	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	587	a
215	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	588	a
216	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	592	a
217	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	592	a

10

20

30

40

2 1 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	6 0 9	a
2 1 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 8 9	d
2 2 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 6 5	d
2 2 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-フェニルエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 1 1	d
2 2 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 8 7	e
2 2 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 8 7	c
2 2 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-1-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 4 7	e
2 2 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 4 7	e
2 2 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 9 9	d
2 2 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 9 8	c

10

20

30

40

2 2 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 9 8	c
2 2 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 9 8	c
2 3 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 9 9	e
2 3 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 0 3	c
2 3 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 0 3	c
2 3 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) -2-オキソエチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 3 4	c
2 3 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 2 0	d
2 3 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (ピリジン-2-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 1 2	d
2 3 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 2 1	d
2 3 7	3- [5- (ベンジルアミノ) 1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 6 0	b
2 3 8	3- [5- (ベンジルアミノ) 1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル] -1- (ピリジン-2-イルメチル) -	4 5 2	a

10

20

30

40

	1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン		
2 3 9	3-[5-(ジメチルアミノ)-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	2 9 8	e
2 4 0	3-[5-(ジメチルアミノ)-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 8 9	e
2 4 1	3-1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 2 6	a
2 4 2	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 3	a
2 4 3	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 5	a
2 4 4	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 5	a
2 4 5	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 7	a
2 4 6	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 6	a
2 4 7	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 6	a

10

20

30

40

2 4 8	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒ ドロピリジン-2-オン	5 3 6	a
2 4 9	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 3 7	a
2 5 0	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 4 2	a
2 5 1	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン	5 4 2	a
2 5 2	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 5 8	a
2 5 3	3-1- [(4-tert-ブチルフェニル) カ ルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2 -イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3 -イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 6 7	a
2 5 4	3-1- [(4-tert-ブチルフェニル) カ ルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2 -イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3 -イル-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン -2-オン	4 8 1	a
2 5 5	3-5-アミノ-1- [(フラン-2-イル) カ ルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	2 7 0	c
2 5 6	3-5-アミノ-1- [(フラン-2-イル) カ ルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル-1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒド ロピリジン-2-オン	3 6 1	c
2 5 7	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-	4 7 7	a

10

20

30

40

	ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート		
258	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	527	a
259	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	487	a
260	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	393	d
261	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	505	a
262	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	555	a
263	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	515	a
264	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート	421	e
265	1- [(5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) カルボニル] シクロプロピルメチル 1- (ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-カルボキシレート	517	a

10

20

30

40

【0089】

以下の表 B では、本明細書で記載される K L K 1 及び K L K B 1 のプロテアーゼ活性の阻害に関して、開示された化合物のアッセイを行った。表 B、表 C 及び表 D では、K L K 1 アッセイ及び K L K B 1 アッセイにおける阻害レベルは、次のように示す：a：IC₅₀ ≤ 0.1 μM；b：0.1 μM < IC₅₀ < 1 μM；c：1 μM < IC₅₀ < 10 μM；d：10 μM < IC₅₀ < 100 μM；e：IC₅₀ ≥ 100 μM。したがって、いくつかの実施形態では、以下の表 B に明示的に記述されている化合物を提供する。

表 B

50

【表 2】

化合物 番号	I U P A C 名	MW	K L K 1 活 性	K L K B 1 活 性
4	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	401	d	c
5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	497		c
19	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-yl)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	351		e
20	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	352		e
21	エチル 3-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	340		c
23	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	415	d	c
24	1-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4	399		b

10

20

30

40

	－イル)－1 H－ピラゾール－1－ イル)－2, 2－ジメチルプロパン －1－オン			
2 5	3－(5－[(5－クロロチオフエ ン－2－イル)メチル]アミノ－1 －[(フラン－3－イル)カルボニ ル]－1 H－ピラゾール－3－イル) －1－(ピリジン－2－イルメチル) －1, 2－ジヒドロピリジン－2－ オン	4 9 2	d	b
2 6	3－(5－[(5－クロロチオフエ ン－2－イル)メチル]アミノ－1 －[(フラン－3－イル)カルボニ ル]－1 H－ピラゾール－3－イル) －1－(フラン－2－イルメチル) －1, 2－ジヒドロピリジン－2－ オン	4 8 1	d	c
4 6	1－ベンジル－3－(5－[(5－ クロロチオフエン－2－イル)メチ ル]アミノ－1－[(2, 4－ジメ トキシフェニル)カルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1, 2－ジヒドロピリジン－2－オン	5 6 1		d
4 8	1－ベンジル－3－(5－[(5－ クロロチオフエン－2－イル)メチ ル]アミノ－1－[(4－メチルオ キサソ－4－イル)カルボニル]－ 1 H－ピラゾール－3－イル)－1, 2－ジヒドロピリジン－2－オン	5 2 3		e
4 9	1－ベンジル－3－(5－[(5－ クロロチオフエン－2－イル)メチ ル]アミノ－1－[(フラン－2－ イル)カルボニル]－1 H－ピラゾ ール－3－イル)－1, 2－ジヒド ロピリジン－2－オン	4 9 1		b
5 0	1－ベンジル－3－(5－[(5－ クロロチオフエン－2－イル)メチ ル]アミノ－1－[(フラン－3－ イル)カルボニル]－1 H－ピラゾ ール－3－イル)－1, 2－ジヒド ロピリジン－2－オン	4 9 1		d
5 1	1－ベンジル－3－(5－[(5－ クロロチオフエン－2－イル)メチ	5 0 7		e

10

20

30

40

	ル] アミノ-1- [(チオフェン-2-イル) カルボニル] -1 H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン			
5 2	1-ベンジル-3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(チオフェン-3-イル) カルボニル] -1 H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 7		b
5 3	1-ベンジル-3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (ホルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル] -1 H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 8 6		e
5 9	2- [3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] 酢酸	3 6 5	e	c
6 2	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 6 9		c
7 3	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 2 5		e
7 7	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) -1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 7 1		e
8 1	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル)	4 8 3	e	c

10

20

30

40

	ー 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリダジン-3-イルメチル) ー 1, 2-ジヒドロピリジン-2- オン			
9 2	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ チルプロパノイル) -1 H-ピラゾ ール-3-イル) -1- (2-メト キシエチル) -1, 2-ジヒドロピ リジン-2-オン	4 6 5		d
9 3	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ チルプロパノイル) -1 H-ピラゾ ール-3-イル) -1- (フラン- 2-イルメチル) -1, 2-ジヒド ロピリジン-2-オン	4 8 7		d
9 4	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメ チルプロパノイル) -1 H-ピラゾ ール-3-イル) -1- (ピリジン -3-イルメチル) -1, 2-ジヒ ドロピリジン-2-オン	4 9 8		c
9 7	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-メトキシ-2, 2-ジメチ ルプロパノイル) -1 H-ピラゾ ール-3-イル) -1- (2-メトキ シエチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン	4 7 9		d
9 8	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-メトキシ-2, 2-ジメチ ルプロパノイル) -1 H-ピラゾ ール-3-イル) -1- (フラン-2 -イルメチル) -1, 2-ジヒドロ ピリジン-2-オン	5 0 1		e
1 0 0	3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1 ー (3-メトキシ-2, 2-ジメチ ルプロパノイル) -1 H-ピラゾ	5 1 3		c

10

20

30

40

	ル-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン			
101	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	512		d
102	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	512		d
103	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	512		d
104	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	513		c
105	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン	517		e
106	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン	517		e

10

20

30

40

	ー3-イルメチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン			
1 0 9	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル]ー1H-ピラゾール-3-イル)ー1-(2-メトキシエチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン	5 2 7		c
1 1 3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル]ー1H-ピラゾール-3-イル)ー1-(ピリジン-2-イルメチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン	5 6 0	d	b
1 1 6	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル]ー1H-ピラゾール-3-イル)ー1-(ピリミジン-2-イルメチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン	5 6 1		c
1 1 7	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) カルボニル]ー1H-ピラゾール-3-イル)ー1-(チオフェン-2-イルメチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン	5 6 5		e
1 2 2	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1-[(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル]ー1H-ピラゾール-3-イル)ー1-(2-メトキシエチル)ー1, 2-ジヒドロピリジンー2-オン	5 2 9		c
1 2 3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノー1	5 5 1		d

10

20

30

40

	ー [(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (フラン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン			
1 2 5	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 2		c
1 2 6	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 2	e	c
1 3 1	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 8 4		b
1 3 2	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 4 1	e	c
1 3 8	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリダジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 3 3	e	b
1 4 0	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル)カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-	5 3 2		b

10

20

30

40

	イル) - 1 - (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン			
1 4 5	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - [2 - (モルホリン-4-イル) - 2-オキシエチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 6 8	e	c
1 4 9	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(4-メチルオキサソ-4-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 1	e	c
1 5 7	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(4-メチルオキサソ-4-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 9		e
1 6 0	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(フラン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (2-メトキシエチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 5 9		b
1 7 9	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(フラン-3-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 9 7		d
1 8 2	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (2-メトキシエチル)	4 7 5		c

10

20

30

40

	－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン			
１８４	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－２－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（フラン－３－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン	４９７		d
１９４	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－３－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（２－メトキシエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン	４７５		b
１９６	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－３－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（フラン－３－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン	４９７		b
１９８	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－３－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（ピリジン－２－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン	５０８		b
２０１	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－３－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（ピリミジン－２－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン	５０９		b
２０３	３－（５－〔（５－クロロチオフェン－２－イル）メチル〕アミノ－１－〔（チオフェン－３－イル）カルボニル〕－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１－（チオフェン－３－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリ	５１３		b

10

20

30

40

	ジン-2-オン			
208	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	554		c
210	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	576		d
213	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	587	e	b
214	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	587		b
218	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[4-(モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	609		b
227	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	398		e
229	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1	398		e

10

20

30

40

	H-ピラゾール-3-イル)-1-((ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン			
2 3 5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル)-1-[[2-(ピリジン-2-イル) エチル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 1 2		d
2 3 7	3-[5-(ベンジルアミノ)-1- -[(フラン-2-イル) カルボニル]-1 H-ピラゾール-3-イル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	3 6 0		d
2 3 8	3-[5-(ベンジルアミノ)-1- -[(フラン-2-イル) カルボニル]-1 H-ピラゾール-3-イル]-1- (ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	4 5 2		c
2 4 2	3-1-[(2-クロロフェニル) カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] ア ミノ-1 H-ピラゾール-3-イル-1- (2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 0 3	e	b
2 4 3	3-1-[(2-クロロフェニル) カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] ア ミノ-1 H-ピラゾール-3-イル-1- (フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 5		b
2 4 4	3-1-[(2-クロロフェニル) カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] ア ミノ-1 H-ピラゾール-3-イル-1- (フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン	5 2 5		b
2 4 7	3-1-[(2-クロロフェニル) カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] ア	5 3 6	e	a

10

20

30

40

	ミノー１H-ピラゾール-３-イル -１-（ピリジン-３-イルメチル） -１，２-ジヒドロピリジン-２- オン			
248	３-１-〔（２-クロロフェニル） カルボニル〕-５-〔（５-クロロ チオフェン-２-イル）メチル〕ア ミノー１H-ピラゾール-３-イル -１-（ピリジン-４-イルメチル） -１，２-ジヒドロピリジン-２- オン	536	e	b
265	１-〔（５-〔（５-クロロチオフ ェン-２-イル）メチル〕アミノー ３-（１-メチル-２-オキゾー１， ２-ジヒドロピリジン-３-イル） -１H-ピラゾール-１-イル）カル ボニル〕クロロプロピルメチル１ -（ヒドロキシメチル）シクロプロ パン-１-カルボキシレート	517		c
266	１-（５-〔（４-フルオロフェニ ル）メチル〕アミノー３-（ピリダ ジン-３-イル）-１H-ピラゾー ル-１-イル）-２，２-ジメチル プロパン-１-オン	353		e
267	１-（５-〔（４-フルオロフェニ ル）メチル〕アミノー３-（ピリミ ジン-４-イル）-１H-ピラゾー ル-１-イル）-２，２-ジメチル プロパン-１-オン	353		e
268	１-（５-〔（４-フルオロフェニ ル）メチル〕アミノー３-フェニル -１H-ピラゾール-１-イル）プロ パン-１-オン	323		e
269	１-（５-〔（５-クロロチオフ ェン-２-イル）メチル〕アミノー３ -（３-フルオロピリジン-２-イル） -１H-ピラゾール-１-イル） -２，２-ジメチルプロパン-１- オン	393		e
270	１-（５-〔（５-クロロチオフ ェン-２-イル）メチル〕アミノー３ -（フラン-２-イル）-１H-ピ ラゾール-１-イル）-２，２-ジ	364		e

10

20

30

40

	メチルプロパン-1-オン			
271	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	375		e
272	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	405		e
273	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	416		d
274	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	415		c
275	1-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	408		e
276	1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	428	d	c
277	1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(フラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	399	d	c
278	1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-	390		e

10

20

30

40

	イル) - N - (チオフエン-2-イルメチル) - 1 H-ピラゾール-5-アミン			
279	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 4-フルオロ-3 - (ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	352		e
280	1 - 5 - [(フラン-2-イルメチル) アミノ] - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	324		e
281	2, 2-ジメチル-1 - [3 - (ピリジン-2-イル) - 5 - [(チオフエン-2-イルメチル) アミノ] - 1 H-ピラゾール-1-イル] プロパン-1-オン	340		e
282	2 - (5 - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) シクロヘキサ-1-オール	446	e	c
283	N - (フラン-2-イルメチル) - 1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-5-アミン	374		e
284	N - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] - 1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 3 - (オキサン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-5-アミン	432		e
285	N - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] - 1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-5-アミン	425	d	c
286	N - [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] - 1 - [(2-フェノキシフェニル) カルボニル] - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-5-アミン	487		e

10

20

30

40

287	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(4-メチルオキシサン-4-yl)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	417		d
288	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	385		d
289	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	390		e
290	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	443		e
291	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	403		e
292	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-3-(ピリダジン-3-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	402	e	b
293	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-5-アミン	401	e	b
294	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(オキシサン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン	410	e	c
295	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-	402		e

10

20

30

40

	1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン			
296	N-ベンジル-4-フルオロ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン	401		e
297	tert-ブチル4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	481		e
298	tert-ブチル4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	507		e

10

20

【0090】

いくつかの実施形態では、以下の表Cに明示的に記述されている化合物を提供する。
表C

【表 3】

化合物 番号	I U P A C 名	MW	K L K 1 活性	K L K B 1 活 性
7	1- (5- [(4-フルオロフェニル)メチル] アミノ-3- (ピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロパン-1-オン	325		d
8	N-ベンジル-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3- (ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	345		c
9	1- [5- (ベンジルアミノ) -3- (ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -3-フェニルプロパン-1-オン	383		e
10	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3- (ピリジン-2-イル) -1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		c
11	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3- (ピリジン-4-イル) -1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		c
12	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-3- (ピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	382		e
13	1- [5- (ジメチルアミノ) -3- (ピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] プロパン-1-オン	245		e
14	3- (5- [(4-フルオロフェニル)メチル] スルファニル-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン	420		b
15	1- [(2-メトキシフェニル)カルボ	331	c	c

10

20

30

40

	ニル] - 5 - (メチルスルファニル) - 3 - (チオフェン-2-イル) - 1 H-1, 2, 4-トリアゾール			
1 6	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (ピリミ ジン-4-イル) - 1H-1, 2, 4 -トリアゾール-5-アミン	3 8 6		b
1 7	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (ピリミ ジン-5-イル) - 1H-1, 2, 4 -トリアゾール-5-アミン	3 8 6		b
1 8	N-ベンジル-1-[(2-メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (ピリミ ジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4 -トリアゾール-5-アミン	3 8 6	d	b
2 2	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] - 1 - [(2-メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (ピリジ ン-2-イル) - 1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-アミン	4 2 6	d	a
2 9 9	1 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2 -イル) - N - [(4-フルオロフェニ ル) メチル] - 3 - (ピリジン-2- イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-5-アミン	4 0 2		e
3 0 0	1 - (5 - [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3 - (フラン-2- イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-1-イル) - 2, 2-ジメチル プロパン-1-オン	3 4 2		d
3 0 1	1 - (5 - [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3 - (ピリジン-2 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 2, 2-ジメチ ルプロパン-1-オン	3 5 3		d
3 0 2	1 - (5 - [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3 - (ピリジン-2 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 2-メチルプロ パン-1-オン	3 3 9		d
3 0 3	1 - (5 - [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3 - (ピリジン-2 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア	3 8 7		c

10

20

30

40

	ゾール-1-イル) - 2-フェニルエタン-1-オン			
304	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン	353		d
305	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン	401		d
306	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-1-オン	339		d
307	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	325		d
308	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	353		d
309	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシエタン-1-オン	341		c
310	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	339		d
311	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	387		c
312	1-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フェニルエタン-1-オン	353		d

10

20

30

40

	ーイル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 3-メチルブタ ン-1-オン			
313	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-3 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 3-フェニルブ ロパン-1-オン	401		d
314	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-3 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) ブタン-1-オン	339		d
315	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-4 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 2-メチルプロ パン-1-オン	339		d
316	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-4 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 3-メチルブタ ン-1-オン	353		e
317	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-4 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) ブタン-1-オン	339		e
318	1- (5- [(4-フルオロフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-4 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) プロパン-1-オ ン	325		e
319	1- (5- [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-2 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 2, 2-ジメチ ルプロパン-1-オン	365		d
320	1- (5- [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-2 -イル) - 1H-1, 2, 4-トリア ゾール-1-イル) - 2-メチルプロ パン-1-オン	351		e
321	1- (5- [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ-3- (ピリジン-2	399		d

10

20

30

40

	－イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－2－フェニルエ タン－1－オン			
3 2 2	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－2 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－3－メチルブタ ン－1－オン	3 6 5		d
3 2 3	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－2 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－3－フェニルブ ロパン－1－オン	4 1 4	d	c
3 2 4	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－2 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)ブタン－1－オン	3 5 1		d
3 2 5	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－2 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)プロパン－1－オ ン	3 3 7		d
3 2 6	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－3 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－2, 2－ジメチ ルプロパン－1－オン	3 6 5		e
3 2 7	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－3 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－2－フェニルエ タン－1－オン	3 9 9		d
3 2 8	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－3 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－3－メチルブタ ン－1－オン	3 6 5		e
3 2 9	1－(5－[(4－メトキシフェニル) メチル]アミノ－3－(ピリジン－3 －イル)－1H－1, 2, 4－トリア ゾール－1－イル)－3－フェニルブ ロパン－1－オン	4 1 4		e
3 3 0	1－(5－[(4－メトキシフェニル)	3 5 1		d

10

20

30

40

	メチル] アミノ-3- (ピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-1-オン			
331	1- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-3- (オキソラン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	369		c
332	1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -3- (ピリジン-2-イル) -N- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	392	b	d
333	1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -3-フェニル-N- (1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		e
334	1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -3-フェニル-N- (チオフェン-2-イルメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	390		d
335	1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -3-フェニル-N- (チオフェン-3-イルメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	390		d
336	1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -3- (ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375		c
337	1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -3- (ピリジン-4-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375		e
338	1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -3- (ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	375		d
339	1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -N- [(4-メトキシフェニル) メチル]	375		e

10

20

30

40

	ル] - 3 - (ピリジン-3-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
340	1 - [3 - (ピリジン-3-イル) - 5 - [(チオフェン-2-イルメチル) アミノ] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] プロパン-1-オン	313		d
341	1 - [4 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ - 1 - [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピペリジン-1-イル] - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	516		b
342	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (フラン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	324		e
343	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (フラン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 2-フェニルエタン-1-オン	358		e
344	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 2, 2-ジメチルプロパン-1-オン	335		d
345	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 2-メチルプロパン-1-オン	321		d
346	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 3-メチルブタン-1-オン	335		d
347	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ブタン-1-オン	321		d
348	1 - [5 - (ベンジルアミノ) - 3 - (ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] プロパン-1-オン	307		d

10

20

30

40

349	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	307		d
350	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	335		e
351	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン	321		c
352	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-フェニルエタン-1-オン	369		e
353	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オン	335		e
354	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-フェニルプロパン-1-オン	383		e
355	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ブタン-1-オン	321		e
356	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]プロパン-1-オン	307		e
357	1-[5-(ベンジルアミノ)-3-(チオフェン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	340		e
358	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン	373	d	b
359	1-ベンゾイル-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,4-ト	373		b

10

20

30

40

	リアゾール-5-アミン			
360	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	385	c	c
361	1-ベンゾイル-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	385	c	c
362	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	355	d	b
363	1-ベンゾイル-N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	355		b
364	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド	511		a
365	3-(ピリジン-3-イル)-1-[(ピリジン-3-イル)カルボニル]-N-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	362		c
366	3-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-5-(メチルスルファニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルピリジン	326	c	c
367	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	403		c
368	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	403		c
369	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-	363		c

10

20

30

40

	1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
370	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363		c
371	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363		c
372	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363		c
373	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	363		e
374	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1-プロピル-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	311		e
375	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		b
376	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		c
377	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		b
378	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(ピリジン-4-イル)-1-	379		e

10

20

30

40

	[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン			
379	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		e
380	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-2-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		c
381	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		e
382	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-3-(ピリジン-3-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		c
383	N-[(5-クロロフラン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	409		e
384	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(2, 4-ジメトキシフェニル)カルボニル]-3-(オキサソ-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	463	d	b
385	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(オキサソ-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	433		b
386	N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(オキソラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	419		b

10

20

30

40

387	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	432	d	a
388	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-[1-(ピロリジン-1-スルホニル)アゼチジン-3-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	537		a
389	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	510		c
390	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	425		b
391	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(2-メチルフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	410	d	b
392	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-3-(オキソラン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	379		b
393	N-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	468	d	b
394	N-ベンジル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]-3-(ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	391		e
395	N-ベンジル-1-[(2-クロロフェ	390		b

