

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7627661号
(P7627661)

(45)発行日 令和7年2月6日(2025.2.6)

(24)登録日 令和7年1月29日(2025.1.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 7 E

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/10

請求項の数 8 (全126頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-556143(P2021-556143)

(86)(22)出願日 令和2年11月12日(2020.11.12)

(86)国際出願番号 PCT/JP2020/042247

(87)国際公開番号 WO2021/095801

(87)国際公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)

審査請求日 令和5年10月24日(2023.10.24)

(31)優先権主張番号 特願2019-205344(P2019-205344)

(32)優先日 令和1年11月13日(2019.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 000004156

日本新薬株式会社

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
4番地

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(74)代理人 100221578

弁理士 林 康次郎

(72)発明者 及川 幸也

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
4番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 山中 卓人

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
最終頁に続く

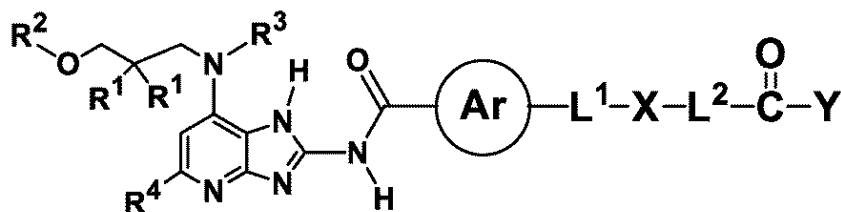
(54)【発明の名称】 アザベンゾイミダゾール化合物及び医薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式[1]：

【化1】



[1]

[式中、

R¹は、水素原子、もしくはアルキルであるか、または2つのR¹が隣接する炭素原子と一緒に、3～7員のシクロアルキル、もしくは酸素を含有する非芳香族複素環を形成してもよく、

R²は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、またはアルコキシアルキルであり、

R³は水素原子、アルキル、またはアルコキシアルキルであり、

R^4 はアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、またはトリハロアルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルであり、

A_r は、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基であり、

A_r にかかる芳香族炭素環式基および芳香族炭素複素環式基は以下の(1)～(3)からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

(1) ハロゲン

(2) アルキル

(3) アルコキシ、

L^1 は、結合手、(C1～C6)アルキレン、(C1～C6)ハロアルキレン、(C1～C6)アルキレン-N(Ra)-、(C1～C6)アルキレン-O-、または-C(O)-であり、

ここで、Raは水素原子、またはアルキルであり、

Xは、シクロアルキレン、アルキレン、ハロゲンで置換されていてもよい非芳香族炭素複素環式基、または結合手であり、

L^2 は、結合手、(C1～C6)アルキレン、-O-(C1～C6)アルキレン、または-N(Rb)-(C1～C6)アルキレンであり、

ここでRbは水素原子、またはアルキルであり、

Yは、OH、 $NHSO_2$ (アルキル)、 $NHSO_2$ (シクロアルキル)、 $NHSO_2$ (ハロアルキル)、 $NHSO_2$ (モノアルキルアミノ)、 $NHSO_2$ (ジアルキルアミノ)、 $NHSO_2$ (アルコキシ)、NH(アルコキシ)、またはNH(アルキル)である]で表されるアザベンゾイミダゾール化合物、もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が、アルキル、または2つの R^1 が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキルであり、

R^2 が、アルキルであり、

R^3 が、アルキルであり、

R^4 がトリハロアルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、またはトリハロアルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項1に記載のアザベンゾイミダゾール化合物、もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項3】

R^1 が、2つの R^1 の隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキルを形成し、

R^2 がアルキルであり、

R^3 がアルキルであり、

R^4 がトリハロアルキル、および以下の基からなる群から選択される1個の基で置換されているピリジル

(1) アルコキシ

(2) シクロアルキル、

A_r が、芳香族複素環式基であり、

L^1 は、結合手、(C1～C6)アルキレン、(C1～C6)アルキレン-N(Ra)-であり、

ここで、Raはアルキルであり、

Xが結合手であり、

L^2 が結合手であり、

YがOHである請求項1に記載のアザベンゾイミダゾール化合物、もしくはその医薬上

10

20

30

40

50

許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 4】

アザベンゾイミダゾール化合物が次の (1) ~ (14) のいずれかに記載の化合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 3 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] プロパン酸、

(2) 3 - [6 - ({ 5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] プロパン酸、

10

(3) 3 - [6 - ({ 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] プロパン酸、

(4) 3 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン酸、

20

(5) 2 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸、

(6) 2 - ({ [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } (メチル) アミノ) 酢酸、

(7) 4 - [4 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] ブタン酸、

30

(8) 4 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ブタン酸、

(9) 3 - [6 - ({ 5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] プロパン酸、

40

(10) 3 - [6 - ({ 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン - 2 - イル] プロパン酸、

(11) 4 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ブタン酸、

(12) 4 - [6 - ({ 5 - [6 - エトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3

50

－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)－1H－イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]ブタン酸、

(13) 3－[6－({5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)－1H－イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]プロパン酸、

(14) 4－[6－({5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)－1H－イミダゾ[4,5-b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]ブタン酸。

10

【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項6】

請求項1～4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するM3ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)。

【請求項7】

請求項1～4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、

20

M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害、若しくは蓄尿障害、緑内障又は糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項8】