10

20

30

40

	ニル) カルボニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 5 - アミン			
396	N - ベンジル - 1 - [(2 - クロロフェ ニル) カルボニル] - 3 - (チオフ エン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - アミン	395		b
397	N - ベンジル - 1 - [(2 - メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (ピリジ ン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - アミン	385		c
398	N - ベンジル - 1 - [(2 - メトキシフ ェニル) カルボニル] - 3 - (チオフ エン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - アミン	390		c
399	N - ベンジル - 1 - [(4 - クロロフェ ニル) カルボニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 5 - アミン	390		b
400	N - ベンジル - 1 - [(フラン - 2 - イ ル) カルボニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリ アゾール - 5 - アミン	345		c
401	N - ベンジル - 1 - [(フラン - 3 - イ ル) カルボニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリ アゾール - 5 - アミン	345		e
402	N - ベンジル - 1 - [(フラン - 3 - イ ル) カルボニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリ アゾール - 5 - アミン	345		d
403	N - ベンジル - 3 - (フラン - 2 - イ ル) - 1 - [(2 - メトキシフェニル) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 5 - アミン	374		c
404	N - ベンジル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - [(チオフエン - 2 - イル) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 5 - アミン	361		c
405	N - ベンジル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 - [(チオフエン - 3 - イル) カルボニル] - 1 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 5 - アミン	361		d

10

20

30

40

406	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361		e
407	N-ベンジル-3-(ピリジン-4-イル)-1-[(チオフェン-3-イル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-アミン	361	e	b
408	メチル5-[(4-メチルベンゼン)アミド]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート	260		e
409	フェニル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート	389		e
410	プロパン-2-イル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート	355		e
411	tert-ブチル3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	504		b
412	tert-ブチル4-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	532		b
413	tert-ブチル5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-カルボキシレート	369		e

10

20

30

【0091】

いくつかの実施形態では、以下の表Dに明示的に記述されている化合物を提供する。
表D

40

【表 4】

化合物 番号	I U P A C 名	M W	K L K B 1 活 性
4 1 4	(3 R) - N - [(3 - クロロ - 1 H - イ ンドール - 5 - イル) メチル] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 5 - オキソ ピロリジン - 3 - カルボキサミド	4 1 6	e
4 1 5	(3 S) - 1 - ベンジル - N - [(3 - ク ロロ - 1 H - インドール - 5 - イル) メチ ル] - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボ キサミド	3 8 2	e
4 1 6	(3 S) - N - [(3 - クロロ - 1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) メチ ル] - 1 - [(4 - クロロフェニル) メチ ル] - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボ キサミド	4 3 0	d
4 1 7	(3 S) - N - [(3 - クロロ - 1 H - イ ンドール - 5 - イル) メチル] - 1 - [(2 - クロロフェニル) メチル] - 5 - オキソ ピロリジン - 3 - カルボキサミド	4 1 6	d
4 1 8	(3 S) - N - [(3 - クロロ - 1 H - イ ンドール - 5 - イル) メチル] - 1 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 5 - オキソ ピロリジン - 3 - カルボキサミド	4 1 6	e
4 1 9	2 - N - [(2 R) - 5 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イ ル] - 4 - N - (2 - フルオロフェニル) - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン	3 7 8	e
4 2 0	2 - N - [(2 R) - 5 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イ ル] - 4 - N - (3 - フルオロフェニル) - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン	3 7 8	e
4 2 1	2 - N - [(2 R) - 5 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イ ル] - 4 - N - (4 - フルオロフェニル) - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン	3 7 8	e
4 2 2	2 - N - [(2 S) - 5 - アミノ - 1, 2,	3 6 0	e

10

20

30

40

	3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-N, 6-ジメチル-4-N-フェニルピリミジン-2, 4-ジアミン		
4 2 3	2-N-[(2S)-5-アミノ-1, 2, 3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-N-(2-クロロフェニル)-4-N, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミン	3 9 4	d
4 2 4	2-N-[(2S)-5-アミノ-1, 2, 3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-N-(3-クロロフェニル)-4-N, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミン	3 9 4	e
4 2 5	2-N-[(2S)-5-アミノ-1, 2, 3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-4-N-(4-クロロフェニル)-4-N, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミン	3 9 4	e

10

【0092】

また、本明細書にて開示された化合物としては、同位体標識化合物及び放射性標識化合物などの化合物のラセミ混合物、立体異性体及び混合物が挙げられる。例えば、Goding (1986, MONOCLONAL Antibodies Principles and Practice; Academic Press, p. 104) を参照されたい。このような異性体は、例えば、分別結晶法、キラルクロマトグラフィーなどの標準分離技術によって分離され得る。例えば、Eliehl (E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley & Sons, New York) を参照されたい。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、不斉中心を有し、すべての異性体並びに本明細書に記載の化合物及び方法で使用方法が意図されるその混合物と共に、ラセミ体、ラセミ混合物として、及び個々の光学異性体又はジアステレオマーとして発生し得る。本明細書に記載の化合物及び方法で使用方法が意図される化合物は、当分野で既知の不安定で合成及び／又は分離することができない化合物を含まない。

30

【0094】

また、本明細書に開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つ以上の原子で不自然な比率の原子同位体を含み得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) 又は炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位元素により放射線標識され得る。本明細書に開示の化合物のあらゆる体は、放射性であるか否かにかかわらず、意図される範囲内で包含される。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物の代謝産物は、本明細書に開示の方法にとって有用である。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書で意図される化合物が、プロドラッグの形態で提供される。用語「プロドラッグ」は、*in vivo*において、本明細書に記載の化合物（例えば、生物学的活性化合物）に変換され得る化合物に関する。例えば、経口投与などで生物学的利用性の向上などにより、投与が容易であるなど、当分野で既知の様々な理由でプロドラッグは有用であり得る。また、プロドラッグは、医薬組成物中において、生物学的活性化合物を上回る、改善された溶解度を有し得る。これに制限するものではないが、例えば、プロドラッグは、エステル（すなわち、「プロドラッグ」）として投与され、水

50

溶性が可動性に悪影響を及ぼすが、水溶性が有益である細胞内で、一旦、代謝的に加水分解されて、活性単位であるカルボン酸になる細胞膜での送達が容易になる化合物である。従来の好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製方法は、例えば、DESIGN OF PRODRUGS (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985) に記載され、好適なプロドラッグの誘導方法及び調製が記載された限定された目的のために、参照により本明細書に援用される。

【0097】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で意図される化合物が、プロドラッグエステル形態で提供される。用語「プロドラッグエステル」は、例えば、当該技術分野において周知の基など、生理学的条件下で加水分解される任意の様々なエステル形成基を添加することによって形成される、本明細書に開示の化合物の誘導体を指す。プロドラッグエステル基の例としては、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インドニル及びメトキシメチル、並びに当該技術分野において周知のこうした他の基（(5-R-2-オキソ-1, 3-ジオキソラン(dioxolene)-4-イル)メチル基が挙げられる。プロドラッグエステル基の他の例は、例えば、Pro-drugs as Novel Delivery Systems (T. Higuchi and V. Stella) Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 及びBIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION, E. B. Roche 編, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) に見い出すことができる（カルボキシル基を含む化合物のプロドラッグとして有用なエステルの例が提示されている）。プロドラッグエステルから形成可能なエステル形成基を開示する限定的な目的のために、上記参考文献は、いずれも、本明細書に参照として援用される。

10

20

【0098】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に、経皮貼付リザーバー内に入れると、本明細書記載の方法にとって有用な本明細書に記載の化合物に徐々に変換され得る。

【0099】

本明細書に開示の特定の化合物は、非溶媒和形態並びに水和形態などの溶媒和物形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、意図された化合物の範囲内に包含される。本発明の特定の化合物は、多数の結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は、本明細書で意図される化合物及び方法にとって、同等であり、本明細書に開示の範囲内であることを意図する。

30

III. 生物活性

【0100】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対して、 $\geq 1 \mu\text{M}$ 、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 μM 又はそれ以上の阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、化合物は、トロンビンに対して、0.1 μM ~ 1 μM 、例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 又は 1.0 μM の阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、トロンビンに対して、 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 、例えば、約1、2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90 又は 100 nM の阻害活性を示す。また、上限値及び／又は下限値として、本明細書に引用されるいずれの値の組み合わせを用いた数値の範囲は、これに限定するものではないが、例えば、1 ~ 10 nM、10 ~ 100 nM、0.1 ~ 1 nM、1 ~ 10 μM 、10 ~ 100 μM 、100 ~ 200 μM 、200 ~ 500 μM 又は更に 500 ~ 1000 μM が挙げられる。いくつかの実施形態では、阻害活性は、約1 ~ 10 nM、10 ~ 100 nM、0.1 ~ 1 μM 、1 ~ 10 μM

40

50

、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は更に $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ の範囲である。定量化を目的として、本明細書に開示の阻害化合物という文脈において用語「活性」「阻害活性」「生物活性」「トロンビン活性」などは、当該技術分野において周知の様々な方法で定量化することができることが理解される。特に明記されない限り、本明細書で使用される場合、こうした用語は、慣習的感覚（すなわち、最大半減阻害を達成する濃度）において、 IC_{50} と示す。

【0101】

また、トロンビンに対する阻害活性は、血液凝固工程を阻害する。したがって、本明細書に開示の化合物は、血栓疾患の治療又は管理において指示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物の投与量又は治療の有効量は、本明細書に記載の範囲内で、化合物又は活性代謝物（複数可）の血漿濃度を得るのに十分となる。例えば、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は更に $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ 、好ましくは、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、又は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 。任意の理論に束縛されるものではないが、このような化合物は、血栓疾患の治療又は管理において指示されると考えられる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 KLK1 及び KLKB1 に対して、 $1 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ 、例えば、約 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 又は $10 \mu\text{M}$ などの阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 KLK1 及び KLKB1 に対して、 $\geq 10 \mu\text{M}$ 、例えば、約 10 、 20 、 50 、 100 、 150 、 200 、 300 、 400 、 500 、 600 、 700 、 800 、 900 、 $1000 \mu\text{M}$ 又はそれ以上の阻害活性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 KLK1 及び KLKB1 に対して、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、例えば、約 900 、 800 、 700 、 600 、 500 、 400 、 300 、 200 、 100 、 50 nM 又はそれ以下の阻害活性を示す。また、上限値及び／又は下限値として、本明細書に引用されるいずれの値の組み合わせを用いた数値の範囲は、これに限定するものではないが、例えば、 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 又は更に $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、阻害活性は、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は更に $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ の範囲である。定量化を目的として、本明細書に開示の阻害化合物という文脈において用語「活性」「阻害活性」「生物活性」「 KLK1 活性」、「 KLKB1 活性」などは、当該技術分野において周知の様々な方法で定量化することができることが理解される。特に明記されない限り、本明細書で使用される場合、こうした用語は、慣習的感覚（すなわち、最大半減阻害を達成する濃度）において、 IC_{50} と示す。

【0103】

KLKB1 に対する阻害活性は、凝固カスケード及び炎症反応への効果を有する。したがって、 KLKB1 阻害剤は、血栓症並びに線溶系疾患及び病状の治療において有用であり得ることが提案されている。

【0104】

したがって、本明細書に開示の化合物は、様々な疾患又は障害の治療又は管理において指示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物の投与量又は治療の有効量は、本明細書に記載の範囲内で、化合物又はその活性代謝物（複数可）の血漿濃度を得るのに十分となる。例えば、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、 $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 、 $10 \sim 100 \mu\text{M}$ 、 $100 \sim 200 \mu\text{M}$ 、 $200 \sim 500 \mu\text{M}$ 、又は更に $500 \sim 1000 \mu\text{M}$ 、好ましくは、約 $1 \sim 10 \text{ nM}$ 、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ 、又は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ 。任意の理論に束縛されるものではないが、このような化合物は、トロンビン又はカリクレインに関連する疾患の治療又は管理において指示されると考えられる。

【0105】

カリクレイン関連疾患又は障害は、カリクレインが関連するか又は調節する生物学的状態である。これらの例としては、これに限定されるものではないが、組織及び血漿カリクレインによって調節される生物学的経路に関連する病態が挙げられる。このような経路の一例としては、カリクレインーキニン系が挙げられる (Moreau, M. E. 2005, Journal of Pharmacological Sciences, 99, 6)。カリクレイン関連疾患又は障害としては、これに限定されるものではないが、線維症、炎症、血栓症、遺伝性血管浮腫、皮膚疾患、癌及び眼疾患が挙げられる。眼疾患としては、これに限定されるものではないが、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症及び加齢関連黄斑変性症が挙げられる。

10

【0106】

糖尿病性黄斑浮腫。げっ歯類モデルでは、眼内でのKLKB1の活性化により、レチナールの血管透過性が上昇し、カリクレインーキニン系が阻害されることにより、糖尿病及び高血圧によって誘発されるレチナール漏出が減少することが示されている。これらの所見により、眼内におけるKLKB1経路の活性化は、糖尿病性黄斑浮腫を引き起こし得る過度のレチナールの血管透過性の一因となり得ることが示唆される。したがって、エビデンスから、KLKB1阻害剤は、新規治療機会を提供し、レチナールの血管透過性を減少させ得ることが示唆される (Feener, E. P. 2010, Curr Diab Rep 10, 270)。

20

【0107】

遺伝性血管浮腫。エカランチド (Kalbitor) は、KLKB1の強力な可逆的阻害剤として作用する60個アミノ酸組み換えタンパクであり (Schneider L, et al. 2007, J Allergy Clin Immunol, 120, 416)、遺伝性血管浮腫 (HAE) の急性発作の治療として、食品医薬品局 (FDA) によって認可されている。したがって、血漿カリクレインの阻害は、HAE治療に有用であり得、HAE治療のための、血漿カリクレイン阻害剤の開発に強い関心が向けられていると考えることは正当である。

【0108】

皮膚。皮膚での様々なKLKの過剰発現により、特定のカリクレイン阻害剤は、アトピー性皮膚炎、乾癬及びネザートン症候群など稀な皮膚疾患といった特定の皮膚科学的症状に有用であり得ることがわかる (Freitas et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6072-6075)。

30

【0109】

血栓症。血栓疾患は、凝固カスケード中のトロンビンの位置及び血液凝固プロセスの進行における凝固カスケードの重要性といった理由から、主に、トロンビンの阻害の主要な適応症である。しかし、任意の理論に束縛されるものではないが、一般に、凝固カスケード及び特にトロンピンは、他の様々な疾患状態において重要であると考えられる。

【0110】

本明細書に記載の化合物、例えば、多置換芳香族化合物は、トロンピンに対して阻害作用を示すことが見いだされた (活性化された血液凝固因子II; EC3.4.21.5)。これにより、血液凝固プロセスが阻害される。

40

【0111】

こうした阻害作用は、これらに限定されないが、急性冠動脈症候群などの急性血管疾患; 静脈血栓症、動脈血栓症及び心臓血栓症など、様々な血栓疾患の治療及び播種性血管内凝固などの他の状態又は血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う他の病態の予防において有用である。本明細書に記載の方法の他の適応症は、以下が挙げられる。

【0112】

癌。組織カリクレイン (KLK) は、様々な種類に細分化され、また、癌及び炎症生物学において、広範囲にわたり調査されてきた。種々のカリクレインKLKは、頸部腺癌、

50

精巣腺癌及び非小細胞性肺腺癌など、種々の癌型においてアップレギュレーション又はダウンレギュレーションが行われていることがわかる (Caliendo et al. J. Med. Chem., 2012, 55, 6669)。KLK1阻害剤は特定の癌において有用となることが提唱されてきた。

【0113】

癌の進行には、静脈性血栓症を伴うことが認識されているが、各疾患がどのように関与するかはわかっていない。VTE治療の研究を行ういくつかの治験から、メタ解析により、低分子量ヘパリン (LMWH) により、癌患者亜群の全生存期間が改善することがわかる。例えば、Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, *Expert Opin Investig Drugs*, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11:403-407; Smorenburg, S. M., et al., 1999, *Thromb Haemost*, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., et al., 1999, *Thromb Haemost*, 82:947-952を参照されたい。こうした所見は、具体的に、癌患者の生存率を測定した後年の治験において実証された。例えば、Lee, A. Y. et al., 2005, *J Clin Oncol*, 23:2123-2129; Klerk, C. P. et al., *J Clin Oncol* 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., et al., 2004, *J Clin Oncol*, 22:1944-1948; Altinbas, M., et al., 2004, *J Thromb Haemost*, 2:1266-1271を参照されたい。

【0114】

さらに近年では、研究者は、DTIの特定の抗癌作用に注力している。例えば、ヘパリンにより、限局型小細胞肺癌患者の生存期間が大幅に延長されることが明かになった。例えば、Akl, E. A., et al., 2008, *J Exp Clin Cancer Res*, 27:4を参照されたい。他の研究者により、ラット神経腫瘍モデルを対象にしたアルガトロパンの全身投与により、腫瘍量が低下し、生存期間が延長し、その結果、アルガトロパンは、癌腫の治療が困難であることが周知である神経腫瘍の新規治療法として考慮すべきであるという結論に至ったことが明かになった。例えば、Hua, Y., et al., 2005, *Acta Neurochir, Suppl* 2005, 95:403-406; Hua, Y., et al., 2005, *J Thromb Haemost*, 3:1917-1923を参照されたい。非常に近年では、DVT適応症のためのダビガトランエテキシラート (近年FDAに認可されたDTI) (例えば、Hughes, B., 2010, *Nat Rev Drug Discov*, 9:903-906を参照されたい) により、悪性乳癌の浸潤及び転移がいずれも阻害されたことが示された。例えば、DeFeo, K. et al., 2010, *Thrombosis Research*, 125 (Supplement 2):S188-S188; DeFeo, K., et al., 2010, *Cancer Biol Ther*, 10:1001-1008を参照されたい。このため、ダビガトランエテキシラート治療により、治療対象マウスにおいて、4週の時点で、腫瘍容積が50%低下したが、体重減少は見られなかった。また、ダビガトランエテキシラートにより、血液中の腫瘍細胞の減少及び微小肝転移が50~60%減少した。この研究者らは、ダビガトランエテキシラートは、癌患者において血栓性事象を予防することにおいてだけでなく、悪性腫瘍を治療する補助療法としても有益となり得ると結論付けている。

【0115】

さらに、ヒルジン及びLMWHのナドロパリンは、癌細胞接種前に投与すると、肺転移数が劇的に減少された。例えば、Hu, L., et al., 2004, *Blood*, 104:2746-51を参照されたい。

【0116】

新規のトロンビン阻害剤であるd-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe (p

ーMe) は、トロンビンによって刺激された前立腺がん細胞株PC-3の浸潤を濃度依存的にブロックすることが判明している。例えば、Nieman, M. T., et al., 2008, J Thromb Haemost, 6: 837-845を参照されたい。このペントペプチドをその飲用水を介して与えたマウスでは、腫瘍成長速度の低下が認められた。また、このマウスは、非治療マウスと比べて、腫瘍サイズの増殖速度の減速及び全腫瘍重量の減少も示した。治療した腫瘍の顕微鏡検査では、大きな血管の数の減少が認められ、したがって、ペントペプチドが腫瘍血管形成を妨害したと結論付けられている。Nieman, M. T., et al., Thromb Haemost, 104: 1044-8。

【0117】

10

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

【0118】

線維症。カリクレインは、セリンプロテアーゼの亜群であり、血漿カリクレイン(KLK B1)と組織カリクレインとに分類される。KLKB1は、キニノーゲンからキニン(ブラジキニン及びカリジン)を放出し、ペプチドは、血圧の調整及び炎症の活性化を担う。凝固カスケードの接触活性化経路では、KLKB1が第XI因子から第XIa因子への転換を補助する(Keel, M.; Trentz, O. Injury 2005, 36, 691-709)。第XIa因子は、第FX因子を第FXa因子に変換し、それにより第FIX因子を活性化し、その補因子である第FVIIa因子と共に、tenase複合体を形成し、最終的に、FXからFXaへ活性化させる。凝固カスケードの線維素溶解部では、KLKB1は、プラスミノゲンをプラスミンに変換するのに有用である。したがって、KLKB1阻害剤は、血栓症並びに線溶系疾患及び病状の治療において有用であり得ることが提案されている(米国特許第7,625,944号; Bird et al. Thrombosis and Hemostasis 2012, 107, 1141)。

20

【0119】

いくつかの研究では、線維性疾患の抗凝固療法の有用性を明かにした。例えば、CC14誘発慢性肝傷害のラットモデルでは、DTIのSSR182289によって、投与7週後に肝線維形成が有意に減少した。LMWHのナドロパリン、チンザパリン、エノキサパリン、及びダルテパリンナトリウムを使用する他の研究でも、同様の観察が行われた。例えば、Duplantier J. G. et al. 2004, Gut, 53: 1682-1687; Abdel-Salam, O. M., et al., 2005, Pharmacol Res, 51: 59-67, Assy, N., et al., 2007, Dig Dis Sci, 52: 1187-1193; Abe, W., et al., 2007, J Hepatol, 46: 286-294を参照されたい。したがって、トロンビン阻害剤は、抗凝固剤として、線溶系疾患の治療において有用であり得る。

30

【0120】

40

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

【0121】

近年の研究では、ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおいて、ダビガトランエテキシレート治療が、コラーゲン及び結合組織成長因子の産生を始めとする、肺線維芽細胞における重要な前線維性事象を減少させたことが示されている。例えば、Silver, R. M., et al., 2010, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 181: A6780; Bogatkevich, G. S., et al., 2

50

009, *Arthritis Rheum*, 60:3455-3464を参照されたい。

【0122】

実験に基づく上記エビデンスにより、トロンビンと線維症との密接な関係が指摘され、トロンビン阻害剤を使用する線維症の新規治療機会が示唆される。例えば、Calvaruso, V., et al., 2008, *Gut*, 57:1722-1727; Chambers, R. C., 2008, *Br J Pharmacol*, 153 Suppl 1:S367-378; Chambers, R. C. & Laurent, G. J., 2002, *Biochem Soc Trans*, 30:194-200; Howell, D. C., et al., 2001, *Am J Pathol*, 159:1383-1395を参照されたい。

10

【0123】

炎症。カリクレインは、長年にわたり、炎症に関与している (Clements, J. A. *The Molecular Biology of the Kallikreins and Their Roles in Inflammation*, Academic Press: San Diego, CA, 1997; Vol. 5)。KLKB1が敗血症及び炎症性関節炎に関連付けられていることを示す実験的エビデンスがある (Colman, R. W., 1998, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 16:365)。したがって、KLKB1阻害剤は、全身性炎症反応症候群、敗血症、リウマチ性関節炎及び炎症性腸疾患などのカリクレイン-キニン系と関係のある炎症性疾患の治療に有用であり得る。