M3受容体が関与する膀胱・尿路系疾患における排尿障害又は蓄尿障害が、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、神経因性膀胱、尿道弛緩不全又は排尿筋－外尿道括約筋協調不全によるものである、請求項7に記載の予防剤又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、新規なアザベンゾイミダゾール化合物、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アセチルコリン(ACh)は、副交感神経や運動神経の末端から放出され、アセチルコリン受容体(AChR)に結合することで神経刺激を伝達する神経伝達物質である。アセチルコリン受容体はGタンパク質共役型のムスカリン受容体とイオンチャネル型のニコチン受容体とに大別される。ムスカリン受容体はM1～M5の5つのサブタイプに分類される。サブタイプM3のムスカリン受容体(以下、「M3受容体」という場合がある。)は主に膀胱、消化管、瞳孔、唾液腺、涙腺等で発現し、膀胱、消化管、瞳孔の収縮、唾液及び涙液の分泌等に関与することが報告されている(非特許文献1、2参照)。

40

【0003】

そして、M3受容体シグナルを増強する作用を有する化合物は膀胱・尿路系疾患、消化管疾患、口腔疾患、及び眼疾患等の予防剤又は治療剤として有用であると期待されている(非特許文献3～6参照)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【文献】Pharmacological Reviews, 1998, Vol. 50, No. 2, p. 279-290

50

【文献】British Journal of Pharmacology, 2006, Vol. 148, No. 5, p. 565-578

【文献】Arabian Journal of Urology, 2013, Vol. 11, No. 4, p. 319-330

【文献】Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol. 25, p. 12-19

【文献】Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol. 10, No. 16, p. 2663-2677

【文献】Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

【文献】Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol. 38, No. 9, p. 837-847

【文献】Nature, 2012, Vol. 482, p. 552-556

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

Gタンパク質共役型の受容体において、内因性のアゴニストが結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位の構造が多数報告されており、近年、このアロステリック部位に大きな注目が集まっている（非特許文献7参照）。アロステリック部位に結合するリガンドによっては、受容体の構造を変化させ、内因性のアゴニストと受容体との結合力を増加させる。これにより、受容体に対して内因性のアゴニスト刺激依存的なシグナルレベルを増強することができる。本明細書において、このようにアロステリック部位に結合することにより内因性のアゴニストに起因する受容体のシグナルレベルを増強するリガンドをポジティブアロステリックモジュレーター（Positive Allosteric Modulator: PAM）と呼ぶ。すなわち、ポジティブアロステリックモジュレーターとは、内因性のアゴニストが結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位に結合してアゴニストのシグナルを増強するリガンドを意味する。

【0006】

また近年、M3受容体についても内因性のアゴニスト（アセチルコリン、ムスカリン）が結合するオルソステリック部位とは異なるアロステリック部位が報告されている（非特許文献8参照）。M3受容体のPAM（以下、「M3 PAM」とする。）は、M3受容体に対して内因性のアゴニスト刺激依存的なシグナルレベルを増強できると考えられる。このため、M3 PAMはより生理的な条件の下でM3受容体のシグナルレベルを増強でき、M3受容体が関与する疾患に対する治療上有望であることが期待される。

【0007】

本発明は、M3 PAM活性を有する化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、鋭意研究の結果、下記の式〔1〕で示されるアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物（明細書中、「本発明化合物」と称する場合がある。）がM3 PAM活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は、以下の（項1）～（項8）の発明を挙げることができる。

（項1）

次の式〔1〕

10

20

30

40

50

C(=O)Nc1nc2c(ncn2c1C(=O)N(C)(C)C()*)C(*)

[1]

R⁴がトリハロアルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、またはトリハロアルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルである、項1に記載のアザベンゾイミダゾール化合物、もしくはその医薬上許容さ

れる塩、またはその溶媒和物。

(項 3)

R¹ が、2つの R¹ の隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキルを形成し、

R² がアルキルであり、

R³ がアルキルであり、

R⁴ がトリハロアルキル、および以下の基からなる群から選択される1個の基で置換されているピリジル

(1) アルコキシ

(2) シクロアルキル、

A_r が、芳香族複素環式基であり、

L¹ は、結合手、(C₁～C₆) アルキレン、(C₁～C₆) アルキレン-N(R_a)ーであり、

ここで、R_a はアルキルであり、

X が結合手であり、

L² が結合手であり、

Y がOHである項1に記載のアザベンゾイミダゾール化合物、もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 4)

アザベンゾイミダゾール化合物が次の(1)～(14)のいずれかに記載の化合物である、項1～項3のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸、

(2) 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸、

(3) 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸、

(4) 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン酸、

(5) 2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸、

(6) 2-({ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル} (メチル)アミノ)酢酸、

(7) 4-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブタン酸、

10

20

30

40

50

(8) 4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸、

(9) 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル]プロパン酸、

(10) 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル]プロパン酸、

10

(11) 4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸、

(12) 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸、

20

(13) 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸、

(14) 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸。

(項5)

項1～項4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

30

(項6)

項1～項4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するM3ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)。

(項7)

項1～項4のいずれかに記載のアザベンゾイミダゾール化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、

M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害、若しくは蓄尿障害、緑内障又は糖尿病の予防剤又は治療剤。

40

(項8)

M3受容体が関与する膀胱・尿路系疾患における排尿障害又は蓄尿障害が、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、神経因性膀胱、尿道弛緩不全又は排尿筋-外尿道括約筋協調不全によるものである、項7に記載の予防剤又は治療剤。

【発明の効果】

【0010】

本発明によると、M3 PAM活性を有するアザベンゾイミダゾール化合物を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