20

【0124】

加齢関連黄斑変性症。KLK1は、VEGF経路によって代謝される血管の増大に関連している (Miura S., 2003, *Hypertension*, 41, 1118)。加齢関連黄斑変性症 (AMD) は、正常でない血管の増大及びVEGFの発現の増大に関連がある (Lopez, P. F., 1996, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37, 855)。このため、KLK1阻害剤は、AMDの治療に提案されてきた (米国特許第20120264798号; Ferrara, N., 2000, *Current Opinion in Biotechnology*, 11, 617)。

【0125】

アルツハイマー病。ごく最近の実験では、アルツハイマー病患者の脳内皮細胞のトロンビン濃度は、より高いことが確認されている。「正常な」トロンビン濃度は、調節性のCNS機能と結び付くため、脳内でのトロンビンの蓄積は毒性である。アルツハイマー病の脳では、PN-1 mRNA濃度は変化していないにもかかわらず、神経系のトロンビン阻害剤であるプロテアーゼネキシン1 (PN-1) が有意に減少していることも判明している。これらの観察によって、一部の研究者らは、CNS内在トロンビンを減少させることが、アルツハイマー病 (AD) 治療において有用となることがわかるであろうと示唆するに至っている。例えば、Vaughan, P. J., et al., 1994, *Brain Res*, 668:160-170; Yin, X., et al., 2010, *Am J Pathol*, 176:1600-1606; Akiyama, H., et al., 1992, *Neurosci Lett*, 146:152-154参照のこと。

30

40

【0126】

多発性硬化症。研究者らは、多発性硬化症 (MS) の動物モデルにおけるヒルジン治療が、疾患重症度の劇的な改善を示したことを見出した。例えば、Han, M. H., et al., 2008, *Nature*, 451:1076-1081を参照されたい。ヘパリン (DTI) 及び別の凝固阻害剤であるデルマタン硫酸で治療した後にも、同様の結果が得られた。例えば、Chelmicka-Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, *Arch Neurol*, 27:153-158; Inaba, Y., et al., 1999, *Cell Immunol*, 198:96-102を参照されたい。他のエビデンスは、自然発生するアンチトロンビンIIIが、内毒血症などの疾患

50

や他の敗血症関連状態において抗炎症効果を有することを示している。例えば、Wieder mann, C. J. & Romisch, J., 2002, Acta Med Austriaca, 29: 89-92を参照されたい。自然発生するトロンビン阻害剤は、おそらくin situにおいて合成され、CNS炎症において保護的な役割を有する。したがって、治療的なトロンビン阻害は、潜在的なMS治療として提案されている。例えば、Luo, W., et al., 2009, In: Thrombin, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Eds. Springer New York: 2009; pp 133-159を参照されたい。

【0127】

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

【0128】

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

【0129】

本明細書で開示する方法に有用な化合物として、式(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IV)、(V)、(VI)又は(VII)について述べた化合物、並びに上記表A、表B、表C又は表Dに記載の化合物が挙げられる。

【0130】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、線溶系疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、線維性疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、疾患は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、敗血症である。いくつかの実施形態では、疾患は、炎症性関節炎である。いくつかの実施形態では、疾患は、糖尿病性黄斑浮腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、遺伝性血管浮腫である。いくつかの実施形態では、疾患は、糖尿病性網膜症である。いくつかの実施形態では、疾患は、加齢関連黄斑変性症である。いくつかの実施形態では、疾患は、これに限定するものではないが、アトピー性皮膚炎、乾癬及びネザートン症候群など稀な皮膚疾患など、様々な皮膚疾患である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、疾患は、疼痛である。

【0131】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、限局型小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は、神経膠腫である。いくつか

の実施形態では、癌は、悪性乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は、微小転移巣である。いくつかの実施形態では、微小転移巣は、血液又は肝臓の微小転移巣である。いくつかの実施形態では、癌は、肺転移である。いくつかの実施形態では、癌は、前立腺癌である。

【0132】

別の態様では、対象において、疾患又は障害の予防方法を提供する。その方法は、本明細書で開示するような式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) 又は (V I I) のいずれかの化合物、本明細書の表 A、表 B、表 C 若しくは表 D のいずれかに記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物若しくはプロドラッグ又はその医薬組成物を、その必要のある対象に、疾患又は障害の治療に有効な量で投与することを含む。

V. アッセイ

【0133】

例えば、トロンビン、KLKB1 及び KLK1 など、様々なタンパク質のプロテアーゼ活性などの生物活性を阻害するために、当該技術分野において公知の及び本明細書に記載される様々な方法によって、本明細書に記載の化合物を分析することができる。

【0134】

本明細書で報告される KLKB1 カリクレイン活性 (例えば、表 B、表 C 及び表 D) は、以下のようにして得た。ヒト KLKB1 タンパク質は、Enzyme Research Labs から入手した。発色基質 S-2302 は、Diapharma から入手した。KLKB1 の分析は、0.05M Tris (pH 7.4) / 0.01M NaCl / 0.2% w/v PEG-8000 バッファ中で行った。使用酵素の最終濃度は、3 nM KLKB1 とした。KLKB1 に対する S-2302 の使用基質の最終濃度は、250 μ M とした。すべてのアッセイは、室温 (RT) で 96-ウェルマイクロタイタープレートにより行った。酵素及び阻害剤は、10 分間プレインキュベートし、次いで、基質を添加し、SpectraMax Plus Spectrophotometer (Molecular Devices) にて、405 nm で読み取りを行った。阻害剤 IC50 値は、当技術分野において既知の通り、バッファ中、10 ポイント、3 倍希釈系列として、試験化合物を添加することによって測定した。プレートは、基質添加後、10 分で読み取りを行った。IC50 値は、当技術分野において既知の通り、化合物濃度に対する阻害率 (%) をプロットすること、及びそのデータを 4 つの拘束パラメータの S 字形曲線に対してフィッティングすることによって、算出した。

【0135】

本明細書で報告される KLK1 カリクレイン活性 (例えば、表 B 及び表 C) は、以下のようにして得た。組換え型ヒト組織カリクレイン (KLK1) は、R&D Systems から入手した。Pro-Phe-Arg-AMC (I-1295) 基質は、Bachem から入手した。KLK1 酵素は、0.05M トリス (pH 7.5) / 0.15M NaCl / 0.01M CaCl₂ バッファ中で 0.1 μ g/ml サーモリシンと混合した 0.5 mg/ml KLK1 を 1 時間、37°C でインキュベートすることによって活性化させる。次に、等量の 20 mM 1, 10 フェナントロリン水溶液を添加して、サーモリシンを失活させる。次に、被験物質と共に活性化 KLK1 溶液を、最終濃度 5 nM になるまで、CHES バッファ (0.05M CHES, 0.15M NaCl, 0.01M CaCl₂, pH 10) に添加して、10 分間インキュベートする。次に、基質を、2.75 μ M の濃度で添加する。基質の活性化は、励起波長 360 nm 及び発光波長 480 nm にプログラムした多機能プレートリーダー Synergy H1 (BioTek) を用いて、基質添加 10 分後に読み取る。阻害剤応答性は、当技術分野において既知の通り、10 ポイント、3 倍希釈系列として、試験化合物を添加することによって構築した。IC50 値は、当技術分野において既知の通り、化合物濃度に対する阻害率 (%) をプロットすること、及びそのデータを 4 つの拘束パラメータの S 字形曲線に対してフィッティングすることによって、算出した。

【0136】

本明細書で報告されるトロンビン活性（例えば、表A）は、以下のとおり取得した。ヒトトロンビンは、Haematologic Technologies Inc. より入手した。発色基質S-2238は、DiaPharmaから入手した。トロンビンの分析は、0.05M Tris (pH7.4)、0.015M NaCl及び0.01% PEG-8000バッファ中で行った。使用酵素の最終濃度は、3nMトロンビンであった。トロンビンに対するS-2238の使用基質の最終濃度は、125μMであった。すべてのアッセイは、室温（RT）で96-ウェルマイクロタイタープレートにより行った。酵素及び阻害剤は、10分間プレインキュベートし、次いで、基質を添加し、SpectraMax Plus Spectrophotometer (Molecular Devices) にて、405nmで読み取りを行った。阻害剤IC50値は、当技術分野において既知の通り、バッファ中、10ポイント、3倍希釈系列として、試験化合物を添加することによって測定した。プレートは、基質添加後、10分で読み取りを行った。IC50値は、当技術分野において既知の通り、化合物濃度に対する阻害率(%)をプロットすること、及びそのデータを4つの拘束パラメータのS字形曲線に対してフィッティングすることによって、算出した。

vi. 医薬組成物

【0137】

別の態様において、本明細書に開示の化合物を含む医薬組成物及び薬学的に許容可能な賦形剤が提供される。その化合物は、本明細書で開示するような式(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IV)、(V)、(VI)又は(VII)のいずれかの化合物、本明細書の表A、表B、表C若しくは表Dに記載するような化合物、薬学的に許容されるその塩、エステル、溶媒和物若しくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書の表A、表B、表C若しくは表Dに記載されている。

【0138】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に記載の化合物で見られる特定の置換基に依存して、比較的毒性のない酸又は塩基により調製された活性物質の塩を含むことを意味する。本明細書に開示の化合物が比較的酸性である官能基を含むとき、純溶媒又は好適な不活性溶媒のいずれかにおいて、このような化合物の中和形態と十分な量の所望の塩基とを接触させることによって、塩基添加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な塩基添加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩又はマグネシウム塩又は類似の塩が挙げられる。本明細書に開示の化合物が比較的塩基性である官能基を含むとき、純溶媒又は好適な不活性溶媒のいずれかにおいて、このような化合物の中和形態と十分な量の所望の酸とを接触させることによって、酸添加塩を得ることができる。薬学的に許容可能な酸付加塩の例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸又は亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、並びに、比較的毒性のない、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギネートなどのアミノ酸の塩、グルクロン酸又はガラクトン酸など有機酸の塩が挙げられる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本明細書に開示のある特定の化合物は、化合物が塩基添加塩又は酸添加塩のいずれかに変換され得る塩基性官能基及び酸性官能基をいずれも含有する。

【0139】

本明細書に開示の化合物は、薬学的に許容可能な酸と共に、塩として存在し得る。したがって、本明細書で検討される化合物は、このような塩を含む。このような塩の例として

は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩又はラセミ混合物などその混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩並びにグルタミン酸など、アミノ酸を有する塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法により調製することができる。

【0140】

化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で塩と塩基又は酸を接触させ、親化合物を分離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度など、特定の物理的性質において、様々な塩形態とは異なる。

【0141】

また、塩基性基又は酸性基が構造中に存在する上記化合物の薬学的に許容可能な塩は、本明細書で意図される化合物の範囲内に含まれる。-NH₂SO₃H、-COOH及び-P(O)(OH)₂などの酸性置換基が存在するとき、剤形として使用するために、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などが形成され得る。アミノラジカル又は塩基性ヘテロアリールラジカルなどの塩基性基、若しくはピリジル塩及び塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、マレイン酸、パルモ酸塩（palmoate）、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの酸性塩は、剤形として使用できる。

【0142】

また、R-COOHが存在する実施形態においては、メチル、エチル、tert-ブチル、ピバロイルオキシメチルなど、薬学的に許容可能なエステル及び溶解度特性又は加水分解特性を変更することを目的とした、当該技術分野において周知のこれらのエステルを徐放性プロドラッグ製剤として使用することができる。

A. 製剤

【0143】

本明細書に開示の化合物は、広範な種類の点眼、経口、非経口及び局所剤形にして調製及び投与し得る。本明細書に記載の化合物は、点眼によって投与することができる。また、本明細書に記載の化合物は、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内、硝子体内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内に）投与することができる。このように、本明細書に記載の化合物は、硝子体内投与も可能である。本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内投与も可能である。加えて、本明細書で開示する化合物は、経皮投与も可能である。また、本細書で開示する化合物の投与に、複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口、眼内）を使用してよいことも想定される。

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、眼内投与用に液体医薬組成物中で調製され得る。眼内投与用組成物は、薬学的に洗練され、かつ、簡便な製剤を作製するために、緩衝剤、可溶化剤、着色剤、増粘剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。

【0145】

いくつかの実施形態では、眼内投与用組成物は、微生物汚染に対して保護するために、これに限定するものではないが、例えば、塩化ベンザルコジウム（benzalkonium）及び／又はEDTAなどの防腐剤を含有してもよい。他の考え得る防腐剤としては、これらに限定されないが、ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン及びクロロブタノールが挙げられる。好ましくは、防腐剤又は防腐剤を組み合わせたものは、構成成分の酸化に対する保護に加えて、微生物学的保護を施すために使用される。

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、錠剤、水性若しくは油性の懸濁剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤として経口投与することができる。経口投与用組成物は、薬学的に洗練され、かつ、味の良い製剤を作製するために、甘味剤、香料添加剤、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含むことができる。したがって、薬学的に許容される担

10

20

30

40

50

体又は賦形剤と、本明細書で開示する 1 種以上の化合物とを含む医薬組成物も提供される。

【0147】

いくつかの実施形態では、錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤との混合体中に作用成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、(1) 炭酸カルシウム、乳糖、リン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、(2) コーンスターチ、アルギン酸などの顆粒剤及び崩壊剤；(3) デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；及び(4) ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの平滑剤であってもよい。これらの錠剤は、消化管での崩壊及び吸収を遅延させ、これによって、長期にわたり、持続する作用を提供するために、既知の技術によってコーティングしていても、コーティングしていなくてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料 (time delay material) を使用することができる。

10

【0148】

本明細書で開示する化合物からの医薬組成物の調製では、薬学的に許容される担体は、固体又は液体のどちらでもよい。固体形態製剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料として機能する、1 種以上の物質でよい。

【0149】

化合物又は薬学的に許容可能なプロドラッグ、代謝物、類似体、誘導体、溶媒和物又は塩を含まない形態での本明細書に開示の化合物は、*in vivo* で適用するために、非経口注入投与又は段階的に時間をかけて灌流させることによって、投与し得る。静脈内投与、腹膜内投与、筋肉内投与、皮下投与、腔内、又は経皮的投与が可能である。*In vitro* 試験では、化合物を、生物学的に許容される適切なバッファに添加するか、又は溶解させて、細胞又は組織に添加することができる。

20

【0150】

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

【0151】

散剤及び錠剤は、5%～70%の活性化合物を含有することが好ましい。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂などである。用語「調製物」は、活性成分が、担体によって、他の担体と一緒に又は他の担体なしで囲まれている、すなわち担体と関連しているカプセル剤を提供する、担体としてのカプセル化材料を用いた、活性化合物の製剤を包含することを意図するものである。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤も含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びロゼンジ剤は、経口投与に好適な固体剤形として使用することができる。

30

【0152】

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

40

【0153】

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

【0154】

非経口適用が求められ又は所望されるとき、本明細書で開示する化合物に特に好適な添加物は、注射用滅菌溶液剤、好ましくは油性又は水性の液剤、並びに、懸濁剤、乳剤又は

50

坐剤などの埋込剤である。特に、非経口投与用担体として、デキストロース水溶液、食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ラッカセイ油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマーなどが挙げられる。アンプル剤は、好都合な単位剤形である。本明細書で開示する化合物は、リポソームに組み込むこともでき又は経皮ポンプ又はパッチによって投与することもできる。本明細書で開示する医薬組成物及び方法において使用に好適な医薬混加物としては、例えば、PHARMACEUTICAL SCIENCES (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及び国際特許第96/05309号に記載のものが挙げられ、これら文献両方の教示を参照により本明細書に援用する。

【0155】

10

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

【0156】

20

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

【0157】

使用の少し前に経口投与用の液体形態調製物に変換することを意図している、固体形態調製物も含まれる。こうした液体形態として、液剤、懸濁剤、及び乳剤が挙げられる。こうした調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有してよい。

30

【0158】

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

【0159】

単位用量調製物中の活性成分の量は、その特定の用途及び活性成分の効力に応じて、0.1mg～10000mg、より典型的な場合では1.0mg～1000mg、最も典型的な場合では10mg～500mgと変動又は調整し得る。組成物は、所望であれば、適合性のある他の治療薬も含有してよい。

40

【0160】

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

【0161】

単純な水溶液より粘性が高い場合には、製剤を処方する際の変動性を低下させ、製剤の

50

懸濁液若しくは乳濁液の成分の物理的な分離を減らし、かつ／又は別な形で製剤を改良するのに望ましい場合がある。そのような粘性強化剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに前述のものの組合せが挙げられる。このような薬類は通常、約 0.01 重量%～約 2 重量%の間のレベルで用いる。

【0162】

本明細書で開示する組成物は、徐放性及び／又は快適さを提供するための成分を更に含んでもよい。そのような成分としては、高分子量のアニオン性粘膜模倣ポリマー、ゲル化多糖、及び微粉化された薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第 4,911,920 号、第 5,403,841 号、第 5,212,162 号、及び第 4,861,760 号でより詳細に論述されている。これらの特許の内容全体は、あらゆる目的のために、それら全体が、本明細書に参照として援用される。

【0163】

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

【0164】

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

【0165】

ある特定の疾患及び障害を寛解させるのに有用な種々の医薬組成物が提供される。一実施形態による医薬組成物は、遊離化合物又は薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導體、溶媒和物若しくは塩の形態の、明細書で開示する化合物を、単独又は対象への投与に適する他の医薬と一緒にいずれかで、担体、添加剤、及び添加物若しくは補助剤を使用して製剤化することにより調製される。頻繁に使用される担体又は補助剤として、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及び他の糖、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、デンプン、ビタミン、セルロース及びその誘導體、動物性及び植物性の油、ポリエチレングリコール、並びに、例えば、滅菌水、アルコール、グリセロール、及び多価アルコールなどの溶媒が挙げられる。静脈内媒体としては、体液及び栄養素補液が挙げられる。

【0166】

防腐剤としては、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、及び不活性ガスが挙げられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) 及び The National Formulary XIV., 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975) に記載されているように、薬学的に許容される他の担体として、水溶液；塩、防腐剤、緩衝剤などの非毒性賦形剤が

挙げられ、これら文献の内容は、参照により本明細書に援用される。医薬組成物の種々の成分のpH及び正確な濃度は、当業界のルーチン技術に従って調整される。例えば、Goodman and Gilman (eds.), 1990, The PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7th ed.)を参照されたい。

【0167】

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

10

【0168】

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

【0169】

本明細書で考えられる医薬組成物は、治療有効用量で局所的又は全身的に投与することができる。この使用に有効な量は、当然、疾患又は障害の重症度並びに対象の体重及び全身状態に依存して決まる。通常、in vitroで使用する投与量は、医薬組成物のin situ投与に有用な量の指標として役立つことがあり、また動物モデルを使用して、特定の障害の治療に有効な投与量を決定することもできる。

20

【0170】

例えば、Langer, 1990, Science, 249:1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990, Id., に、様々な考察が記載されており、これら文献をそれぞれ、すべての目的で参照により本明細書に援用する。活性医薬品の経口投与量は、経口投与量を適切な換算係数で乗じることにより、対応する経口投与量に変換することができる。一般適用例については、経口投与量(mg/mL)×1.8=対応する経口投与量(単位ミリグラム「mg」)である。腫瘍学適用例については、mg単位の経口投与量(mg/mL)×1.6=対応する経口投与量(単位mg)である。平均的な成人は、体重が約70kgである。例えば、Miller-Kane, 1992, ENCYCLOPEDIA&DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING&ALLIED HEALTH, 5th Ed., (W. B. Saunders Co.), pp. 1708及び1651を参照されたい。

30

【0171】

本明細書で開示する化合物を投与することができることによる経口的使用方法は、例えば、活性成分が不活性固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル、又は、活性成分が、Tween-20含有PEG400などの共溶媒混合物と混合されている軟ゼラチンカプセルである。本明細書で開示する化合物は、注射可能な滅菌水溶液又は滅菌油性溶液若しくは滅菌水性懸濁液又は滅菌油性懸濁液の形態で投与することもできる。化合物は、静脈内に、又は、例えば、3～12時間毎に投与される0.1µg～20mg/kgの経口用量として、一般に投与することができる。

40

【0172】

経口的使用用製剤は、活性成分が、不活性固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルの形態であってもよい。製剤は、活性成分が、水又はラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒質と混合されている軟ゼラチンカプセルの形態であってもよい。

【0173】

水性懸濁液は通常、水性懸濁液の製造に適する賦形剤が混加された活性材料を含有する。そのような添加剤は、(1)懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム、(2)分散剤又は湿潤剤でよ

50

く、分散剤又は湿潤剤は、(a) レシチンなどの自然発生ホスファチド、(b) アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、(c) エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、(d) エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は、(e) エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでよい。

【0174】

医薬組成物は、注射可能な滅菌水性懸濁液又は滅菌油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記の好適な分散剤又は湿潤剤、及び懸濁化剤を使用し、周知の方法に従って製剤化することができる。また、滅菌注射剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用の溶液又は懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール含有溶液であってもよい。使用し得る媒体及び溶媒の許容可能なものの中には、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、溶媒又は懸濁媒体として、滅菌不揮発性油が従来的に用いられている。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドなど、任意の無刺激不揮発性油が使用できる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製において使用することができる。

【0175】

また、本明細書に開示の化合物は、眼に局所的に適用され、好ましくは点眼剤の形態で、眼科用組成物の形態で投与してもよい。本明細書に開示の化合物は、硝子体内投与の形態で投与されてもよい。

【0176】

本明細書で開示する化合物は、薬物を直腸投与するための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本明細書により提供された化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸で溶融して活性成分を放出する好適な非刺激性の賦形剤を混合することにより調製することができる。こうした材料として、カカオ脂及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【0177】

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

【0178】

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

【0179】

加えて、本明細書で開示する化合物のいくつかは、水又は一般的な有機溶媒により溶媒和物を作製することもできる。そのような溶媒和物は、本明細書で考えられる方法の範囲に含まれる。

B. 有効投与量

【0180】

本明細書で提供する医薬組成物として、活性成分が、治療有効量、すなわち、その意図される目的を実現するのに有効な量で含まれている組成物が挙げられる。特定の適用例に有効な実際の量は、特に、治療対象となる状態に応じて決まる。

【0181】

化合物の投与量及び投与頻度（単回投与量又は複数回投与量）は、投与経路；レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、体容積指数、及び食生活；治療する疾患（例えば、トロンビン、KLK1及び／又はKLKB1の阻害に応答を示す疾患）の性質及び症状の程度；他の疾患又は他の健康関連問題の存在；併用治療の種類；並びに任意の疾患又は治療レジメンによる合併症など、様々な因子に応じて異なり得る。他の治療レジメ

10

20

30

40

50

ン又は治療薬を、本明細書で開示する方法及び化合物と共に使用することもできる。

【0182】

本明細書に記載のいずれの化合物についても、治療有効量は、当業界で公知の様々な技術、例えば、酵素（トロンビン、KLK1又はKLKB1）阻害の生化学的特徴付け、細胞培養アッセイなどから、最初に決定することができる。目標濃度は、例えば、記載する方法を使用して測定すると、トロンビン酵素活性を低下させ得る活性化合物（複数可）の濃度となる。

【0183】

ヒトにおいて使用する治療有効量は、動物モデルから求めることもできる。例えば、動物において有効であることがわかっている濃度が実現されると、ヒトへの用量を配合することができ、ヒトにおける投与量は、酵素阻害をモニターし、上述のように投与量を増加又は減少させることにより、調整することができる。

【0184】

投与量は、患者の要件及び用いる化合物に応じて変更することができる。患者への投与量は、本明細書で開示する方法においては、患者においてゆっくり時間をかけて有益な治療反応をもたらすのに十分なものとするべきである。また、用量の規模は、いずれかの有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定される。一般に、治療は、化合物の適量より少ない、少なめの投与量で開始する。その後、その状況下での最適な効果が得られるまで、投与量を少しずつ増やす。本明細書で開示する方法のいくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.001%～10%w/vである。いくつかの実施形態では、投与量範囲は、0.1%～5%w/vである。

【0185】

投与量及び投与間隔は、投与される化合物のレベルが、治療対象の特定の臨床適応症に有効になるように、個々に調整することができる。これにより、個々の疾患状態の重症度に相応の治療レジメンが提示される。

【0186】

本明細書に提示する教示を用いて、実質的に毒性を引き起こすことがなく、かつ、更に、特定の患者によって示される臨床症状の処置に全体的に有効である、有効な予防的処置レジメン又は治療的処置レジメンを計画することができる。このような計画には、化合物の効力、相対的生物学的利用性、患者の体重、副作用の有無及び重症度、好ましい投与方法、選択した薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮して、活性化合物を慎重に選択することを含むものとする。

【0187】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の方法で使用される本明細書に開示の化合物の投薬レベルは、例えば、約0.1mg～約1mg、約1mg～約10mg、約0.5mg～約20mg/kg・体重程度であり、平均的成人体重は、70kgであり、好ましい用量範囲は、約0.1mg～約20mg/kg体重/日である（約7.0mg～約1.4gm/患者/日）。単回用量形態を作製するために担体材料と組み合わせ得る本明細書に開示の化合物の量は、治療を受ける宿主及び具体的な投与様式によって異なるであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図する製剤では、全組成物の約5～95パーセントであり得る適切なかつ簡便な量の担体材料と共に本明細書に開示の化合物を約5µg～1g含んでもよい。投薬単位形態には、一般に、本明細書に開示の化合物を約0.1mg～500mg含む。

【0188】

しかし、任意の特定の患者の特定の用量は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、健全性、性別、食事、投与時期、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ及び治療を受ける特定の疾患の重症度などの様々な要因に依存すると理解されるであろう。

C. 毒性

【0189】

特定の化合物の毒性と治療的効果との比率は、その治療指標であり、LD50（化合物

10

20

30

40

50

の致死用量の一群の50%が死亡する化合物の量)とED50(一群の50%において有効な化合物の量)との比率として表現することができる。治療指標の高い化合物が好ましい。In vitroアッセイ、細胞培養アッセイ及び/又は動物試験から得られる治療指標データは、ヒトに使用する投与量の範囲を公式化する際に使用され得る。好ましくは、こうした化合物の用量は、毒性をほとんど含まない又はまったく含まないED50などの血漿濃度の範囲内である。この用量は、使用する投与形態及び用いる投与経路に応じてこの範囲内で変動してもよい。例えば、Finglet al., THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p. 1, 1975を参照されたい。正確な配合、投与経路及び用量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して各医師が選択できる。In vitro製剤では、正確な配合及び用量は、患者の状態及び化合物が使用される特定の方法を考慮して各医師が選択できる。

10

VII. 実施例

【0190】

以下の実施例は、本発明の特定の実施例を示すことを意味するものであり、本発明の範囲を制限するものではない。本明細書で使用される略称は、特に指示がない限り、当該技術分野での従来の意味を有する。特定の略称としては、以下のとおりである：Å = オングストローム；Ac2O = 無水酢酸；AcOH = 酢酸；aq = 水性；Bt = ベンゾトリアゾール；BOC = N-tert-ブトキシカルボニル；br = ブロード；t-BuOH = tert-ブタノール；°C = セルシウス度；d = 二重項；DABCO = 1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン；DCE = 1, 2-ジクロロエタン；DCM = ジクロロメタン；dd = 二重項-二重項；DIEA = ジエチルイソプロピルアミン；DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン；DMF = N, N-ジメチルホルムアミド；DMSO = ジメチルスルホキシド；δ = 化学シフト(特に指示がない限り、単位：ppm)；EDCI = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；eq = 当量；Et2O = ジエチルエーテル；Et3N = トリエチルアミン；EtOAc = 酢酸エチル；EtOH = エタノール；g = グラム；h(又はhr) = 時間；HOBt = ヒドロキシベンゾトリアゾール；HPLC = 高速液体クロマトグラフィー；Hz = ヘルツ；IC50 = 50%阻害時の阻害濃度；J = 結合定数(特に指示がない限り、単位はHz)；LC = 液体クロマトグラフィー；LHMDs = リチウムヘキサメチルジシラジド；m = 多重項；M = モル；[M+H]⁺ = 質量スペクトル親ピークプラスH⁺；MS = 質量スペクトル；ms = 分子ふるい；MP = 融点；Me2NH = ジメチルアミノ；MeOH = メタノール；mg = ミリグラム；mL = ミリリットル；mM = ミリモル濃度；mmol = ミリモル濃度；min = 分；μL = マイクロリットル；μM = マイクロモル濃度；ng = ナノグラム；nM = ナノモル濃度；NMR = 核磁気共鳴；ppm = 百万分率；q = 四重項；Rf = 保持係数；RT = 室温；s = 一重項；t = 三重項；TFA = トリフルオロ酢酸；THF = テトラヒドロフラン；TLC = 薄層クロマトグラフィー。

20

30

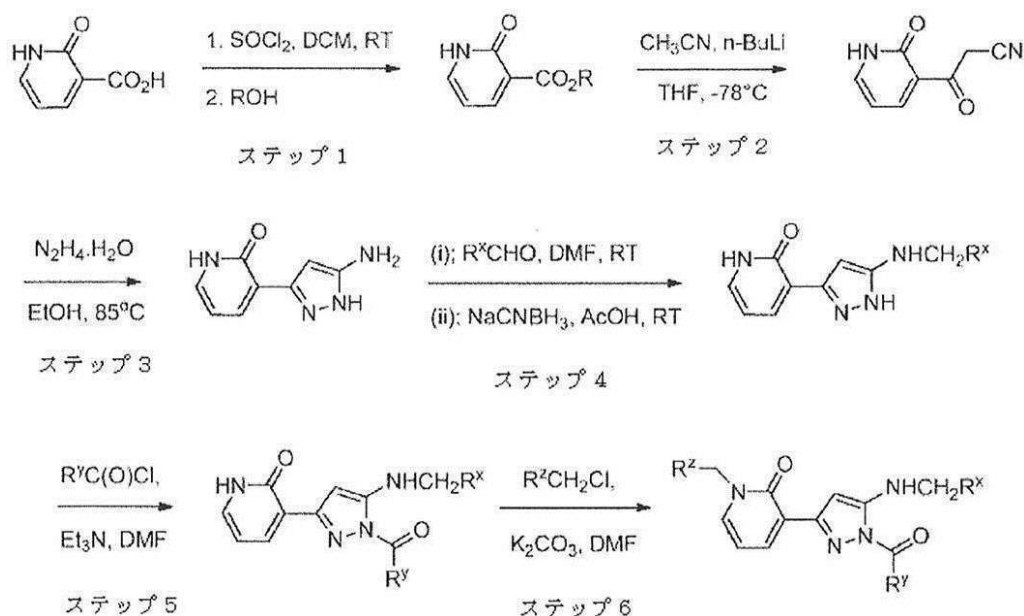
【0191】

一般スキームI。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキームIに開示し、式中、用語「Rx」、「Ry」、...及び「Rz」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

40

一般スキームI。

【化 1 6】



10

実施例 1－中間体 1 の調製

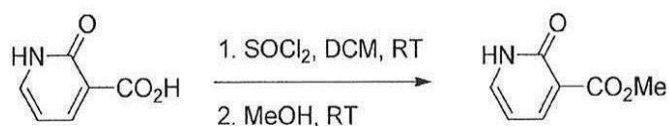
【0 1 9 2】

中間体 1 の合成は、以下の基本手順 1 に従って行った。

20

基本手順 1

【化 1 7】



【0 1 9 3】

塩化チオニル (133.6 mL, 1.798 モル, 5.0 eq) を 2-ヒドロキシニコチン酸 (50.0 g, 0.359 モル, 1.0 eq) / ジクロロメタン (500 mL) 溶液に 0℃ 滴加した。30 分後、テトラヒドロフラン (500 mL) を添加し、反応生成物を周囲温度にて、14～15 時間攪拌した。反応混合物は、0℃ に冷却し、メタノール (150 mL) を滴加し、混合物を室温で更に 30 分間攪拌した。反応混合物は、減圧下にて濃縮し、固体を得た。次に、その固体を含水重炭酸ナトリウム (pH 7～8) で中和し、再び濃縮して固体生成物を得た。固体は、メタノール中に溶解させて、濾過し、濾液を濃縮して所望の生成物 45.0 g, (収率; 81.8%) を得た。m/z 153.99 [M+H] + 1 H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.051–0.74 (1 H, q), 7.661–7.682 (1 H, q), 6.259–6.292 (1 H, m), 3.734 (3 H, s) ppm。

30

実施例 2－中間体 2 の調製

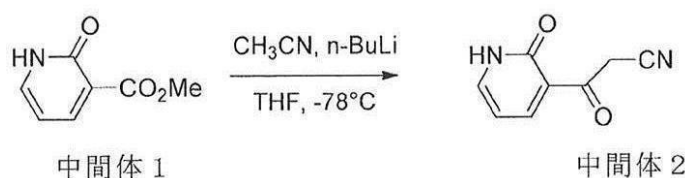
【0 1 9 4】

中間体 2 の合成は、以下の基本手順 2 に従って行った。

40

基本手順 2

【化 1 8】



【0 1 9 5】

60 分間にわたり、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M; 62.68 mL, 0.156

50

モル, 1.2 eq) を冷却 (-78°C) したアセトニトリル (8.18 mL, 0.156 モル, 1.2 eq) / テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に滴加した。添加後、反応物を更に 60 分間攪拌し、次いで、その反応物にメチル 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート (中間体 1, 20.0 g, 130 mmol, 1.0 eq) を少量ずつ添加して、反応混合物とし、 -78°C を 3 時間維持した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで洗浄した。水層を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物は、メタノール中に懸濁させて、室温にて 30 分間攪拌した。固体は、吸引濾過し、高真空上で乾燥させ、中間体 2 (11.5 g, 54%) を得た。

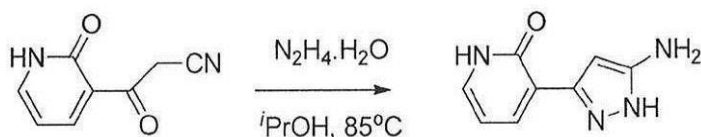
実施例 3-化合物 1 の調製

【0196】

化合物 1 の合成は、以下の基本手順 3 に従って行った。

基本手順 3

【化 19】



中間体 2

化合物 1

【0197】

ヒドラジン-水和物 (7.40 mL, 0.148 モル, 1.2 eq) を中間体 2 (20.0 g, 0.123 モル, 1.0 eq) / イソプロパノール (600 mL) / 酢酸 (22.2 mL) 溶液に滴加し、反応物を 4~5 時間、 85°C で加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得て、天然シリカゲル (60~120 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製し、勾配として、ジクロロメタン中で 10~25% メタノールで溶出し、所望生成物である化合物 1 を得た。13.25 g (収率-61%)。m/z 177.06 [M+H]⁺ + 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.831 (1H, s), 7.857-7.879 (1H, q), 7.383-7.403 (1H, q), 6.303-6.336 (1H, m), 6.048 (1H, s) 4.633 (2H, s) ppm。

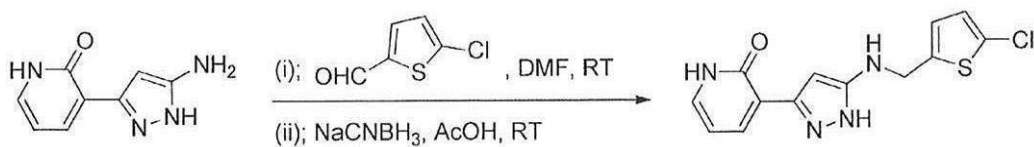
実施例 4-化合物 2 の調製

【0198】

化合物 2 の合成は、以下の基本手順 4 に従って行った。

基本手順 4

【化 20】



化合物 1

化合物 2

【0199】

化合物 1 / ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、 $10\sim15^{\circ}\text{C}$ で、酢酸 (11.2 mL) を滴加し、次いで、5-クロロチオフェン-2-カルバルデヒド (9.15 g, 0.0624 モル, 1.1 eq) を少量ずつ添加した。反応物は、室温にて 30~45 分攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (5.35 g, 0.0851 モル, 1.5 eq) は、45 分にわたって少量ずつ添加し、反応物を 2 時間攪拌した。反応完了後、混合物は、攪拌しながら氷水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、天然シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物は、移動相としてジクロロメタン中で 10~12% メタノールで溶出し、所望の純生成物、化合物 2 (7.3 g, 収率: 42.7%) を得た。

、0.5 eq) を添加した。反応混合物は、室温で30分間攪拌し、次いで、混合物2 (0.770 g, 0.00251 moles, 1.0 eq) を添加した。混和物は、室温にて、14時間の時点で、攪拌した。LC-MSによって反応が完了に到達したことを確認した後、混合物は、攪拌しながら氷水に流し込んだ。混合物は、酢酸エチルで抽出した。有機相は、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて濃縮し、天然シリカゲル(60~120メッシュ)カラムクロマトグラフィーで精製し、勾配としてn-ヘキサン中で15~25%酢酸エチルで溶出し、所望の純粋化合物4 (0.45 g, 収率: 45%) を得る。 m/z [M+H]⁺ 401.84 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.923 (1H, s), 9.024-9.029 (1H, q), 8.274-8.297 (1H, q), 7.888-7.893 (1H, d), 7.833-7.884 (1H, q), 7.500-7.512 (1H, d), 7.085-7.091 (1H, q), 6.965-6.990 (2H, q), 6.313-6.347 (2H, t), 5.771 (1H, s), 4.445-4.560 (1H, d) ppm.

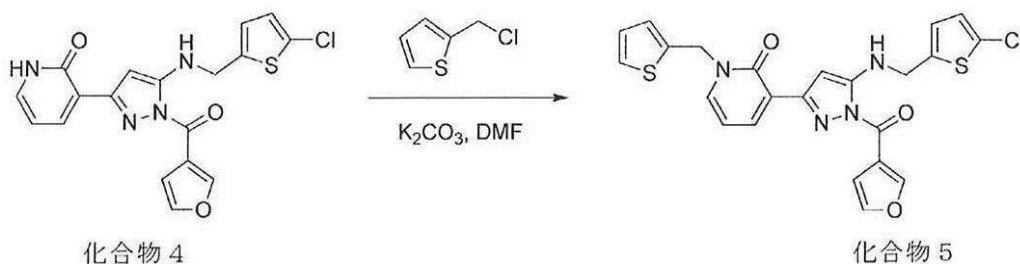
実施例7-化合物5の調製

【0204】

化合物5の合成は、以下の基本手順7に従って行った。

基本手順7

【化23】



【0205】

無水炭酸カリウム (0.129 g, 0.937 mmol, 2.5 eq) を化合物4 (0.150 g, 0.375 mmol, 1.0 eq) / DMF (5.0 mL) 溶液に添加し、室温で、30分間攪拌した。2-(クロロメチル)チオフェン (0.059 g, 0.45 mmol, 1.2 eq) を、反応混合物に添加し、その反応物を更に2~3時間室温で攪拌した。混合物は、TLC及びLCMSにより監視した。反応完了後、反応混合物は、攪拌しながら氷水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機相は、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて濃縮し、天然シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物は、勾配としてn-ヘキサン中で1~5%酢酸エチルで溶出し、化合物5 (0.036 g, 収率-19.3%) m/z [M+H]⁺ 497.23を得た。1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.020 (1H, s), 8.274-8.297 (1H, dd), 7.960-7.981 (1H, dd), 7.885-7.893 (1H, t), 7.833-7.864 (1H, t), 7.519-7.539 (1H, dd), 7.430-7.434 (1H, d), 7.117-7.133 (1H, dd), 7.087-7.091 (1H, d), 6.975-6.987 (1H, t), 6.380-6.427 (1H, t), 6.435 (1H, s), 5.189 (2H, s), 4.550-4.565 (2H, d) ppm.

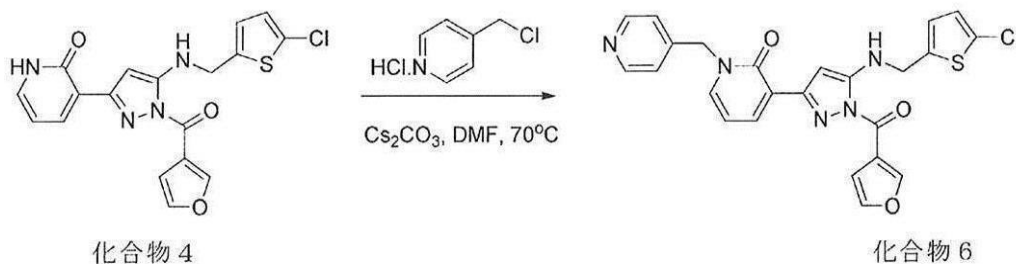
実施例8-化合物6の調製

【0206】

化合物6の合成は、以下の基本手順8に従って行った。

基本手順8

【化 2 4】



【0207】

10

化合物 4 (0.150 g, 0.375 mmol, 1.0 eq) / DMF (5.0 mL) 溶液へ炭酸セシウム (0.304 g, 0.937 mmol, 2.5 eq) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、続いて 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (0.073 g, 0.45 mmol, 1.2 eq) を添加した。反応物は、70 °C で 3 ~ 4 時間攪拌した。反応物は、TLC 及び LCMS により監視した。反応完了後、混合物は、攪拌しながら氷水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。有機相は硫酸ナトリウム上で乾燥、濾過し、さらに減圧下にて濃縮した。粗生成物は、天然シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、勾配として n-ヘキサン中で 40 ~ 55 % 酢酸エチルで溶出し、化合物 6 (0.032 g, 収率: 17.4 %) m/z [M+H]⁺ 491.95 を得る。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.030 (1H, s), 8.541–8.526 (2H, d), 8.379–8.356 (1H, dd), 8.020–7.999 (1H, dd), 7.893–7.836 (2H, m), 7.210–7.195 (2H, d), 7.093–7.089 (1H, d), 6.968–6.948 (2H, t), 6.498–6.463 (1H, t), 6.294 (1H, s), 5.255 (2H, s), 4.542–4.526 (2H, d) ppm。

20

実施例 9-中間体 3 の調製

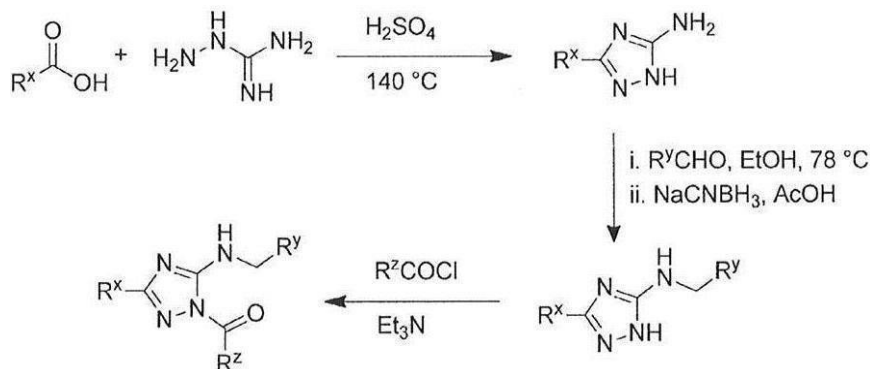
【0208】

一般スキーム II。本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキーム II に開示し、式中、用語「R_x」、「R_y」及び「R_z」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明らかな他の基である。

30

一般スキーム II。

【化 2 5】

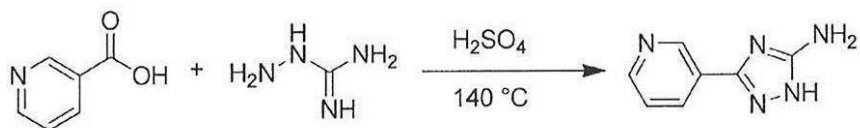


40

【0209】

中間体 3 の合成は、以下の基本手順 9 に従って行った。
基本手順 9

【化 26】



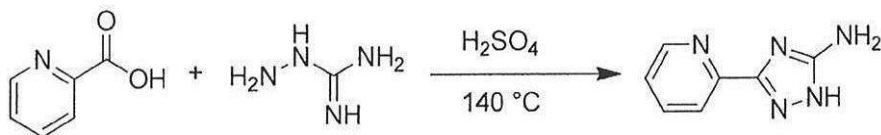
中間体 3

【0210】

ニコチン酸（9.9 g, 80.9 mmol）水溶液（30 mL）を、事前に攪拌した硫酸アミノグアニジン（10 g, 73.5 mmol）／濃縮H₂SO₄（8.8 mL, 162 mmol）混合物に少量ずつゆっくり添加し、反応混合物を72時間140 °Cで攪拌した。反応混合物は水（50 mL）で希釈し、飽和K₂CO₃水溶液（30 mL）で中和し、得られた固体を濾過した。残留物を水（2×30 mL）で洗浄し、Et₂O（2×30 mL）で洗浄し、真空中で乾燥させ、オフホワイト固体として、中間体3（4.6 g, 39%）を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42–7.52 (m, 1H), 6.19 (s, 2H); MS: 162 [M+H]⁺; MP: 234~236 °C; TLC: 20% MeOH/NH₃/CHCl₃; R_f: 0.40。