50

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

【0012】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を表す。

【0013】

「アルキル」としては、例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～10個の炭素原子、好ましくは1個～8個の炭素原子、より好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、*tert*-ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、1-エチルブチル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1,1-ジメチルブチル、テキシル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、及びイソオクチル等を挙げることができる。

【0014】

「トリハロアルキル」は、上記「アルキル」に上記「ハロゲン」が3個置換した基を示す。具体的には、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、及びトリフルオロエチル等を挙げることができる。

【0015】

「アルコキシ」は、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を表す。例えば、直鎖又は分枝鎖の1個～8個の炭素原子、好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、及び*n*-オクチルオキシ等を挙げることができる。

【0016】

「アルコシアルキル」のアルコキシ部分としては、上記と同様の「アルコキシ」を挙げることができる。

【0017】

「アルキレン」とは、炭素数1～6の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を有するアルキレンを挙げることができる。具体的には、メチレン、エチレン、及びプロピレン等を挙げることができる。

【0018】

「シクロアルキルが置換したアルキル」のシクロアルキル部分としては、後述の「シクロアルキル」を挙げることができる。

【0019】

「酸素を含有する非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子を含有する、3～8員の非芳香族複素環基、より好ましくは5～7員の非芳香族複素環基を挙げることができる。具体的には、オキサニル（1-オキサニル、2-オキサニル）、オキサニル（1-オキサニル、2-オキサニル、3-オキサニル）、及びオキセパニル（1-オキセパニル、2-オキセパニル、3-オキセパニル）等を挙げることができる。

【0020】

「芳香族炭素環式基」としては、例えば、単環～3環性であって、炭素数が6～14個の芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、10-フェナントリル等を挙げることができる。なかでもフェニルが好ましい。

【0021】

「シクロアルキル」とは、単環～3環性であって、環状の非芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、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、シクロオクチルを挙げることができる。

【0022】

上記の「シクロアルキル」は、橋かけ式炭化水素基であってもよい。かかる橋かけ式炭化水素基としては、例えば、

- ・ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル（例えば、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-1-イル、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル、）、
- ・ビシクロ〔1.1.1〕ペンタニル（例えば、ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル、ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-2-イル）、
- ・ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタニル（例えば、ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタン-1-イル、ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタン-2-イル、ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタン-3-イル、ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタン-7-イル、）、
- ・ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル（例えば、ビシクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2-イル、）、
- ・ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル（例えば、ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-1-イル、ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-2-イル、ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-3-イル、ビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-イル、）、または
- ・キューバン-1-イルを挙げることができる。

【0023】

上記の「シクロアルキル」は、スピロ環式基であってもよい。かかるスピロ環式基としては、例えば、

- ・スピロ〔3.3〕ヘプタニル（例えば、スピロ〔3.3〕ヘプタン-1-イル、スピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）、
- ・スピロ〔4.4〕ノナニル（例えば、スピロ〔4.4〕ノナン-1-イル、スピロ〔4.4〕ノナン-2-イル）、
- ・スピロ〔5.5〕ウンデカニル、（例えば、スピロ〔5.5〕ウンデカン-1-イル、スピロ〔5.5〕ウンデカン-2-イル、スピロ〔5.5〕ウンデカン-3-イル）、または
- ・スピロ〔2.5〕オクタニル（例えば、スピロ〔2.5〕オクタン-1-イル、スピロ〔2.5〕オクタン-4-イル、スピロ〔2.5〕オクタン-5-イル、スピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）を挙げることができる。

【0024】

「ヘテロアリール」としては、例えば、単環～3環性であって、構成原子として、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有し、炭素数が6～14個の芳香環を挙げることができる。具体的には、例えば、

- ・フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、
- ・チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、
- ・ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、
- ・イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、
- ・ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、
- ・トリアゾリル（例えば、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル）、
- ・テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、
- ・オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、
- ・イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、
- ・オキサジアゾリル（例えば、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）、
- ・チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、

- ・チアジアゾリル（例えば、1，3，4-チアジアゾリル、1，2，4-チアジアゾリル、1，2，3-チアジアゾリル）、
- ・イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、
- ・ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、
- ・ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、
- ・ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、
- ・ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、
- ・ベンゾチアジアゾリル（例えば、1，2，3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、1，2，3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2，1，3-ベンゾチアジアゾール-4-イル、2，1，3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、）、
- ・ベンゾチアジアゾリル（例えば、ベンゾチアジアゾール-2-イル、ベンゾチアジアゾール-4-イル、ベンゾチアジアゾール-5-イル、ベンゾチアジアゾール-6-イル、ベンゾチアジアゾール-7-イル、）、
- ・インドリル（例えば、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、）、
- ・ベンゾチオフェニル（例えば、1-ベンゾチオフェン-2-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イル、1-ベンゾチオフェン-4-イル、1-ベンゾチオフェン-5-イル、1-ベンゾチオフェン-6-イル、1-ベンゾチオフェン-7-イル、）、
- ・1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェニル（例えば、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-2-イル、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-3-イル、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-4-イル、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-5-イル、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-6-イル、1，1-ジオキソ-1-ベンゾチオフェン-7-イル）、
- ・キノリル（キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル）、または
- ・1，3-ベンズオキサゾール-2-イルを挙げることができる。

【0025】

「非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状の非芳香族環式基を挙げることができる。具体的には、例えば、

- ・オキセタニル（例えば、2-オキセタニル、3-オキセタニル）、
- ・アゼチジニル（例えば、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル）、
- ・テトラヒドロピラニル（例えば、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、
- ・1，4-ジオキサニル（例えば、1，4-ジオキサニル-2-イル）、
- ・1，3-ジオキサニル（例えば、1，3-ジオキサニル-2-イル、1，3-ジオキサニル-4-イル、1，3-ジオキサニル-5-イル）、
- ・ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、
- ・ピペリジニル（例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、
- ・ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、
- ・アゼパニル（例えば、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル）、
- ・アゾカニル（例えば、1-アゾカニル、2-アゾカニル、3-アゾカニル、4-アゾカニル、5-アゾカニル）、
- ・ホモピペリジニル（例えば、2-ホモピペリジニル、3-ホモピペリジニル、4-ホモピペリジニル）、
- ・モルホリニル（例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル）、
- ・チオモルホリニル（例えば、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオ

モルホリニル)、または

・テトラヒドロフリル (2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル) を挙げる
ことができる。

【0026】

上記の「非芳香族複素環式基」は、橋かけ環式基であってもよい。かかる橋かけ環式基としては、例えば、

・3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル (例えば、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-1-イル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)、

10

・3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル (例えば、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル)、

・キヌクリジニル (例えば、キヌクリジン-2-イル、キヌクリジン-3-イル、キヌクリジン-4-イル)、または

・6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル (例えば、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-7-イル) を挙げる
ことができる。

20

【0027】

上記の「非芳香族複素環式基」は、スピロ環式基であってもよい。かかるスピロ環式基としては、例えば、

・6-アザスピロ [2. 5] オクタニル (例えば、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-1-イル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-5-イル)、

・3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル (例えば、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-1-イル、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2-イル、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル)、

30

・2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル (例えば、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-1-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-5-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル)、

・7-アザスピロ [3. 5] ノナニル、(7-アザスピロ [3. 5] ノナン-1-イル、7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル、7-アザスピロ [3. 5] ノナン-5-イル、7-アザスピロ [3. 5] ノナン-6-イル)、または

・2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、(2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) を挙げる
ことができる。

40

【0028】

以下、式 [1] の各記号について説明する。

式 [1] における R^1 は、水素原子、若しくはアルキルであるか、又は2つの R^1 が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキル、若しくは酸素を含有する非芳香族複素環を形成していてもよい。

【0029】

R^1 にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

【0030】

R^1 にかかる、2つの R^1 が隣接する炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアル

50

キルとしては、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、シクロヘプチルが好ましく、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルがより好ましい。

【0031】

式〔1〕における R^2 は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、又はアルコキシアルキルである。

【0032】

R^2 にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチルが好ましく、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチルがより好ましい。

【0033】

式〔1〕における R^3 は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルが置換したアルキル、又はアルコキシアルキルである。

10

【0034】

R^3 にかかる「アルキル」としては、メチル、エチル、 n -プロピルが好ましく、メチル、エチルがより好ましい。

【0035】

式〔1〕における R^4 は、アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個若しくは2個の基で置換されていてもよいピリジル、又はトリハロアルキル、ハロゲン、アルコキシ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1個～3個の基で置換されていてもよいフェニルである。

【0036】

20

R^4 にかかる、1個又は2個のアルキルで置換されていてもよいピリジルにおける「トリハロアルキル」としては、トリフルオロメチルが好ましい。

【0037】

R^4 にかかる、1個又は2個のアルコキシで置換されていてもよいピリジルにおける「アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 n -ブトキシが好ましく、エトキシがより好ましい。

【0038】

R^4 にかかる、1個又は2個のシクロアルキルで置換されていてもよいピリジルにおける「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチルが好ましく、シクロプロピルがより好ましい。

30

【0039】

R^4 にかかる、1個～3個のトリハロアルキルで置換されていてもよいフェニルにおける「トリハロアルキル」としては、トリフルオロメチルが好ましい。

【0040】

R^4 にかかる、フェニルに置換していてもよい「シクロアルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチルが好ましく、シクロプロピルがより好ましい。

【0041】

R^4 としては、上記アルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、シアノ、及びシクロアルキルからなる群から選択される1つの基、並びにトリハロアルキルで置換されたピリジルが好ましい。

40

【0042】

Ar としては、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である。

芳香族複素環式基が好ましく、

ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2- a 〕ピリジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 2- a 〕ピリジル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン、ピリダジニルがより好ましい。

【0043】

L^1 は、結合手、($C_1 \sim C_6$)アルキレン、($C_1 \sim C_6$)アルキレン- $N(R_a)$

50

一、(C1～C6)アルキレンーOー、またはーC(O)ーである。

結合手、(C1～C6)アルキレンが好ましく、

(C1～C6)アルキレンがより好ましい。

【0044】

Xは、結合手、シクロアルキレン、または非芳香族炭素複素環式基である。

結合手、非芳香族炭素複素環式基が好ましい。

【0045】

L²は、結合手、(C1～C6)アルキレン、ーOー(C1～C6)アルキレン、またはーN(Rb)ー(C1～C6)アルキレンである。

結合手、(C1～C6)アルキレンが好ましく、

結合手がより好ましい。

【0046】

Yは、OH、NH₂SO₂(アルキル)、NH₂SO₂(シクロアルキル)、NH₂SO₂(ハロアルキル)、NH₂SO₂(モノアルキルアミノ)、NH₂SO₂(ジアルキルアミノ)、NH₂SO₂(アルコキシ)、NH(アルコキシ)、またはNH(アルキル)である。

OHがより好ましい。

【0047】

本発明化合物は、公知化合物又は容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例又は公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により除去され得る。