実施例 10 – 中間体 4 の調製

【化 27】



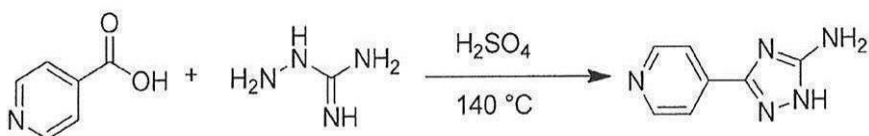
中間体 4

【0211】

基本手順 9 に従って、中間物 4（8.5 g, 46%）を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H), 7.37 (brs, 1H), 5.79 (brs, 2H); MS: 162 [M+H]⁺; MP: 218~220 °C; TLC: 20% MeOH/NH₃/CHCl₃; R_f: 0.40。

実施例 11 – 中間体 5 の調製

【化 28】



中間体 5

【0212】

基本手順 9 に従って、中間物 5（12 g, 67%）を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 12.35 (brs, 1H), 8.59 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.76–7.78 (m, 2H), 6.23 (s, 2H); MS: 162 [M+H]⁺; TLC: 20% MeOH/NH₃/CHCl₃; R_f: 0.40。

実施例 12 – 中間体 6 の調製

【0213】

中間体 6 の合成は、以下の基本手順 10 に従って行った。

基本手順 10

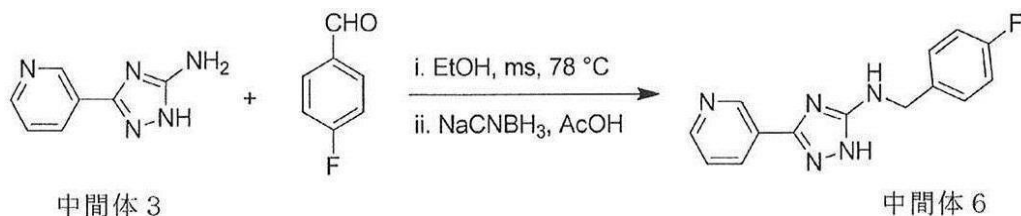
10

20

30

40

【化 29】



【0214】

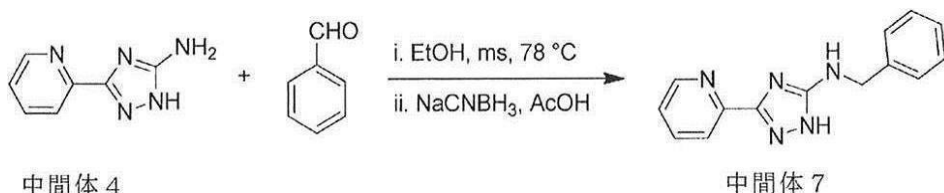
4-フルオロベンズアルデヒド (3.1 g, 24.8 mmol, 2 eq) 及び分子ふるい (4 Å 粉末) を中間体 3 (2 g, 12.4 mmol) / EtOH 溶液 (20 mL) に室温で添加し、8 時間還流させた。次いで、触媒量の AcOH、NaCNBH₃ (1.6 g、24.8 mmol、2 eq) を 0 °C で加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) パッドで濾過して無機材料を除去した。濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 20 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた化合物を、0 ~ 10 % の溶媒勾配の MeOH - CHCl₃ を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 6 (1.7 g、51 %) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.12-7.19 (m, 2H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS: 270 [M+H]⁺; MP: 185 ~ 186 °C; TLC: 10 % MeOH / CHCl₃: R_f: 0.25。

10

20

実施例 13 - 中間体 7 の調製

【化 30】



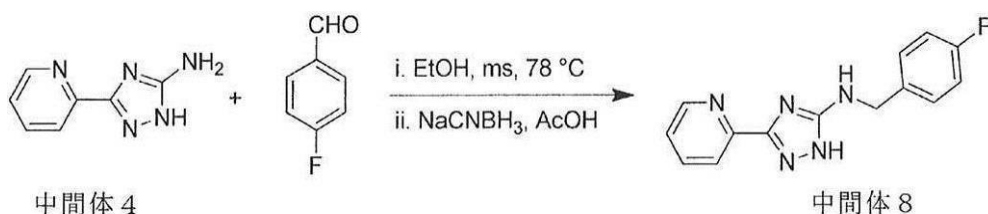
30

【0215】

基本手順 10 に従って、中間体 7 (2.8 g, 60 %) を得た。MS: 252 [M+H]⁺; MP: 226 - 228 °C; TLC: 10 % MeOH / CHCl₃: R_f: 0.30。

実施例 14 - 中間体 8 の調製

【化 31】



40

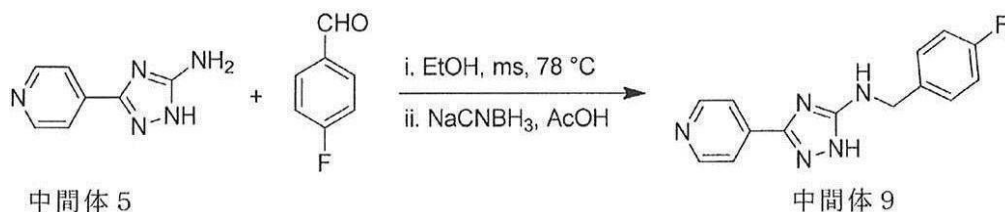
【0216】

基本手順 10 に従って、中間体 8 (1.6 g, 48 %) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 13.15 (brs, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.84 (brs, 1H), 4.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: 270 [M+H]⁺; MP: 219 - 220 °C; TLC: 10 % MeOH / CHCl₃: R_f: 0.25。

実施例 15 - 中間体 9 の調製

50

【化 3 2】



【0 2 1 7】

基本手順 10 に従って、中間体 9 (1.4 g, 42%) を得た。MS: 270 [M+H]⁺; TLC: 10% MeOH/CHCl₃: R_f: 0.25。

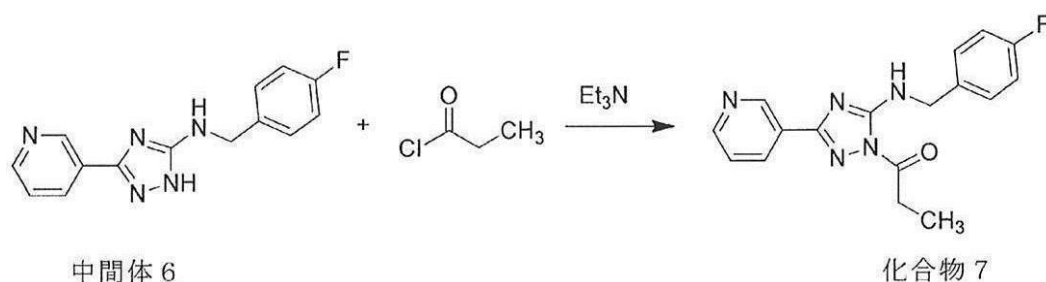
実施例 16 - 化合物 7 の調製

【0 2 1 8】

化合物 7 の合成は、以下の基本手順 11 に従って行った。

基本手順 11

【化 3 3】

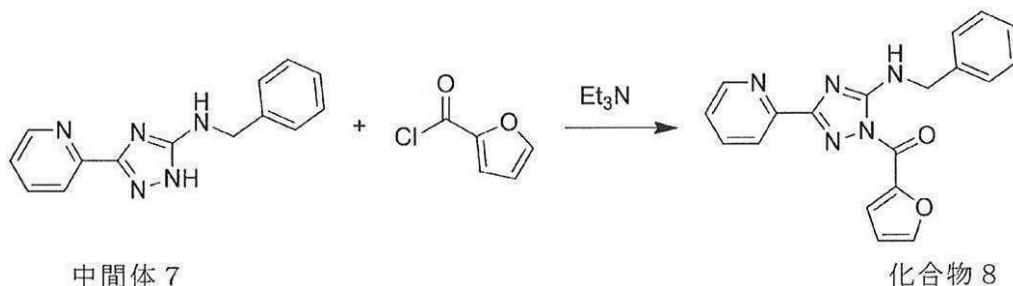


【0 2 1 9】

プロピオニルクロリド (39 μL, 0.44 mmol, 1.2 eq) を中間体 6 (100 mg, 0.37 mmol) / トリエチルアミン (3 mL) 溶液に室温で添加し、5 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0~30% の EtOAc - ヘキサン の勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100~200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 7 (40 mg, 33%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.28-8.34 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS: 326 [M+H]⁺; TLC: 50% EtOAc/ヘキサン: R_f: 0.60。

実施例 17 - 化合物 8 の調製

【化 3 4】



【0 2 2 0】

基本手順 11 に従って、化合物 8 (48 mg, 35%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8

10

20

30

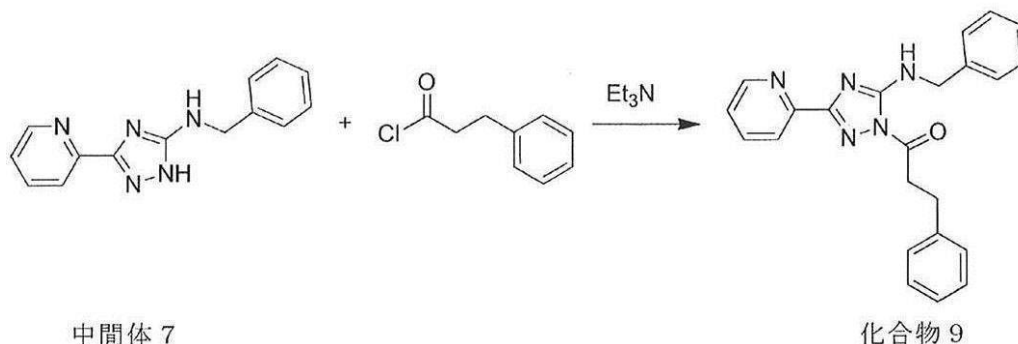
40

50

. 13-8.23 (m, 3H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.24-7.52 (m, 6H), 6.88-6.89 (m, 1H), 4.74 (d, $J=6.2$ Hz, 2H); MS: 346 $[M+H]^+$; MP: 143-145 °C; TLC: 50% EtOAc/ヘキサン: Rf: 0.60。

実施例 18-化合物 9 の調製

【化 35】



10

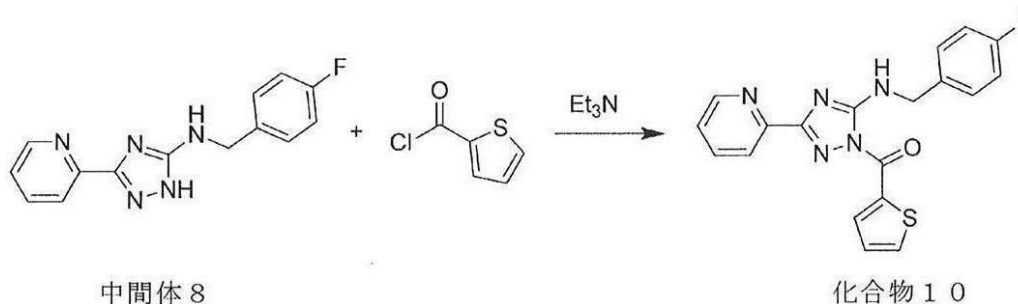
【0221】

基本手順 11 に従って、化合物 9 (25 mg, 16%) を得た。 ^1H NMR: (DMF- d_6) δ 8.65 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19-7.48 (m, 11H), 4.67 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H); MS: 384 $[M+H]^+$; MP: 118-120 °C; TLC: 50% EtOAc/ヘキサン: Rf: 0.40。

20

実施例 19-化合物 10 の調製

【化 36】



30

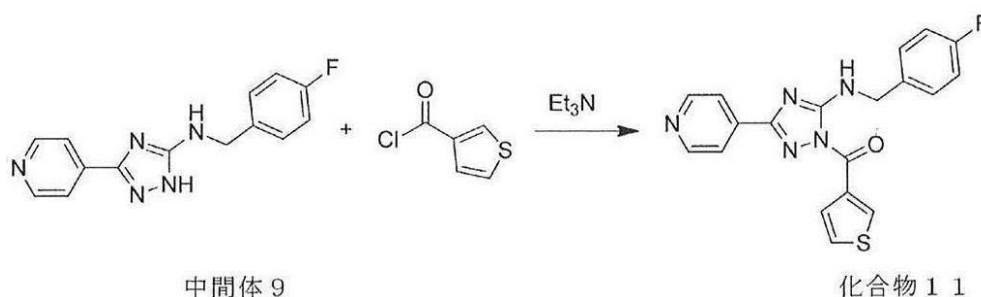
【0222】

基本手順 11 に従って、化合物 10 (40 mg, 28%) を得た。 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.47-8.54 (m, 2H), 8.12-8.23 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.16 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); MS: 380 $[M+H]^+$; MP: 159-160 °C; TLC: 50% EtOAc/ヘキサン: Rf: 0.60。

40

実施例 20-化合物 11 の調製

【化 37】



50

【0223】

基本手順11に従って、化合物11（20mg，14%）を得た。¹H NMR：（DMSO-d₆）δ 9.19（d，J=1.3Hz，1H），8.63-8.73（m，3H），8.00（d，J=5.7Hz，2H），7.72-7.88（m，2H），7.50-7.54（m，2H），7.17（t，J=8.8Hz，2H），4.70（d，J=6.2Hz，2H）；MS：380 [M+H]⁺；MP：187~188℃；TLC：50% EtOAc／ヘキサン：Rf：0.60。

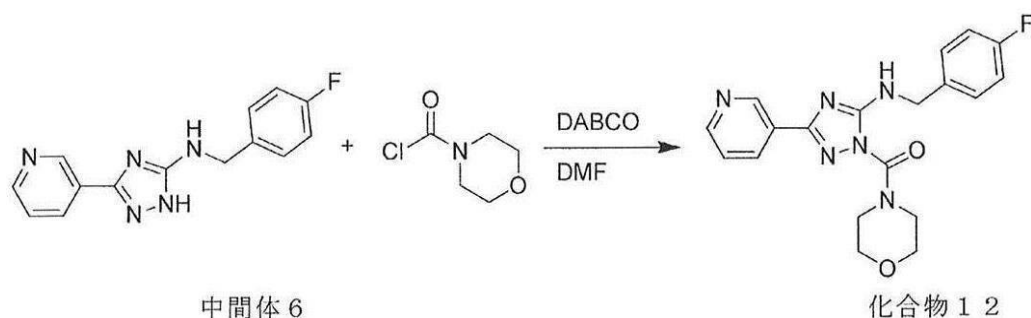
実施例21-化合物12の調製

【0224】

化合物12の合成は、以下の基本手順12に従って行った。

基本手順12

【化38】



【0225】

中間体6（100mg，0.37mmol）／無水DMF溶液（2mL）をモルホリニルカルボニルクロリド（86μL，0.74mmol，2eq）、DABCO（124mg，1.11mmol，3eq）／DMF（3mL）溶液に室温で添加し、2時間攪拌した。反応混合物は、水（10mL）で希釈して、EtOAc（30mL）で抽出した。有機層を水（2×5mL）、NaHCO₃飽和水溶液（2×5mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製残渣を得た。粗製化合物を、0~50%のEtOAc-ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル（100~200メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物12（33mg，23%）を得た。¹H NMR：（DMSO-d₆）δ 9.11（s，1H），8.64（d，J=4.8Hz，1H），8.25（d，J=7.9Hz，1H），7.90（s，1H），7.46-7.52（m，3H），7.16（t，J=8.8，2H），4.59（d，J=6.2Hz，2H），3.70-3.99（m，8H）；MS：383 [M+H]⁺；TLC：50% EtOAc／ヘキサン：Rf：0.40。

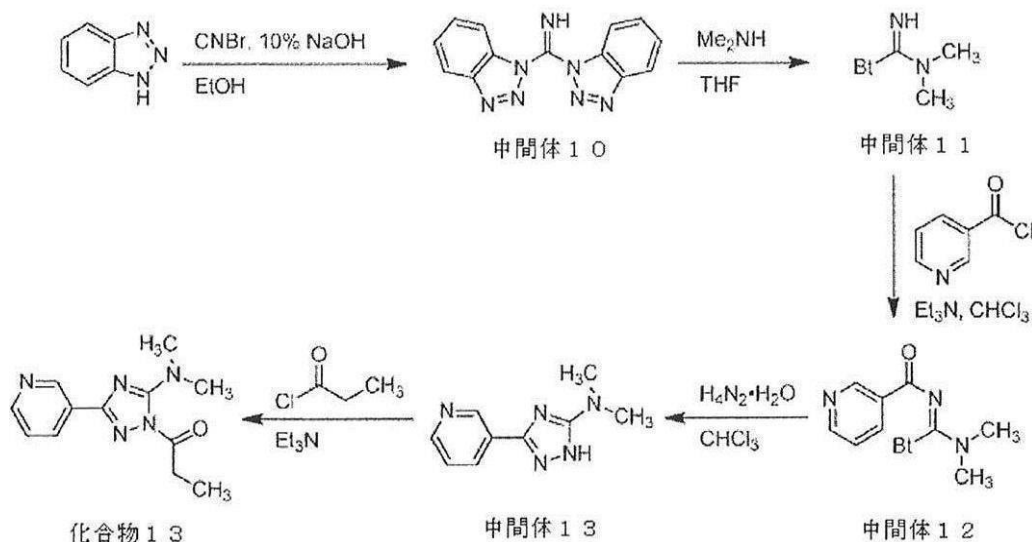
実施例22-化合物13の調製

【0226】

化合物13の種類の化合物の調製に有用なスキームを以下のスキーム1に示す。

スキーム1

【化 3 9】



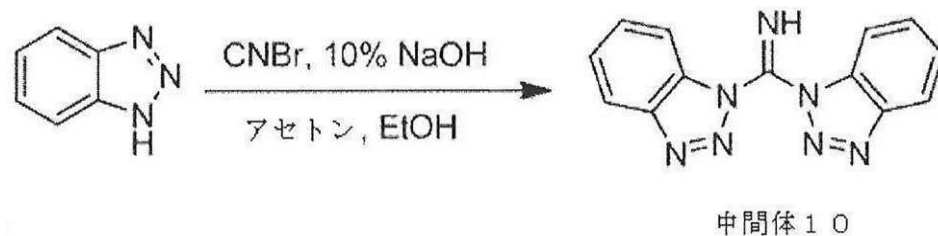
10

【 0 2 2 7】

以下の中間体 1 0 ~ 1 3 及び化合物 2 4 の調製についての詳細な説明は以下に示す。

中間体 1 0 の調製

【化 4 0】



20

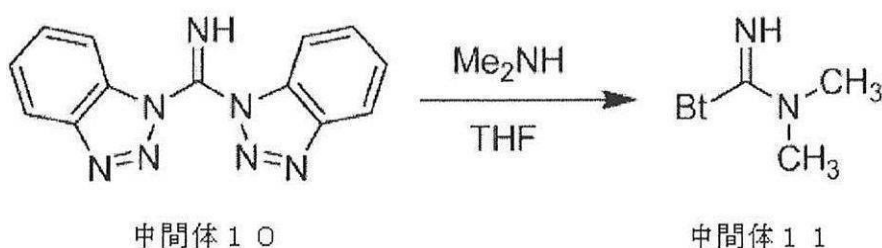
【 0 2 2 8】

ベンゾトリアゾール (3 g、25.2 mmol、2 eq) / EtOH (50 mL) 混合物に、シアンプロミド (1.3 g、12.6 mmol) / アセトン溶液 (5 mL)、続いて 10% NaOH 水溶液 (6 mL、12.6 mmol、1 eq) を 0 °C で少量ずつゆっくりと加えた。次いで反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。固体の生成が認められた。固体を濾別し、冷 EtOH で洗浄した。得られる材料をベンゼンから再結晶させて、中間体 1 0 (2.2 g、33%) を白色の固体として得た。1H NMR: (DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.29–8.39 (m, 2H), 7.86–8.09 (m, 2H), 7.44–7.72 (m, 4H), MS: 264 [M+H]⁺; TLC: 30% EtOAc / ヘキサン: R_f: 0.50。

30

中間体 1 1 の調製

【化 4 1】



40

【 0 2 2 9】

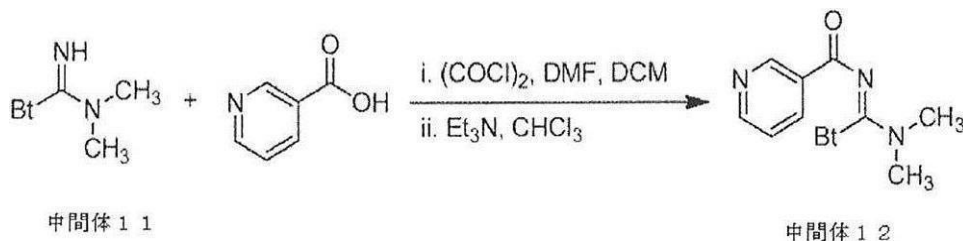
中間体 1 0 (2 g、7.60 mmol) / THF (30 mL) に、室温でジメチルアミン (1.59 mL、7.60 mmol、1 eq) を加え、得られる混合物を 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DCM (100 mL) に溶解させた。有機層を 10% Na

50

2 C O 3 (3 × 5 m L)、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体 1 1 (1 . 2 g、7 1 %) を淡黄色の液体として得、これをさらに精製することなく使用した。1 H N M R : (D M S O - d 6) δ 8 . 1 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 8 7 (s , 6 H) ; M S : 1 9 0 [M + H] + ; T L C : 3 0 % E t O A c / ヘキサン : R f : 0 . 3 0。