【0048】

本発明にかかるアザベンゾイミダゾール化合物は、そのまま医薬として使用することができるが、公知の方法により医薬上許容される塩、溶媒和物、又は塩の溶媒和物の形にして使用することもできる。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩、若しくはリチウム、カリウム、ナトリウムなどのアルカリ金属の塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩などの有機塩基の塩を挙げることができる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0049】

例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、本発明にかかるアザベンゾイミダゾール化合物を、塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液、塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液、又は塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

【0050】

本発明化合物のうち、不斉炭素を有するものは、各立体異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸(酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等)を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。

【0051】

本発明における式[1]は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記に示す通り、互変異性体[1Eq]や立体異性体も含有する。

10

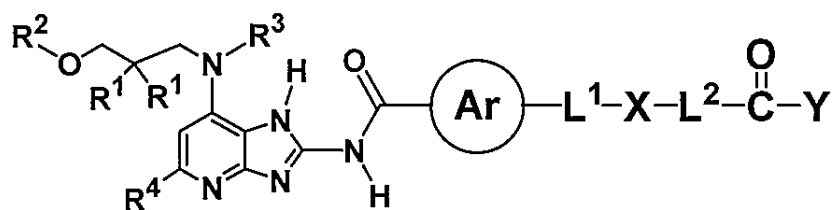
20

30

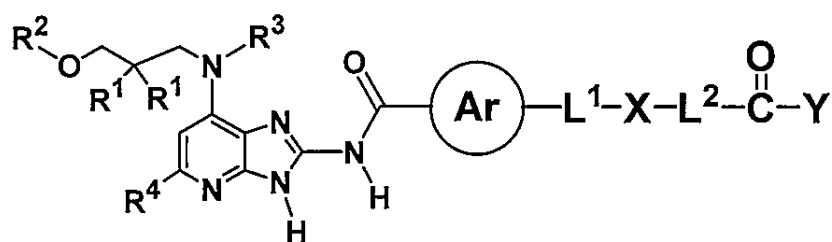
40

50

10



[1]



[1 EQ]

20

30

【 0 0 5 2 】

40

【 0 0 5 3 】

以下の製造方法における各Stepで用いられる溶媒、試薬及び原料が市販されている場合には、市販品をそのまま使用することができる。また、後述の製造方法における各Stepで得られた化合物や、用いられる原料は、塩を形成していてもよく、公知の方法によって他の種類の塩、又は遊離体に変換することができる。逆に以下の製造方法における各Stepで得られた化合物や、用いられる原料が遊離体である場合には、公知の方法によって目的とする塩に変換することができる。かかる塩の例としては、前述の本発明化合物に用いられる塩と同様のものを挙げることができる。

【 0 0 5 4 】

50

【0055】

本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼし得る置換基を有する場合には、これらの置換基に、あらかじめ公知の方法により保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。このような保護基の導入、および保護基の除去は、例えば、ウッツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年に示される条件を適宜選択して用いればよい。

10

【0056】

以下の製造方法の各Stepで得られた化合物は、常法に従い、溶媒抽出、濃縮、蒸留、昇華、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーなどの方法を用いて単離若しくは精製することができ、あるいは、反応混合物若しくは粗生成物の状態で次のStepに使用することもできる。

【0057】

以下の製造方法における各Stepの反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、ラロック(R. C. Larock)著「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition」、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会編「実験化学講座」、第4版、丸善、1992年、カーティー(L. Kuerti)及びザコー(B. Czako)著、富岡清監訳「人名反応に学ぶ有機合成戦略」、化学同人、2006年、ツヴァイフェル(G. S. Zweifel)及びナンツ(M. H. Nantz)著、檜山爲次郎訳「最新有機合成法・設計と戦略」化学同人、2009年などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法などを適宜改良したり、組み合わせて使用することによって行われる。

20

【0058】

製法1：化合物[1]のうち、化合物[1A] (YがOHである場合)、および化合物[1B] (Yが NHSO_2 (アルキル)、 NHSO_2 (シクロアルキル)、 NHSO_2 (ハロアルキル)、 NHSO_2 (モノアルキルアミノ)、 NHSO_2 (ジアルキルアミノ)、NH (アルコキシ)、またはNH (アルキル) から選択される基である場合) の製法

30

【0059】

40

50

[31]



30

Step 1

40

本反応で使用する化合物〔２〕の量は、化合物〔３〕に対して０．５モル当量～２モル当量の範囲内が適当である。

50

イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (以下、「HATU」という)、O - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート (以下、「TBTU」という)、1 - エトキシカルボニル - 2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン (以下、「EDDQ」という)、クロロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスファート (以下、「TCFH」という)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (以下、「EDCI」という)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド (以下、「DMT-MM」という)、N - [1 - (シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ (モルホリノ)] ウロニウム ヘキサフルオロホスファート (以下、「COMU」という)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (以下、「CDI」という) などを挙げるができる。

10

【0064】

縮合剤は、化合物 [2] に対して、1 モル当量 ~ 4 モル当量の範囲内が適当である。

【0065】

本反応において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (以下、「DIEA」という)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (以下、「DBU」という)、ピリジン、N - メチルモルホリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を挙げるができる。

20

【0066】

塩基の使用量としては、例えば、化合物 [2] に対して 1 モル当量 ~ 10 モル当量の範囲内が適当である。

【0067】

本反応において、必要に応じて 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (以下、「HOBt」という。)、N - ヒドロキシコハク酸イミド、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (以下、「HOAt」という)、4 - ジメチルアミノピリジン (以下、「DMAP」という) 等の添加剤を加えることもできる。

【0068】

本反応で前記添加剤を使用する場合、添加剤の使用量としては、化合物 [2] に対してそれぞれ 1 モル当量 ~ 3 モル当量の範囲内が適当である。

30

【0069】

本反応で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン (以下、「THF」という)、エチレングリコールジメチルエーテル (以下、「DME」という) などのエーテル類、ジメチルホルムアミド (以下、「DMF」という)、ジメチルアセトアミド (以下、「DMA」という)、N - メチルピロリドン (以下、「NMP」という) などのアミド類、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシド (以下、「DMSO」という)、アセトニトリル、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

40

【0070】

反応温度は 0 °C ~ 200 °C、好ましくは 0 °C ~ 70 °C の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置 (例えば、マイクロウェーブ合成システム「Initiator」(バイオタージ・ジャパン社製)。) を用いてもよい。

【0071】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5 時間 ~ 72 時間の範囲内が適当である。

【0072】

Step 2

本 Step は、化合物 [4] を適当な酸または塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解

50

することにより、[1 A]を得るStepである。

【0073】

本反応において、使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸（以下、「TFA」という。）、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0074】

本反応において、酸、または塩基の使用量は化合物[4]に対して1～50モル当量が適当である。

【0075】

使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、水、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0076】

反応温度は-10℃～200℃、好ましくは0℃～70℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0077】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常0.5時間～4日間の範囲内が適当である。

【0078】

Step 3

本Stepは、化合物[1 A]と市販、又は公知の方法に準じて製造できる化合物[5]、またはその塩との縮合反応により化合物[1 B]を製造するStepであって、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0079】

化合物[5]の塩としては、適当な酸との塩、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等を挙げることができる。

【0080】

本反応で使用する化合物[5]の量は、化合物[1 A]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

【0081】

本反応は縮合剤の存在下で行う。用いる縮合剤としては、例えば、HBTU、HATU、TBTU、EEDQ、TCFH、EDC、DMT-MM、COMU、CDIなどを挙げることができる。

【0082】

縮合剤は、化合物[1 A]に対して、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

【0083】

本反応において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIPEA、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0084】

塩基の使用量としては、例えば、化合物[1 A]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

【0085】

本反応において、必要に応じてHOBt、N-ヒドロキシコハク酸イミド、HOAt、DMAP等の添加剤を加えることもできる。

【0086】

本反応で前記添加剤を使用する場合、添加剤の使用量としては、化合物〔1 A〕に対してそれぞれ1モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0087】

本反応で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、1、4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、DMSO、アセトニトリル、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0088】

反応温度は0℃～200℃、好ましくは0℃～70℃の範囲内で行うことができる。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