中間体 1 2 の調製

【化 4 2】



10

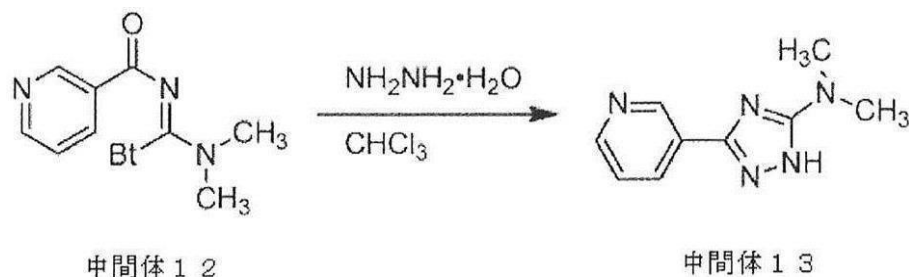
【0 2 3 0】

ニコチン酸 (2 g、1 6 . 3 m m o l) / D C M 溶液に、塩化オキサリル (2 m L、2 3 . 3 m m o l、1 . 4 e q)、続いて触媒量の DMF (0 . 5 m L) を 0 ° C で添加し、室温で 5 時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させて、ニコチン酸塩化物を黄色の固体として得た。次に、ニコチン酸塩化物 (1 . 1 g、7 . 9 3 m m o l、1 . 5 e q) を、0 ° C で中間体 1 1 (1 g、5 . 2 9 m m o l) / C H C l 3 (3 0 m L) 溶液、次いで E t 3 N (0 . 7 m L、5 . 2 9 m m o l、1 e q) に添加した。反応混合物を、室温まで暖めて、1 8 時間、攪拌した。次に、混合物は、C H C l 3 (2 0 m L) で希釈した。有機層を、水 (1 0 m L)、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた化合物を、0 ~ 5 0 % の E t O A c - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体の中間体 1 2 (9 0 0 m g、6 0 %) を得た。M S : 2 9 5 [M + H] + ; T L C : 5 0 % E t O A c / D C M : R f : 0 . 4 0。

20

中間体 1 3 の調製

【化 4 3】



30

【0 2 3 1】

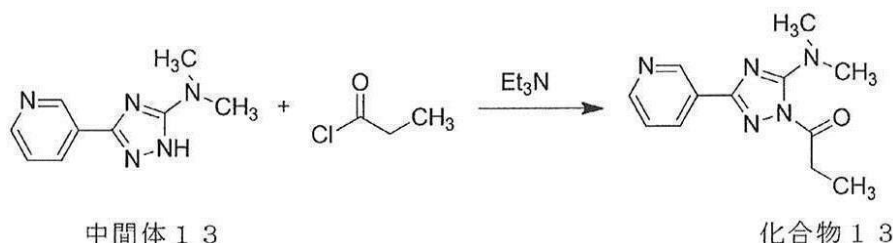
ヒドラジン水化物 (5 m L) を、室温で中間体 1 2 (9 0 0 m g、2 5 . 2 m m o l) / クロロホルム (2 0 m L) 溶液に添加し、得られた混合物は、2 4 時間攪拌した。混合物は、過剰 C H C l 3 (2 0 m L) で希釈した。有機層を、水 (1 5 m L)、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、0 ~ 5 0 % の E t O A c - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって一部精製して、濃茶塊の中間体 1 3 (1 5 0 m g) を得た。M S : 1 9 0 [M + H] + ; T L C : 1 0 %

40

M e O H / C H C l 3 : R f : 0 . 3 0。

化合物 1 3 の調製

【化 4 4】



【 0 2 3 2 】

基本手順 11 に従って、化合物 13 (13 mg, 6%) を得た。¹H NMR: (DMF-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.04–3.14 (m, 8H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS: 246 [M+H]⁺; TLC: 50% EtOAc/DCM: R_f: 0.50。

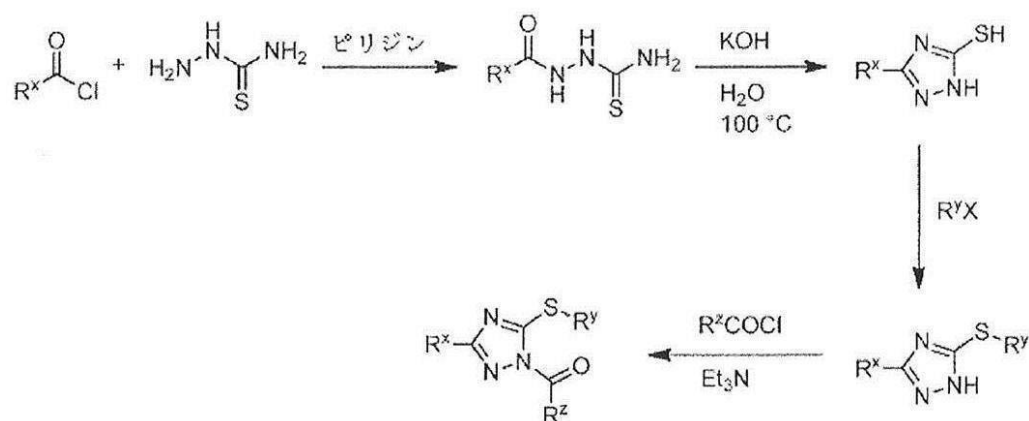
実施例 23－化合物 14 の調製

【 0 2 3 3 】

化合物 14 の種類の化合物を作製する一般的化学スキームは、以下の一般スキーム I I I に提示される；式中、用語「R x」、「R y」及び「R z」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

一般スキーム I I I

【化 4 5】

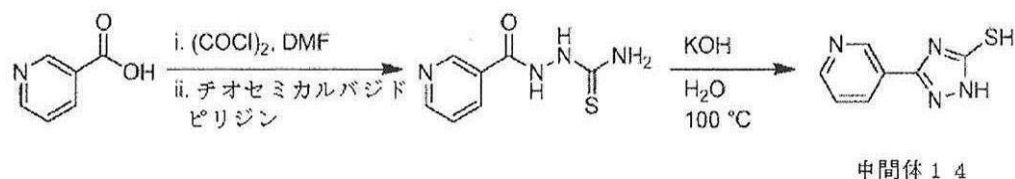


【 0 2 3 4 】

以下の中間体 14、15 及び化合物 14 の調製についての詳細な説明は以下に示す。

中間体 14 の調製

【化 4 6】



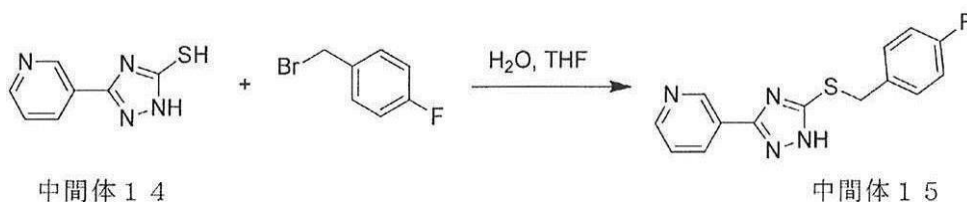
【 0 2 3 5 】

塩化オキサリル（5.4 mL, 61.0 mmol, 1.5 eq）及びDMF（3 mL）を連続的にニコチン酸（5 g, 40.7 mmol）／無水DCM（300 mL）溶液に室温で添加した。反応混合物は、室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して、無水トルエン（2×50 mL）で共蒸留し、粗ニコチン酸クロリド（5 g, 35.5 mmol）5 gを得

た。本材料は、チオセミカルバジド（5 g, 54.9 mmol, 1.5 eq）／ピリジン（50 mL）溶液に、0℃で1時間かけて、少量ずつゆっくり添加し、次に、室温で14時間攪拌させた。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液（30 mL）で中和し、t-BuOH（3×100 mL）で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣は、10%水溶性KOH（50 mL）と共に水（20 mL）に溶解させ、得られた混合物は、100℃で3時間、攪拌した。次に、反応混合物を0℃まで冷却し、10%水性AcOH（60 mL）で中和し、EtOAc（2×150 mL）で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、オフホワイト固体の粗中間体14（1.2 g）を得た。MS：179 [M+H]⁺；TLC：20% MeOH/NH₃/CHCl₃：Rf：0.30。

中間体15の調製

【化47】

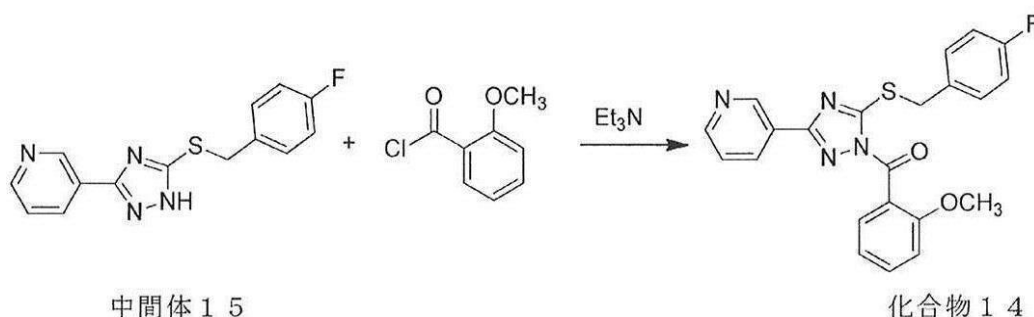


【0236】

4-フルオロベンジル臭化物（0.12 mL, 1.01 mmol, 0.6 eq）を中間体14（300 mg, 1.68 mmol）／水（5 mL）／THF（15 mL）溶液に−10℃で添加した。反応混合物は、−10℃で8時間、攪拌した。溶媒を除去し、残渣は水（10 mL）で希釈して、EtOAc（50 mL）で抽出した。有機層を水（15 mL）、NaHCO₃飽和水溶液（10 mL）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0～10%の溶媒勾配混合のMeOH-CHCl₃を溶離液として使用することによりシリカゲル（100～200メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト固体の中間体15（110 mg, 23%）を得た。MS：287 [M+H]⁺；TLC：EtOAc：Rf：0.40。

化合物14の調製

【化48】



【0237】

基本手順11に従って、化合物14（20 mg, 30%）を得た。¹H NMR：(DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53–7.67 (m, 5H), 7.09–7.25 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)；MS：421 [M+H]⁺；MP：108–112℃；TLC：30% EtOAc/ヘキサン：Rf：0.40。

実施例24－中間体16の調製

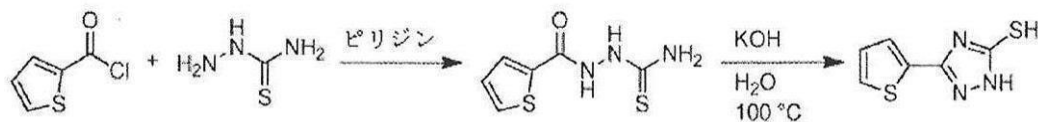
10

20

30

40

【化 4 9】



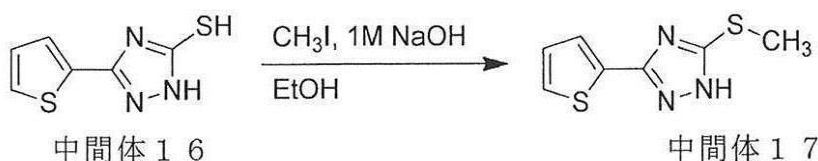
中間体 1 6

【0 2 3 8】

2-チオフエンカルボン酸クロリド (6.5 mL, 60.4 mmol) をチオセミカルバジド (5 g, 54.9 mmol, 1.1 eq) / ピリジン (50 mL) 溶液に、0 °C で 1 時間かけて、少量ずつゆっくり添加し、次に、室温で 14 時間攪拌させた。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) で中和し、t-BuOH (3 × 100 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣は、10 % 水性 KOH (60 mL) と共に、水 (30 mL) 中で溶解させ、得られた混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。次に、反応混合物を 0 °C まで冷却し、10 % 水性 AcOH で中和し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、オフホワイト固体の粗中間体 16 (1.2 g) を得た。MS: 184 [M+H]⁺; TLC: 10 % MeOH / NH₃ / CHCl₃; R_f: 0.60。

実施例 25 - 中間体 17 の調製

【化 5 0】



中間体 1 6

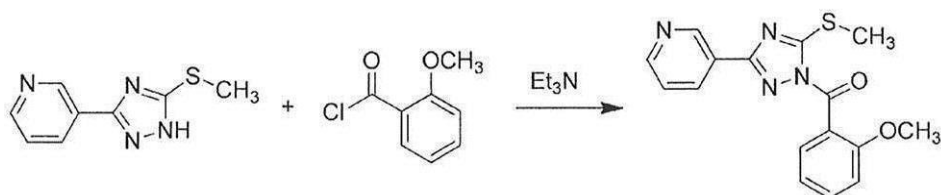
中間体 1 7

【0 2 3 9】

ヨウ化メチル (65 μL, 1.04 mmol, 1.6 eq) / EtOH (2 mL) 溶液を中間体 16 (120 mg, 0.66 mmol) / 1M 水性 NaOH (3 mL) 溶液に室温で添加し、得られた混合物は、3 時間攪拌した。反応混合物は、10 % 水性 AcOH (5 mL) で中和して、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 10 % の溶媒勾配混合の MeOH - CHCl₃ を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト固体の中間体 17 (90 mg, 70 %) を得た。1H NMR: (DMSO-d₆) δ 14.19 (br s, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 2.60 (s, 3H); MS: 198 [M+H]⁺; TLC: 50 % EtOAc / ヘキサン; R_f: 0.50。

実施例 26 - 化合物 15 の調製

【化 5 1】



中間体 1 8

化合物 1 5

【0 2 4 0】

基本手順 11 に従って、化合物 29 を得た (30 mg, 29 %)。1H NMR: (DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS: 332 [M+H]⁺; MP: 165 -

167 °C ; T L C : 30 % E t O A c / ヘキサン : R f : 0.40。

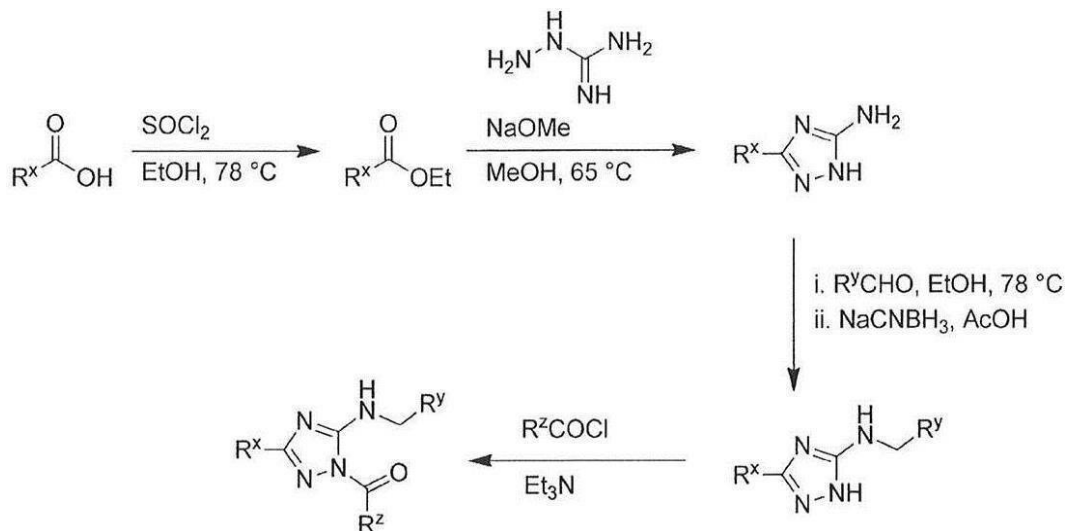
実施例 27 - 化合物 16 の調製

【0241】

一般スキーム I V。化合物 16 など、本明細書に記載の化合物に有用な合成スキームは、以下の一般スキーム I V に開示し、式中、用語「R_x」、「R_y」及び「R_z」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

一般スキーム I V

【化 52】



【0242】

以下の中間体 19 ~ 24 及び化合物 16 の合成についての詳細な説明は以下に示す。中間体 19 の合成は、以下の基本手順 13 に従って行った。

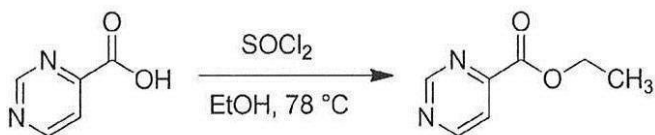
中間体 19 の調製 [基本手順 13]

【0243】

中間体 19 の調製は、基本手順 13 に従って行った。

基本手順 13

【化 53】



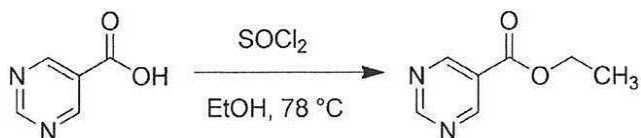
中間体 19

【0244】

塩化チオニル (3.55 mL, 48.4 mmol, 3 eq) を、ピリミジン-4-カルボン酸 (2 g, 16.1 mmol) / EtOH (15 mL) 溶液に滴加し、得られた混合物を 14 時間加熱還流させた。次に、混合物を室温まで冷却し、pH 8 まで NaHCO₃ 飽和水溶液を加えてアルカリを作製した。次に、塩基性溶液は、EtOAc (4 × 50 mL) で抽出した。混合有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、中間体 19 (1.7 g, 77%) を得た。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 9.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS : 153 [M + H]⁺; TLC : 40 % ヘキサン / EtOAc : R_f : 0.40。

中間体 20 の調製

【化 5 4】



中間体 2 0

【 0 2 4 5】

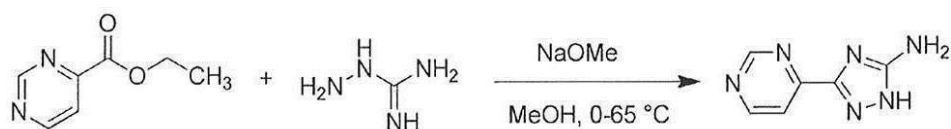
基本手順 1 3 に従って、粗中間体 2 0 (950 mg, 86%) を得た。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); TLC : 40% EtOAc / ヘキサン : R_f : 0.50。 10

中間体 2 1 の調製 [基本手順 1 4]

中間体 2 1 の調製は、基本手順 1 4 に従って行った。

基本手順 1 4

【化 5 5】



中間体 1 9

中間体 2 1

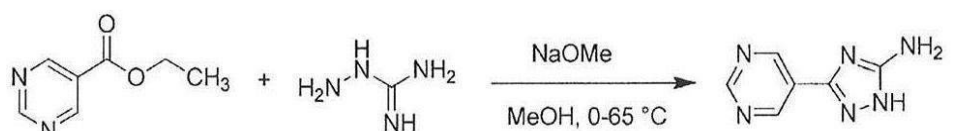
20

【 0 2 4 6】

中間体 1 9 (1.6 g, 10.5 mmol) を 0 °C で激しく攪拌したアミノグアニジン硫酸塩 (10.3 g, 42.1 mmol, 4 eq) と新たに調製した NaOMe (968 mg, 42.1 mmol Na / 28 mL 無水 MeOH を用いて) 混合物に滴加した。得られた混合物を 20 時間加熱還流させた。次いで、混合物を室温まで冷却させ、注意深く、氷水 (20 mL) にかけて、真空中で濃縮した。粗残渣は、溶離液として 4 ~ 10% MeOH-CHCl₃ を用いて、中性アルミナで精製させ、中間体 2 1 (500 mg, 26%) を得た。MS : 163 [M+H]⁺; TLC : 20% MeOH / CHCl₃ : R_f : 0.20。 30

中間体 2 2 の調製

【化 5 6】



中間体 2 0

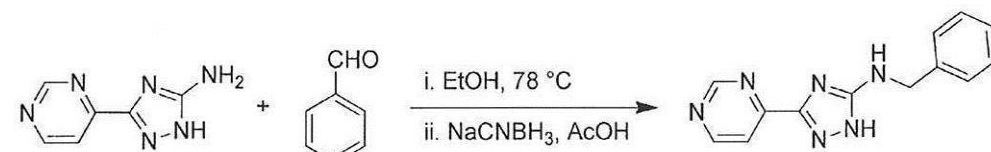
中間体 2 2

【 0 2 4 7】

基本手順 1 4 に従って、中間体 2 2 (500 mg, 45%) を得た。¹H NMR : (DMSO-d₆) δ 12.44 (br s, 1H), 9.17-9.18 (m, 3H), 6.32 (s, 2H); TLC : 20% MeOH / CHCl₃ : R_f : 0.20。 40

中間体 2 3 の調製

【化 5 7】



中間体 2 1

中間体 2 3

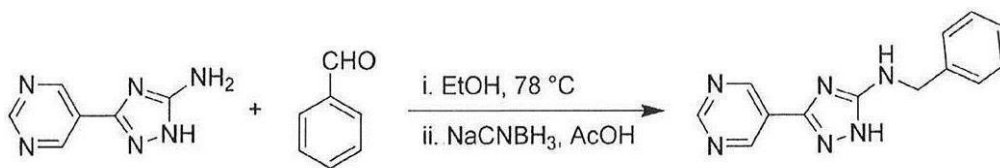
【 0 2 4 8】

基本手順 1 0 に従って、中間体 2 3 (210 mg, 34%) を得た。¹H NMR : (50

DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H), 4.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H); TLC: EtOAc:Rf:0.30。

中間体 24 の調製

【化 58】



中間体 22

中間体 24

10

【0249】

基本手順 10 に従って、中間体 24 (160 mg, 20%) を得た。MS: 253 [M+H]⁺; TLC: EtOAc:Rf:0.30。

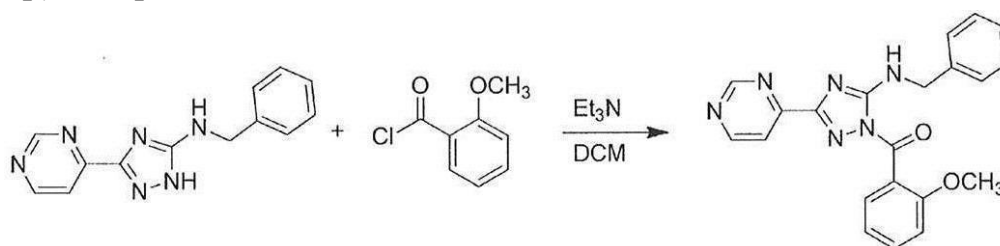
化合物 16 の調製 [基本手順 11]

【0250】

化合物 16 の調製は、基本手順 11 に従って行った。

基本手順 11

【化 59】



中間体 23

化合物 16

20

【0251】

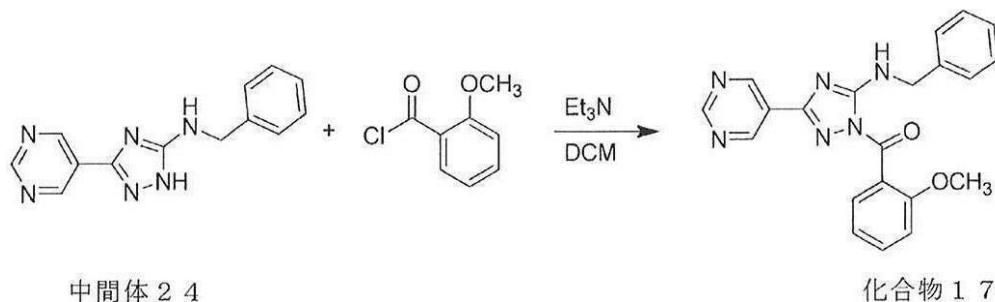
2-メトキシベンゾイルクロライド (72 μL, 0.54 mmol, 2 eq) を中間体 23 (70 mg, 0.27 mmol) / Et₃N (0.18 mL, 1.35 mmol) / DCM (3 mL) 溶液に 0 °C で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に、反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、DCM (3 × 15 mL) で抽出した。混合有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL)、水 (2 × 5 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製材料を、0 ~ 70% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 16 (40 mg, 29%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08–7.60 (m, 10H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); MS: 387 [M+H]⁺; MP: 192–195 °C; TLC: 40% ヘキサン / EtOAc:Rf:0.30。