10

【0089】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5時間～4日間の範囲内が適当である。

【0090】

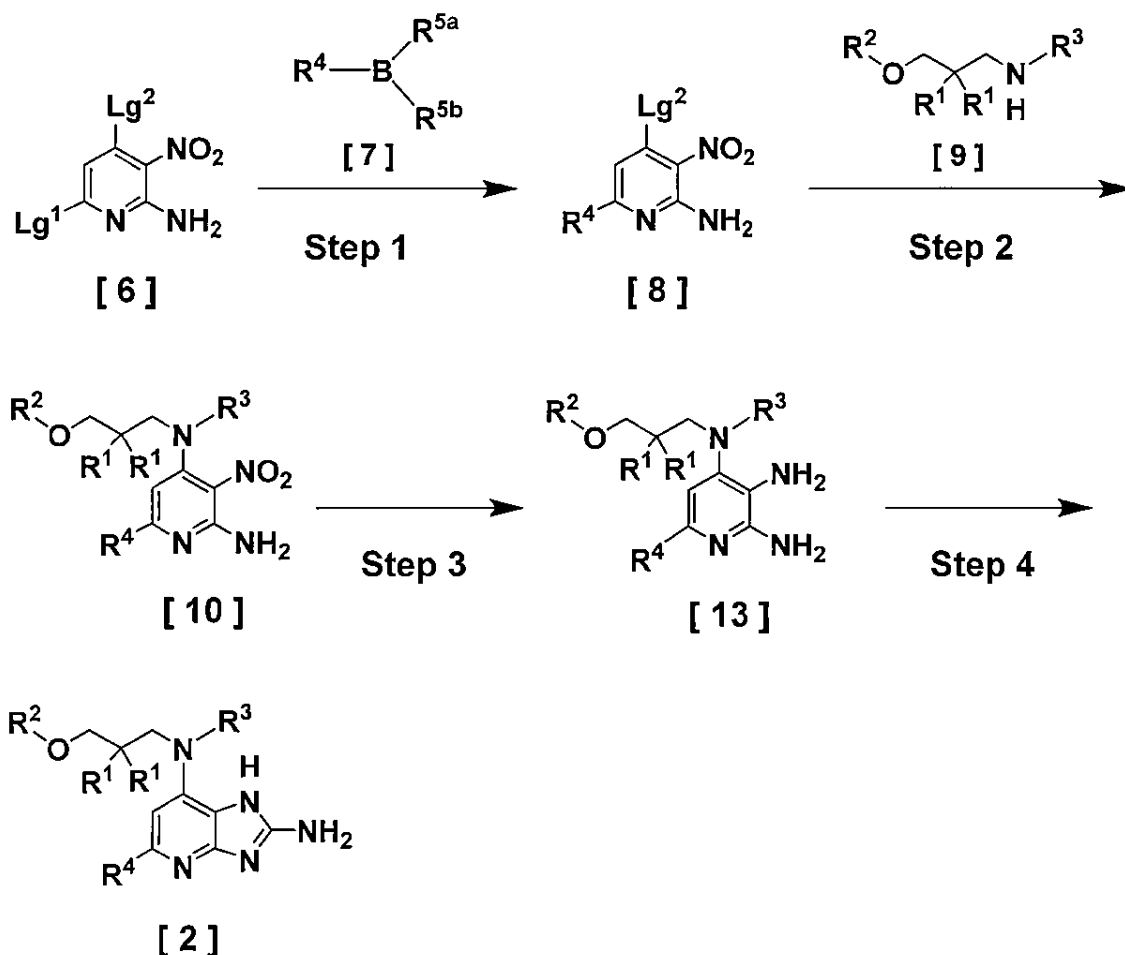
化合物〔2〕の製法

化合物〔2〕は、例えば、次に挙げる製法に従って製造することができる。

【0091】

【化4】

20



30

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、前記と同義である。 R^{5a} 、及び R^{5b} は、い

50

ずれもヒドロキシ基を表すか、又は R^{5a} と R^{5b} が一緒になって、 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、若しくは $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ である。 Lg^1 、 Lg^2 は脱離基であり、 Lg^1 、 Lg^2 の例としては、例えば、塩素原子、臭素原子などを挙げることができる。)

【0092】

Step 1

本Stepは、化合物[6]に対し、パラジウム触媒、及び塩基存在下、市販若しくは公知の方法によって製造するホウ素化合物[7]との反応、いわゆるクロスカップリング反応により化合物[8]を得るStepである。

【0093】

使用する化合物[7]の量は、化合物[6]に対して、1モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

【0094】

使用するパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム・クロロホルム付加体(以下、「 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 」という)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム(以下、「 $Pd_2(dba)_3$ 」という)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(以下、「 $Pd(PPh_3)_4$ 」という)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体(以下、「 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 」という)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 」という)、[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(以下、「 $Pd(dtbpf)Cl_2$ 」という)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(以下、「 $PdCl_2(PCy_3)_2$ 」という)、酢酸パラジウム(II)(以下、「 $Pd(OAc)_2$ 」という)などを挙げることができる。

【0095】

使用するパラジウム触媒の量は、例えば、化合物[6]に対して0.01モル当量～0.3モル当量の範囲内が適当である。

【0096】

使用する塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0097】

使用する塩基の量は、化合物[6]に対して、例えば、1モル当量～4モル当量の範囲内が適当である。

【0098】

本Stepにおいて、必要に応じて適当な配位子を使用してもよい。使用しうる配位子の例としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(以下、「 $dppf$ 」という)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(以下、「 $Xantphos$ 」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(以下、「 $XPhos$ 」という)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(以下、「 $BINAP$ 」という)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロピルビフェニル(以下、「 $RuPhos$ 」という)、トリフェニルホスフィン(以下、「 PPh_3 」という)、トリシクロヘキシルホスフィン(以下、「 PCy_3 」という)などを挙げることができる。

【0099】

使用する配位子の量は、例えば、パラジウム触媒に対して、1モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

【0100】

本Stepにおいて、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されない

10

20

30

40

50

が、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DMEなどのエーテル類、DMF、DMA、NMPなどのアミド類、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0101】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20℃～200℃の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0102】

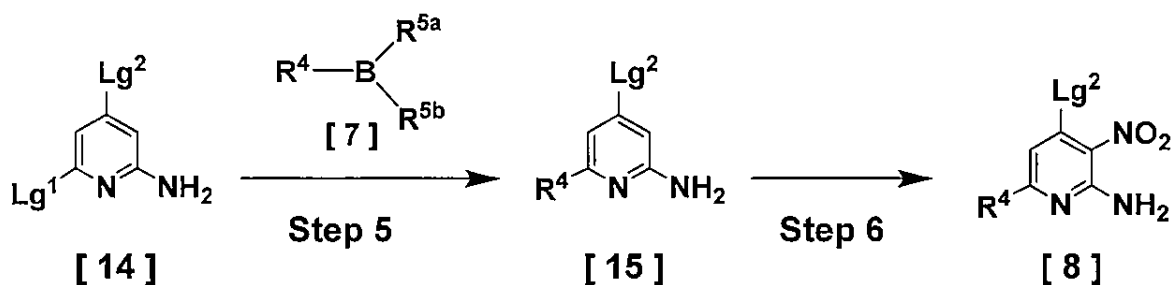
反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.1時間～24時間の範囲内が適当である。

【0103】

また、化合物[8]は、以下のStep 5及びStep 6を経由して製造することもできる。

【0104】

【化5】



(式中、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、Lg¹、およびLg²は、前記と同義である。)

【0105】

Step 5

本Stepは、化合物[14]と、化合物[7]とのパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応であり、上記化合物[2]の製法、Step 1と同様の反応条件で実施することができる。

【0106】

Step 6

本Stepは、適当なニトロ化剤存在下、化合物[15]をニトロ化して化合物[8]を得るStepであり、ニトロ化反応として公知の方法に準じて実施することができる。

【0107】

使用するニトロ化剤としては、例えば、硝酸、発煙硝酸、硝酸銅、硝酸ナトリウム、硝酸カリウムなどを挙げることができる。

【0108】

使用するニトロ化剤の量は、化合物[15]に対して、1モル当量～1.1モル当量の範囲内が適当である。

【0109】

本Stepにおいて、使用する溶媒としては、使用する試薬の種類に従って選択されるが、例えば、濃硫酸、濃塩酸などを挙げることができる。

【0110】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～40℃の

範囲内、より好ましくは 5 °C ~ 15 °C の範囲内が適当である。

【0111】

反応時間は、使用する原料及び試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5 時間 ~ 12 時間の範囲内、より好ましくは 1 時間 ~ 3 時間の範囲内が適当である。