30

40

実施例 28 - 化合物 17 の調製

【化 6 0】



【0 2 5 2】

基本手順 1 1 の後に、分取 H P L C 精製を行い、化合物 1 7 (30 mg, 16%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.64 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.07–7.60 (m, 9H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); MS: 387 [M+H]⁺; MP: 154–157 °C; TLC: 40% EtOAc / ヘキサン: R_f: 0.20。

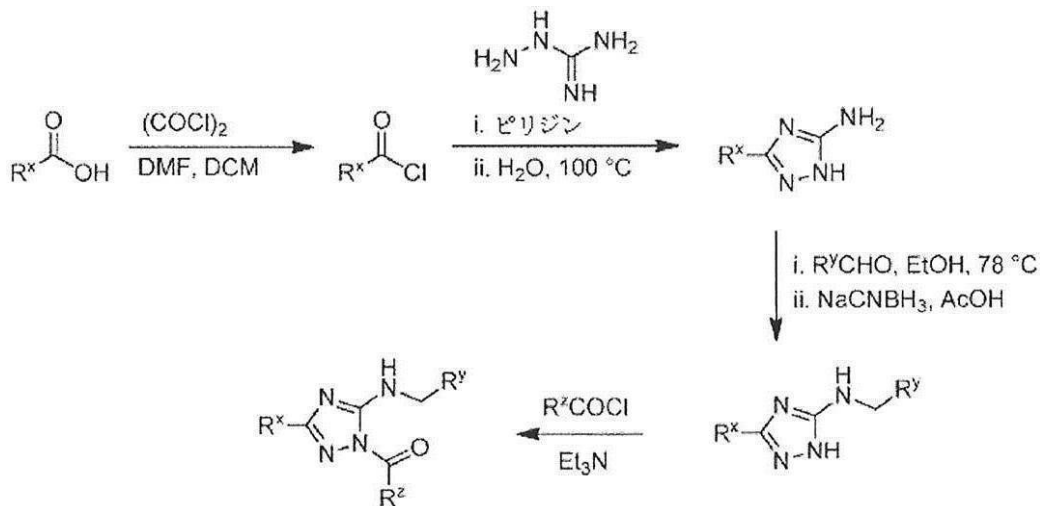
実施例 29 – 化合物 1 8 の調製

【0 2 5 3】

一般スキーム V。化合物 1 8 など、本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキーム V に開示し、式中、用語「R_x」、「R_y」及び「R_z」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

一般スキーム V

【化 6 1】

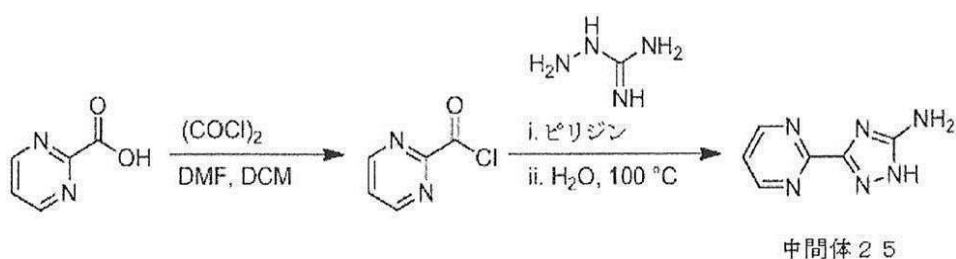


【0 2 5 4】

以下の中間体 2 5、2 6 及び化合物 1 8 の合成についての詳細な説明は以下に示す。

中間体 2 5 の調製

【化 6 2】



10

20

30

40

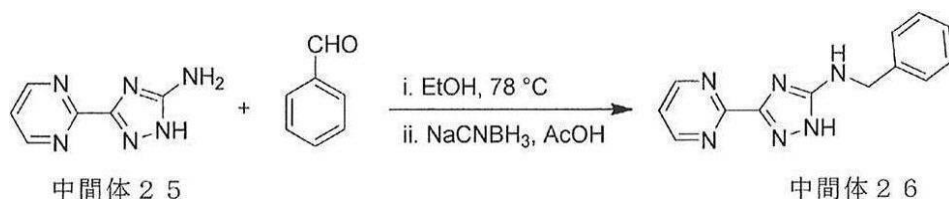
50

【0255】

塩化オキサリル（2.36 mL, 24.2 mmol, 1.5 eq）及び触媒量のDMFをピリミジン-2-カルボン酸（2 g, 16.1 mmol）／無水DCM（30 mL）溶液に0℃で添加した。得られた混合物を、室温まで暖めて、3時間、攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣を完全に乾燥させて、黒色固体のピリミジン-2-カルボン酸クロリド（2.1 g, 14.8 mmol）を得た。粗製材料をアミノグアニジン硫酸塩（5.5 g, 22.2 mmol, 1.5 eq）／ピリジン（20 mL）溶液に0℃で少量ずつ添加した。得られた混合物を、室温まで暖めて、14時間、攪拌した。次いで、混合物をNaHCO₃飽和水溶液で中和し、t-BuOH（5×50 mL）で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製材料は、水（45 mL）中に溶解させて、得られた溶液は、100℃まで24時間加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、t-BuOH（5×30 mL）で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、オフホワイト固体の中間体25（650 mg, 25%）を得た。TLC：30% MeOH／CHCl₃：Rf：0.20。

中間体26の調製

【化63】

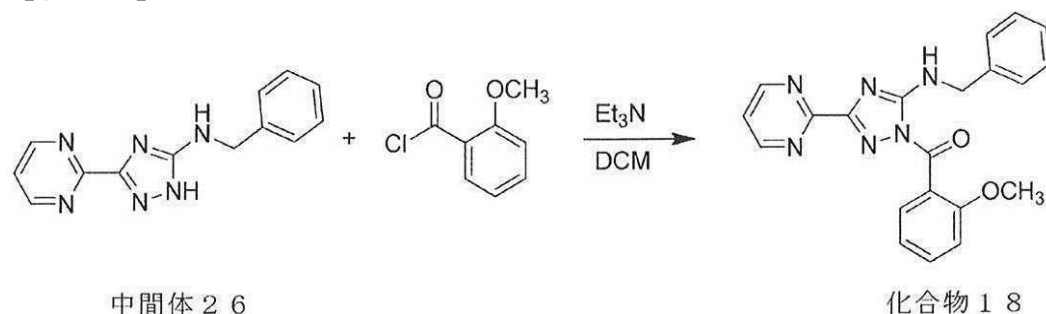


【0256】

基本手順10に従って、中間体26（120 mg, 17%）を得た。MS：253 [M+H]⁺；TLC：EtOAc：Rf：0.30。

化合物18の調製

【化64】



【0257】

基本手順11に従って、化合物18（32 mg, 21%）を得た。¹H NMR：(DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08–7.59 (m, 10H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)；MS：387 [M+H]⁺；MP：203–205℃；TLC：40% ヘキサン／EtOAc：Rf：0.40。

実施例30-化合物19の調製

【0258】

一般スキームVI。化合物19など、本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキームVIに開示し、式中、用語「R_x」、「R_y」及び「R_z」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

一般スキームVI

10

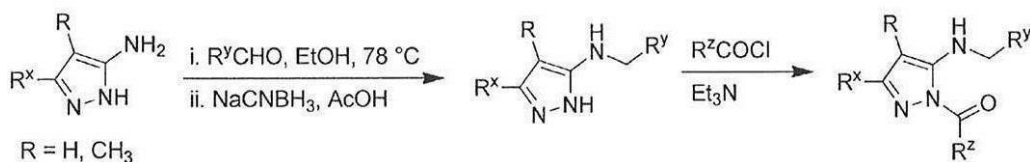
20

30

40

50

【化 6 5】



中間体 2 7 の調製

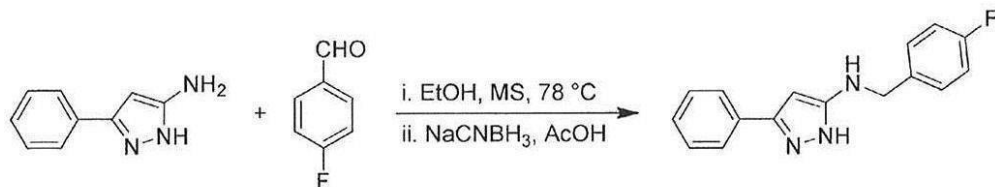
【0 2 5 9】

中間体 2 7 の調製は、基本手順 1 0 に従って行った。

基本手順 1 0

10

【化 6 6】



中間体 2 7

【0 2 6 0】

4-フルオロベンズアルデヒド (0.54 mL, 5.03 mmol, 2 eq) 及び分子ふるい (4 Å 粉末) を 3-アミノ-5-フェニルピラゾール (400 mg, 2.51 mmol) / EtOH (20 mL) 溶液に室温で添加し、得られた混合物を加熱還流させた。8 時間後、反応混合物を 0 °C まで冷却させて、AcOH (0.4 mL) 及び NaCNBH₃ (316 mg, 5.03 mmol, 2 eq) を添加した。得られた混合物を、室温まで暖めて、15 時間、攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、Celite (登録商標) パッドで濾過して無機材料を除去した。次に、濾液を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 20 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0 ~ 50 % の溶媒勾配混合の EtOAc-石油エーテルを溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト固体の中間体 27 (240 mg, 36 %) を得た。MS: 268 [M+H]⁺; TLC: EtOAc:Rf:0.60。

20

30

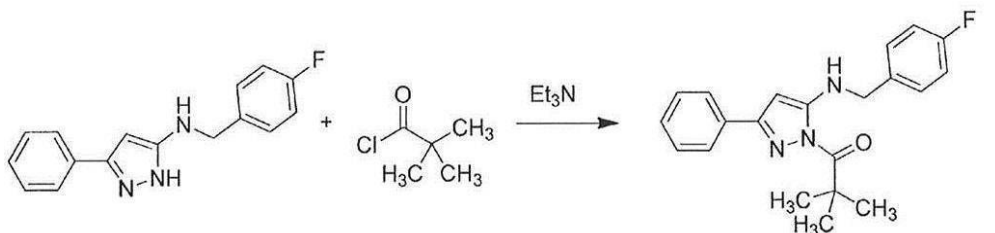
化合物 19 の調製

【0 2 6 1】

化合物 19 の調製は、基本手順 15 に従って行った。

基本手順 15

【化 6 7】



中間体 2 7

化合物 1 9

40

【0 2 6 2】

ピバロイルクロリド (32 µL, 0.26 mmol, 1.2 eq) を中間体 27 (60 mg, 0.22 mmol) / トリエチルアミン (3 mL) 溶液に室温で添加し、3 時間攪拌した。反応混合物は、水 (5 mL) で希釈して、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 5 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で

50

洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製化合物を、0～10%のEtOAc-ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル（100～200メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物19（23mg、29%）を得た。 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 7.79–7.84 (m, 3H), 7.37–7.49 (m, 5H), 7.17 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.38 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.49 (s, 9H); MS: 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TLC: 20% EtOAc/ヘキサン: Rf: 0.60。

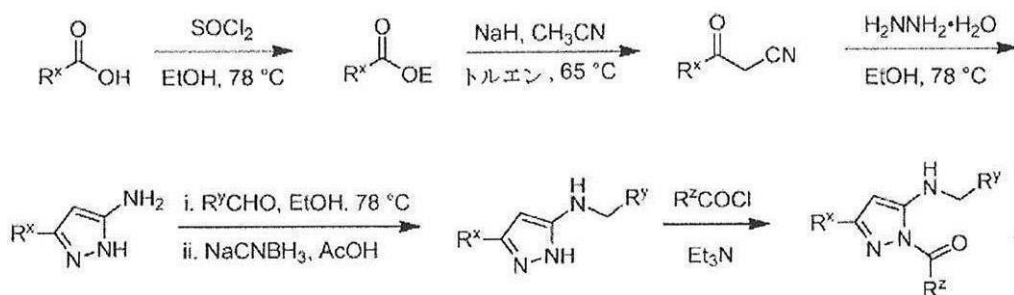
実施例31-化合物20の調製

【0263】

一般スキームVII。化合物20など、本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキームVIIに開示し、式中、用語「 R^x 」、「 R^y 」及び「 R^z 」は、独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、当業者に明かな他の基である。

一般スキームVII

【化68】



【0264】

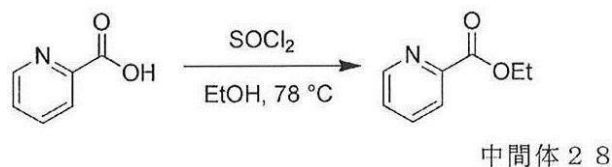
以下の中間体28～31及び化合物20の合成についての詳細な説明は以下に示す。
中間体28の調製 [基本手順16]

【0265】

中間体28の調製は、基本手順16に従って行った。

基本手順16

【化69】



【0266】

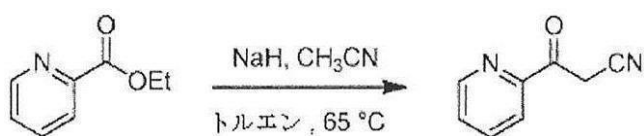
塩化チオニル（5.4mL, 73.2mmol, 3eq）をピコリン酸（3g, 24.4mmol）/EtOH（50mL）溶液に0℃で添加した。得られた混合物を加熱還流させ、2時間攪拌させた。次いで、混合物を冷却し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣は、 NaHCO_3 飽和水溶液に流し込み、EtOAc（2×50mL）で抽出した。混合有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製材料を、DCMを溶離液として使用することによりシリカゲル（100～200メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、無色液体の中間体28（3g、81%）を得た。MS: 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TLC: 10% MeOH/ NH_3 / CHCl_3 : Rf: 0.70。
中間体29の調製 [基本手順17]

【0267】

中間体29の調製は、基本手順17に従って行った。

基本手順 17

【化 7 0】



中間体 28

中間体 29

【0268】

中間体 28 (3 g, 19.6 mmol) / CH₃CN (0.8 mL, 19.6 mmol, 1 eq) / 無水トルエン (10 mL) 溶液を、65 °C でゆっくり、NaH (784 mg, 19.6 mmol, 1 eq, 鉱油中において 60%) / トルエン (50 mL) 混合物に添加した。得られた混合物は、65 °C で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却して、氷水 (20 mL) でクエンチした。得られる固体を濾過し、中間体 29 (1.5 g、53%) を茶色の固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90–7.94 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H), 4.41 (s, 2H); MS: 147 [M+H]⁺; TLC: EtOAc:Rf:0.40。

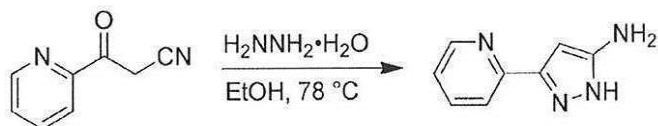
中間体 30 の調製 [基本手順 18]

【0269】

中間体 30 の調製は、基本手順 18 に従って行った。

基本手順 15

【化 7 1】



中間体 29

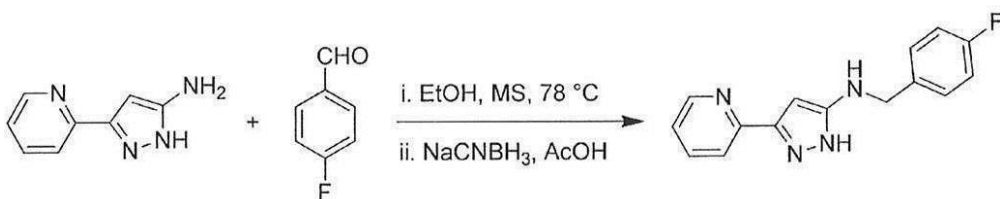
中間体 30

【0270】

ヒドラジン水化物 (0.34 mL, 6.8 mmol, 1 eq) を室温で、中間体 29 (1 g, 6.8 mmol) / EtOH (30 mL) 溶液に添加した。次に、得られた混合物を加熱還流させ、20 時間攪拌させた。次いで、溶媒を蒸発させた。得られた粗製材料を Et₂O (2 × 20 mL) で滴定し、減圧下で乾燥させ、茶色の液体として、中間体 30 (700 mg, 64%) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.23–7.26 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.84 (brs, 2H); MS: 161 [M+H]⁺; TLC: EtOAc:Rf:0.20。

中間体 31 の調製

【化 7 2】



中間体 30

中間体 31

【0271】

基本手順 10 に従って、中間体 31 (450 mg) を得た。MS: 269 [M+H]⁺; TLC: EtOAc:Rf:0.40。

化合物 20 の調製

10

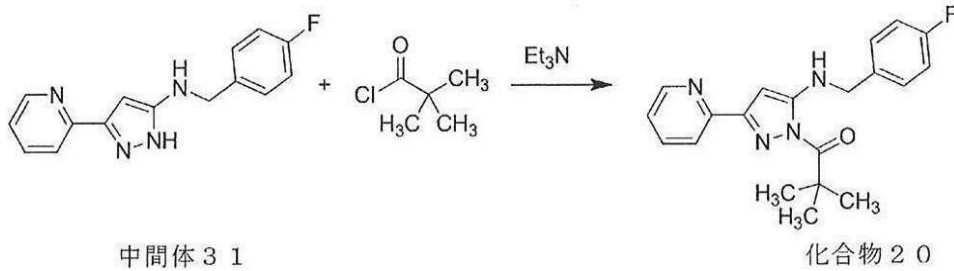
20

30

40

50

【化 7 3】



【0 2 7 2】

10

基本手順 1 1 に従って、化合物 2 0 (40 mg, 30%) を得た。 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.86–7.98 (m, 3H), 7.38–7.46 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); MS: 353 [M+H] $^+$; MP: 102–103°C; TLC: 20% EtOAc / ヘキサン: Rf: 0.60。

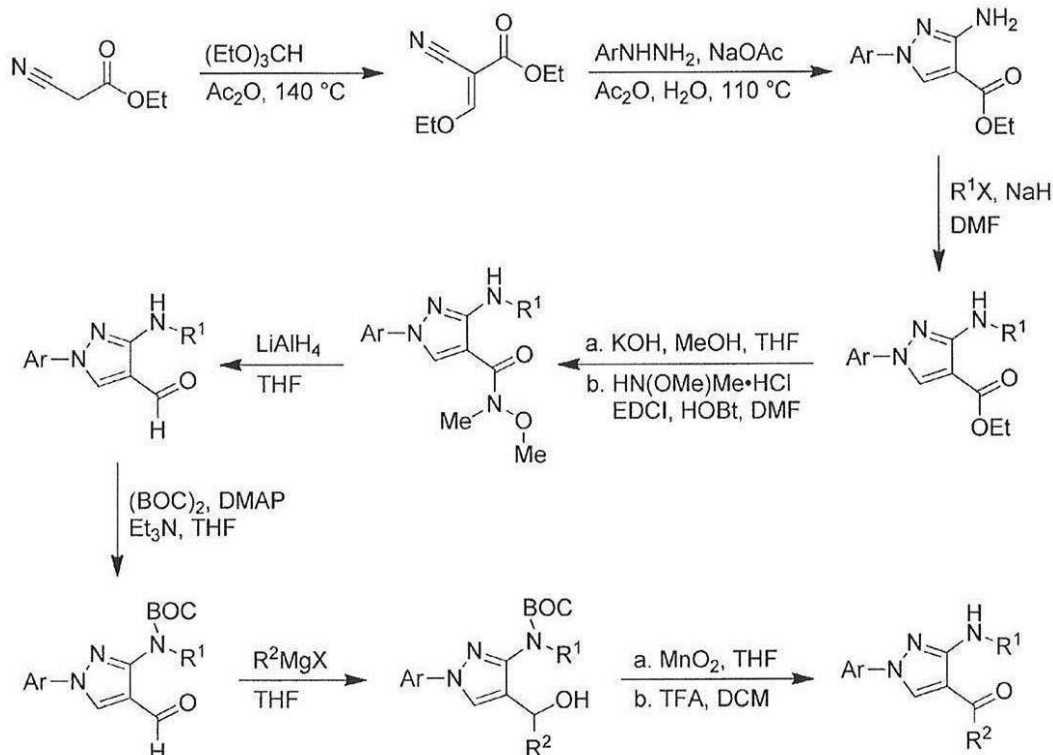
実施例 3 3 – 一般スキーム V I I I

【0 2 7 3】

本明細書に記載の化合物の合成に有用な合成スキームは、以下の一般スキーム V I I I に開示し、用語「Ar」、「R1」及び「R2」は、実施例 1 に定義したとおりである。

20

【化 7 4】

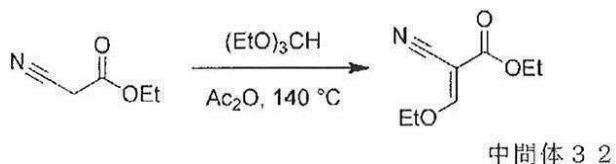


30

40

実施例 3 4 – 中間体 3 2 の調製

【化 7 5】



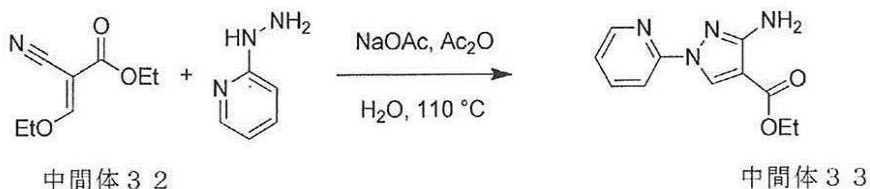
50

【0274】

シアン酢酸エチル (20 g, 176.8 mmol) / オルトギ酸トリエチル (29.4 mL, 176.8 mmol) / 無水酢酸 (100 mL) 溶液を 140 °C まで加熱して、5 時間攪拌させた。次いで、溶媒を蒸発させて、低融点固体として、粗中間体 32 (23 g, 76%) を提供した。MS: 170 [M+H]⁺; TLC: 30% EtOAc / ヘキサン: Rf: 0.40。

実施例 35 - 中間体 33 の調製

【化 76】



10

【0275】

酢酸ナトリウム (8.2 g, 100 mmol, 2 eq) を中間体 32 (8.45 g, 50.0 mmol) / 2-ヒドラジノピリジン (5 g, 45.5 mmol, 0.9 eq) / AcOH (100 mL) / 水 (20 mL) 溶液に添加した。得られた混合物は、110 °C で加熱して、16 時間攪拌させた。次いで、混合物を冷却し、氷水を添加した。沈殿物を濾過により回収し、Et2O で洗浄し、真空中で乾燥させ、淡黄色固体として、中間体 33 (4 g, 38%) を得た。1H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.48–8.49 (m, 1H), 8.00–8.04 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.33–7.36 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: 233 [M+H]⁺; TLC: 15% EtOAc / ヘキサン: Rf: 0.50。

20

実施例 36 - 化合物 21 の調製

【化 77】



30

【0276】

水素化ナトリウム (603 mg, 15.1 mmol, 1 eq, 鉱油中 60%) を、0 °C で、中間体 33 (3.5 g, 15.1 mmol) / DMF (300 mL) 溶液に添加した。30 分後、4-フルオロベンジルブロミド (2.85 g, 15.1 mmol, 1 eq) / DMF (50 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を、室温まで暖める。5 時間後、反応混合物は、水 (100 mL) で希釈して、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を、水 (5 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製材料を、0 ~ 5% の EtOAc - ヘキサンの勾配混合物を溶離液として使用することによりシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーによって精製して、一部純粋製剤を得た。次いで、材料を Et2O 及びペンタンから再結晶させて、淡黄色固体の化合物 21 (2.8 g, 55%) を得た。1H NMR: (DMSO-d₆) δ 9.50 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.45–8.46 (m, 1H), 8.00–8.05 (m, 1H), 7.82–7.89 (m, 2H), 7.24–7.38 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.

40

50

24 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: 341 [M+H]⁺; MP: 99–100 °C; TLC: 15% EtOAc/ヘキサン; Rf: 0.40。

実施例 37—化合物 4 及び化合物 22 の経角膜透過性

【0277】

この例では、ウサギ摘出角膜を用いて、*in-vitro*で化合物の経角膜透過性を測定した。ウサギ摘出角膜は、Pel-Freezから入手し、一晚、DMEM培地（氷上）に入れた。試験用器具は、ウサギ眼に好適な湾曲型 9mm Franz chamber (PermeGear)を用いた。試験化合物は、PBSバッファ中で作製した。化合物溶液をFranz chamberのドナーチャンバーに添加し、器具全体を37 °Cのインキュベータに4時間静置した。インキュベート中及びその後の各時点で、試料をレシーバーチャンバから取り出し、C18カラム (Phenomenex 00F-4605-E0)を用いて、アセトニトリル/水を用いた逆相HPLC (Shimadzu Prominence)によって、分析した。見掛けの透過係数Papp (cm/s)は以下のように算出する。

【数1】

$$P_{app} = \frac{1}{AC_0} \times \frac{dM}{dt}$$

式中、dM/dtは、セル層又は角膜の流束 (nmol/s)であり、Aは、ラビット角膜の挿入膜の露出面積 (cm²)であり、C₀は、ドナーコンパートメントの初期薬物濃度 (μM)である。

【0278】

以下の表Eでは、実施例化合物の測定した経角膜透過性Papp (単位cm/s)を示す。

表 E

【表5】

化合物番号	P _{app}
4	2.5 × 10 ⁻⁶
22	5.7 × 10 ⁻⁶

実施例 38—マウスでの薬物速度論

【0279】

この実施例では、一連の実施例化合物 # 4、# 23、# 24、# 25、# 26 のマウスの薬物速度論を示す。CD-1雄マウス (公称体重 20 g ~ 26 g) を対象に、各化合物の尾部静脈の単回投与による静脈内 (i.v.) 投与又は胃管栄養の単回投与による経口 (p.o.) 投与を行った。公称投与量は、i.v. 及び p.o. でそれぞれ 1 mg/kg 及び 5 mg/kg である。いくつかの実施例 (用量タイプ A) では、p.o. 投与量及び i.v. 投与量のいずれも、試験化合物を 5% ジメチルアセトアミドに溶解することによって調製し、最終濃度 0.25 mg/mL となるように、テトラエチレングリコールで希釈した。他の実施例 (用量タイプ B) では、i.v. 投与量は、試験化合物を 20% ジメチルアセトアミド、40% ポリエチレングリコール 300 及び 40% リン酸緩衝生理食塩水に溶解することによって調製し、p.o. 投与量は、試験化合物をカルボキシメチルセルロース懸濁液 (1% / 体重) 水 / 2.5% ジメチルアセトアミドに溶解することによって調製する。

【0280】

動物は、食料及び飲用水を自由に摂取できる標準待機ゲージに収容する。ただし、投与前、一晚絶食させる p.o. 投与用の動物を除く。試料は、心穿刺により、投与前、投与後 0.083 時間 (i.v. のみ)、0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時

間、8時間及び24時間の時点で、三通り採取する。血漿は、遠心分離器で分離して得て、Applied Biosystems MDS SCIEX API 3000三連四重極型MSに連結させたShimadzu VP System HPLCを用いて、LC-MS/MSにより分析するまで、凍結保存する。分析結果は、1.5～5000 ng/mLの範囲内で調製された標準試料を用いて校正する。

【0281】

薬物動態パラメータは、下記に記載されているとおり、及び当業者にとって明かであるように、ノンコンパートメント分析を用いて、平均濃度値から算出する。半減期($t_{1/2}$)及び消失速度定数(λ)は、有限継代性試料の3つの最終時点での均等加重を用いて、対数直線回帰によって求める。I.v. データの零時濃度(C_0)は、最初の3つの試料時点での均等荷重を用いて、対数直線回帰の外挿によって求める。曲線下面積(AUC)値は、線形台形積分法を用いて算出する。全身クリアランス(CL)は、投与量とAUCとの比率として算出する。見掛け分布容積(Vd)は、CLと λ との比率により算出する。経口バイオアベイラビリティ(%F)は、i.v. とp.o. との比率から求める。AUC値は、用量によって重み付けを行う。

【0282】

薬物動態学パラメータを示す以下の表Fでは、5つの実施例化合物に対して示し、最も近い有効数字に丸める。

表 F

【表 6】

化合物番号	4	23	24	25	26
投与タイプ	A	A	A	B	B
i.v. $t_{1/2}$ (h)	1	0.5	1	0.3	0.3
i.v. C_0 (ng/ml)	300	400	200	100	200
i.v. AUC (h·ng/ml)	100	100	200	40	50

i.v. V_d (ml/kg)	10000	5000	8000	6000	5000
i.v. CL (ml/kg/h)	10000	8000	5000	10000	10000
p.o. $t_{1/2}$ (h)	6	0.6	1	> 0.3	> 0.3
p.o. AUC (h·ng/ml)	300	80	600	10	20
%F	60	10	70	9	8

【0283】

本明細書で引用しているあらゆる参考文献、特許及び公開明細書は、これによって、その全体が参照として本明細書に援用される。

【0284】

本発明は、これらの好ましい実施形態を参照して、詳細に記述しているが、改良形態及び変形形態は、説明され、特許請求項による趣旨及び範囲内であることが理解されよう。

【手続補正書】

【提出日】 令和2年5月15日(2020.5.15)

【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】

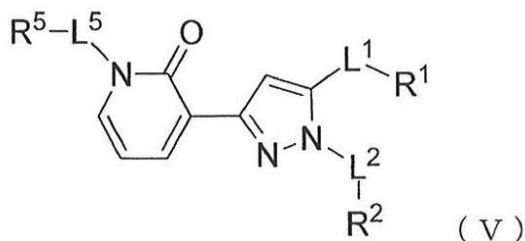
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において疾患または障害を治療または予防するための医薬組成物であって、以下の化合物、又は薬学的に許容可能なその塩、エステル、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物の使用：

式 (V)：

【化 1】



の構造を有する化合物であり、
式中、

L^1 は結合基、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHSO_2-$ 又は $-NR^7-$ であり、

L^2 及び L^5 は独立して、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHSO_2-$ 又は $-NR^7-$ であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、

R^2 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、かつ、

R^7 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である、前記化合物。

【請求項 2】

L^2 は、置換又は非置換アルキレン基又は $-C(O)-$ であり、 R^2 は、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

L^1 は、結合基、 $-S-$ 、 $-NR^7-$ 、置換又は非置換アルキレン基若しくは置換又は非置換ヘテロアルキレン基であり、 R^1 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、置換又は非置換ヘテロアリール基、若しくは、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

L^5 は、結合基であり、若しくは置換又は非置換アルキレン基であり、また、 R^5 は、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは、置換又は非置換

ヘテロアリアル基である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5】

以下表から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用。

化合物番号	IUPAC 名
1	3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
4	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
6	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
23	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
25	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
26	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒド

	ロピリジン-2-オン
27	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
28	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
29	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
30	1-[(2-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
31	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
32	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
33	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
34	1-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
35	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒ

	ドロピリジン-2-オン
36	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
37	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
38	1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
39	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
40	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
41	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
42	1-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
43	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
44	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン

	リジン-2-オン
45	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
46	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
47	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
48	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
49	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
50	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
51	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
52	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
53	1-ベンジル-3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[4-(モ

	ルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1 H-ピラゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロ ピリジン-2-オン
5 4	1-ベンジル-3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾ ール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
5 5	1-ベンジル-3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール- 3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
5 6	2- [3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチ ルプロパノイル) -1H-ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン- 1-イル] アセトニトリル
5 7	2- [3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシ フェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] アセトニトリル
5 8	2- [3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3- イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン- 1-イル] アセトニトリル
5 9	2- [3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] 酢酸
6 0	2- [3- (5- [(5-クロロチオフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3- イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] アセトニトリル
6 1	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチ オフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン -2-オン
6 2	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチ オフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
6 3	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチ オフ ェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1, 2-ジヒドロピリジン -2-オン

	フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメ チル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
64	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメ チル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
65	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
66	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
67	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
68	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イル メチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
69	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
70	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (チオフェン-2-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
71	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- (チオフェン-3-イ ルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
72	3- (1-ベンゾイル-5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラ ゾール-3-イル) -1- ベンジル-1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン

73	3-(1-ベンゾイル-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)-1-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
74	3-(5-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
75	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
76	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
77	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
78	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
79	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
80	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
81	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒ

	ドロピリジン-2-オン
82	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
83	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
84	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
85	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
86	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
87	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフエン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
88	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
89	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
90	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-(2,2-ジメチルプロパ

	ノイル) - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1- メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 1	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール- 3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 2	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール- 3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール- 3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 4	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール- 3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-ヒドロキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール- 3-イル)-1-(チオフェン-2-イルメチル)- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 6	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール-3- イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 7	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール-3- イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン
9 8	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2, 2- ジメチルプロパノイル)-1 H-ピラゾール-3- イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
9 9	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル]アミノ-1-(3-メトキシ-2, 2-

	ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (フラン- 3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 0	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (ピリダジン- 3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 1	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (ピリジン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 2	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (ピリジン- 3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 3	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (ピリジン- 4-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 4	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (ピリミジン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 5	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (チオフェン- 2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 6	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - (チオフェン- 3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン
1 0 7	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン- 2-イル)メチル] アミノ- 1 - (3-メトキシ- 2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1 H-ピラゾール- 3-イル) - 1 - [2 - (モルホリン- 4-イル)エチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン- 2-オン

1 0 8	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 0 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 1	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 1 5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2,3-ジヒドロ-1,

	4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-(ピリジ ン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジ ン-2-オン
1 1 6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-(ピリミ ジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン
1 1 7	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-(チオフ エン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン
1 1 8	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-(チオフ エン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン
1 1 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-[2-(モ ルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒド ロピリジン-2-オン
1 2 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-5-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 1	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 4-ジメトキシフ ェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1-[(2, 4-ジメトキシフ ェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3- イル) -1-(2-メトキシエチル) -1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン
1 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)

3	メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 2 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2, 4-ジメトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エ

	チル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 7	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 8	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 3 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 4 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(2-メトキシフェニル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-

	1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン
1 4 1	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン
1 4 2	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン
1 4 3	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン
1 4 4	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2- ジヒドロピリジン-2-オン
1 4 5	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- [2- (モルホリン-4-イル) -2-オキ ソエチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
1 4 6	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 4 7	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) - 1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オ ン
1 4 8	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(3-メチルオキセタン -3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール- 3-イル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリ ジン-2-オン

1 4 9	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 0	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 1	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 2	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 3	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 4	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 5	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 6	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 5 7	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(4-メチルオキサソ-4-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3

	－イル)－1－(チオフエン－2－イルメチル) －1, 2－ジヒドロピリジン－2－オン
1 5 8	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(4－メチルオキサン－ 4－イル) カルボニル]－1 H－ピラゾール－3 －イル)－1－(チオフエン－3－イルメチル) －1, 2－ジヒドロピリジン－2－オン
1 5 9	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(4－メチルオキサン－ 4－イル) カルボニル]－1 H－ピラゾール－3 －イル)－1－[2－(モルホリン－4－イル) エチル]－1, 2－ジヒドロピリジン－2－オン
1 6 0	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(2－メトキシエチル)－1, 2－ジヒドロピ リジン－2－オン
1 6 1	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(フラン－2－イルメチル)－1, 2－ジヒド ロピリジン－2－オン
1 6 2	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(フラン－3－イルメチル)－1, 2－ジヒド ロピリジン－2－オン
1 6 3	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(ピリダジン－3－イルメチル)－1, 2－ジ ヒドロピリジン－2－オン
1 6 4	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(ピリジン－2－イルメチル)－1, 2－ジヒ ドロピリジン－2－オン
1 6 5	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル) メチル] アミノ－1－[(フラン－2－イル) カ ルボニル]－1 H－ピラゾール－3－イル)－1 －(ピリジン－3－イルメチル)－1, 2－ジヒ ドロピリジン－2－オン
1 6	3－(5－[(5－クロロチオフエン－2－イル)

6	メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 6 7	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 6 8	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 6 9	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 7 0	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 7 1	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 7 2	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-フェニルエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 7 3	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 7 4	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-1-イルメチル) -1, 2-ジ

	ヒドロピリジン-2-オン
175	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
176	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
177	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
178	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリミジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
179	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
180	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
181	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(フラン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
182	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
183	3-(5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフェン-2-イル)

	カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (フラン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 4	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (フラン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 5	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリダジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 6	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 7	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 8	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリジン-4-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 8 9	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (ピリミジン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 0	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-2-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 1	3 - (5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル] アミノ-1 - [(チオフェン-2-イル)カルボニル] - 1 H-ピラゾール-3-イル) - 1 - (チオフェン-3-イルメチル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

1 9 2	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 3	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 4	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 5	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 6	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(フラン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 7	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 8	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
1 9 9	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 0 0	3-(5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ-1-[(チオフエン-3-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジ

	イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
210	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
211	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
212	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
213	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
214	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
215	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
216	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
217	3- (5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

2 1 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1- [4- (モルホリン-4-イル) フェニル] カルボニル-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 1 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (1 H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-メトキシエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (2-フェニルエチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (フラン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-1-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (ナフタレン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリダジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 7	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1 H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

2 2 8	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 2 9	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 0	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 1	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 2	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- (チオフエン-3-イルメチル) -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 3	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) -2-オキソエチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 4	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 5	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1- [2- (ピリジン-2-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 6	3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 7	3- [5- (ベンジルアミノ) 1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 8	3- [5- (ベンジルアミノ) 1- [(フラン-2-イル) カルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル] -1- (ピリジン-2-イルメチル) -

	1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 3 9	3-[5-(ジメチルアミノ)-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 0	3-[5-(ジメチルアミノ)-1-[(フラン-2-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-3-イル]-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 1	3-1-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 2	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(2-メトキシエチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 3	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(フラン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 4	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(フラン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 5	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリダジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 6	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 4 7	3-1-[(2-クロロフェニル)カルボニル]-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

2 4 8	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (ピリジン-4-イルメチル) -1, 2-ジヒ ドロピリジン-2-オン
2 4 9	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (ピリミジン-2-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン
2 5 0	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (チオフェン-2-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン
2 5 1	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - (チオフェン-3-イルメチル) -1, 2-ジ ヒドロピリジン-2-オン
2 5 2	3-1- [(2-クロロフェニル) カルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2-イル) メ チル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル-1 - [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 5 3	3-1- [(4-tert-ブチルフェニル) カ ルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2 -イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3 -イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 5 4	3-1- [(4-tert-ブチルフェニル) カ ルボニル] -5- [(5-クロロチオフェン-2 -イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3 -イル-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン -2-オン
2 5 5	3-5-アミノ-1- [(フラン-2-イル) カ ルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
2 5 6	3-5-アミノ-1- [(フラン-2-イル) カ ルボニル] -1H-ピラゾール-3-イル-1- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2-ジヒド ロピリジン-2-オン
2 5 7	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフェ ン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-

	ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
258	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
259	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
260	エチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセタート
261	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
262	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(2-メトキシフェニル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
263	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1- [(フラン-3-イル) カルボニル] - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
264	tert-ブチル 2- [3- (5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] アセテート
265	1- [(5- [(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル] アミノ-3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) カルボニル] シクロプロピルメチル 1- (ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-カルボキシレート

【請求項 6】

前記疾患又は障害が、トロンビンの阻害及びカリクレインの阻害のいずれか 1 以上に応答性である、請求項 1に記載の使用。

【請求項 7】

前記疾患又は障害が血栓疾患である、請求項 1に記載の使用。

【請求項 8】

血栓疾患は、急性冠症候群、血栓症、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、心原性血栓塞栓症、播種性血管内凝固、血塊血栓及び播種性血管内凝固である、請求項 7に記載の使用

。

【請求項 9】

前記疾患又は障害が、血餅による血栓の存在又は潜在的形成を伴う、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 10】

前記疾患又は障害が、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛およびがんからなる群から選択される 1 以上である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 11】

前記化合物がトロンビンを阻害することによって機能する、および／または血液凝固を阻害する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 12】

前記疾患又は障害がカリクレイン関連障害である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 13】

前記カリクレイン関連障害は、血栓症疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、皮膚科学的疾患、及び眼疾患からなる群から選択される 1 以上である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

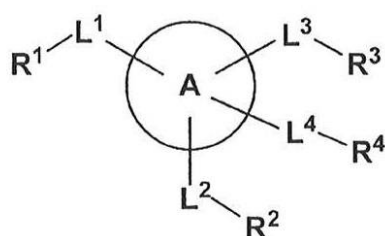
化合物が、カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 15】

対象においてカリクレイン関連疾患又は障害を治療又は予防するための医薬組成物の使用であって、以下化合物、又は薬学的に許容可能なその塩、エステル、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物：

式 (I a)

【化 2】



(I a)

の化合物

{式中、

環 A は、置換又は非置換ピラゾリル基又は置換又は非置換トリアゾリル基であり；

L¹、L²及び L⁴は独立して、不在、結合基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-であり；

L³は、結合、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-NH-SO₂-又は-NR⁷-；

R¹、R²及び R⁴は、独立して、不在、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール基であり、L¹が不在であるとき、R¹は、不在であり、L²が不在であるとき、R²は、不在であり、また、L⁴が不在であるとき、R⁴は、不在であり；

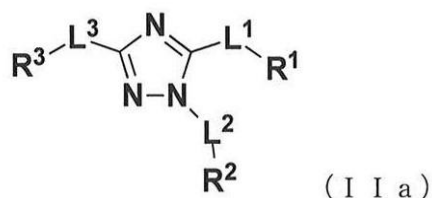
R³は、水素、ハロゲン、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、若しくは置換又は非置換ヘテロアリール

基であってもよく、 L^2 が不在であるとき、 R^2 は、不在であり、 L^3 が不在であるとき、 R^3 は、不在であり、また、 L^4 が不在であるとき、 R^4 は、不在であり；かつ
 R^7 は、水素、置換又は非置換アルキル基、置換又は非置換ヘテロアルキル基、置換又は非置換アルキレン基、置換又は非置換ヘテロアルキレン基、置換又は非置換シクロアルキル基、置換又は非置換シクロアルケニル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル基、置換又は非置換ヘテロシクロアルケニル基、置換又は非置換アリール基、置換又は非置換縮合環アリール基、又は置換又は非置換ヘテロアリール基である}。

【請求項 16】

化合物が、式 (I I a)：

【化 3】

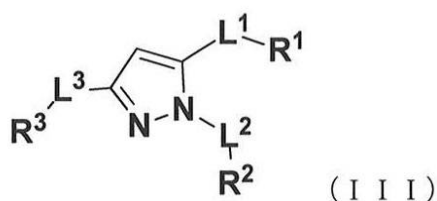


の構造を有する請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

化合物が、式 (I I I)：

【化 4】



の構造を有する請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】

化合物が、表 B または C のいずれかから選択される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 19】

カリクレイン関連障害が、血栓性疾患、線溶系疾患、癌種、炎症性疾患、皮膚科学的疾患、又は眼疾患である、請求項 15～18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、カリクレインを阻害することによって機能する、請求項 15 に記載の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	C 0 7 D	231/38	C S P Z
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	

- (72)発明者 ショート, ケヴィン, マイケル
アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0, ス
イート 1 0 0 ビー
- (72)発明者 ファム, サン, ミン
アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0, ス
イート 1 0 0 ビー
- (72)発明者 ウィリアムズ, デイヴィッド, チャールズ
アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0, ス
イート 1 0 0 ビー
- (72)発明者 キタ, デイヴィッド, ベン
アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, カトー ロード 4 8 8 2 0, ス
イート 1 0 0 ビー

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB04 BB09 CC22 CC41 CC75 CC92
DD11 DD12 DD22 DD29 DD41 EE01
4C076 AA12 BB24 CC10 CC18 FF68
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC41 BC60 GA02 GA04 GA07 GA08
GA12 MA01 MA04 MA17 MA52 MA58 NA14 ZA33 ZA83 ZA89
ZB13 ZC20