【0112】

Step 2

本 Step は化合物 [8] と市販、又は公知の方法に従って製造できる化合物 [9] との反応により、芳香族アミノ化合物 [10] を得る Step である。

【0113】

化合物 [9] は、適当な酸との塩、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の形態で用いてもよい。

【0114】

化合物 [9] の使用量としては、化合物 [8] に対して 0.5 モル当量 ~ 1.5 モル当量の範囲内が適当である。

【0115】

本 Step において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DIEA、DBU などの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

【0116】

塩基の使用量としては、例えば、化合物 [8] に対して 1 モル当量 ~ 10 モル当量の範囲内が適当である。

【0117】

使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、1,4-ジオキサン、THF、DME などのエーテル類、DMF、DMA などのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、DMSO、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0118】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、20 °C ~ 200 °C の範囲内が適当である。また、必要に応じて、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

【0119】

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、0.5 時間 ~ 24 時間の範囲内が適当である。

【0120】

また、化合物 [6] を原料として化合物 [10] を製造する場合、Step 1 と Step 2 の順番を入れ替えても化合物 [10] を得ることができる。その場合の反応条件は、上記化合物 [2] の製法、Step 1、および Step 2 の反応条件と同様である。

【0121】

Step 3

本 Step は、化合物 [10] のニトロ基を還元することにより、芳香族ジアミン化合物 [13] を得る Step であり、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。本還元反応は、例えば、適当な溶媒中、還元鉄と塩化アンモニウム等を使用する鉄還元、亜鉛粉末と塩化アンモニウム又は酢酸等を使用する亜鉛還元等を行うことで達成される。

【0122】

本還元反応で使用しうる還元剤としては、還元鉄、亜鉛粉末、塩化スズ (II) 等を挙げることができる。

【0123】

本 Step において、使用する還元剤の量は、化合物 [10] に対して 1 モル当量 ~ 10 モル当量の範囲内が適当である。

【0124】

10

20

30

40

50

本還元反応において上記の金属試薬を使用する場合、通常、酸を使用する。使用する酸としては、塩酸、酢酸、塩化アンモニウム等を挙げることができる。

【0125】

本Stepにおいて、使用する酸の量は、化合物[10]に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

【0126】

本Stepにおいて、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、トルエン、1,4-ジオキサンなどの炭化水素類、THF、DMEなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、DMFなどのアミド類、又はメタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

10

【0127】

反応温度は、使用する原料及び試薬の種類によって異なるが、通常、0℃～200℃の範囲内が適当である。

【0128】

反応時間は、使用する原料及び試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～24時間の範囲内が適当である。

Step 4

本Stepは、ジアミン化合物[13]に臭化シアンを反応させることによって化合物[2]を得る閉環反応であって、例えば、国際公開第2005/082901号に記載の方法にしたがって製造することができる。

20

【0129】

本Stepにおいて、使用する臭化シアンの量は、化合物[13]に対して2モル当量～10モル当量の範囲内が適当である。

【0130】

本Stepにおいて、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類を挙げることができる。

【0131】

反応温度は、使用する原料によって異なるが、通常、20℃～70℃の範囲内が適当である。

30

【0132】

反応時間は、使用する原料及び試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、1時間～72時間の範囲内が適当である。

【0133】

蓄尿及び排尿は膀胱及び尿道の働きによって調節される。膀胱平滑筋（排尿筋）の弛緩及び尿道括約筋の収縮によって尿禁制が維持され、蓄尿が行われる。一方、膀胱平滑筋の収縮及び尿道平滑筋の弛緩によって排尿が行われる。排尿時には、膀胱を支配する副交感神経である骨盤神経の神経終末からアセチルコリンが放出される。放出されたアセチルコリンが膀胱平滑筋のM3受容体に結合することによって膀胱平滑筋が収縮する。

40

【0134】

例えば過活動膀胱等によって蓄尿障害が生じると蓄尿時に尿を保持できない。また、例えば低活動膀胱等によって排尿障害が生じると排尿時に十分に尿を排出できない。さらに、排尿障害では排尿後の残尿が認められる場合がある。残尿量が増加すると、頻尿等の症状が生じる場合がある。すなわち、蓄尿障害と排尿障害とが重なって発症する場合がある（Current Urology Report, 2016, 17:17を参照）。

【0135】

本発明化合物は、M3受容体が関与している疾患、特に、膀胱収縮が関与する膀胱・尿路系疾患、消化管収縮が関与する消化器疾患、唾液分泌が関与する口腔疾患、涙液分泌又

50

は瞳孔収縮が関与する眼疾患等の予防又は治療に使用することができる。本発明化合物は、膀胱・尿路系疾患における排尿障害や蓄尿障害、眼疾患における緑内障、糖尿病の予防又は治療に特に有用である。ここで、糖尿病とは、M3受容体が関与しているインスリン分泌能（Cell Metabolism, 2006, Vol. 3, p. 449-461を参照）が低下している糖尿病をいう。

【0136】

本発明化合物による予防又は治療が特に有用である排尿障害や蓄尿障害としては、例えば、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、神経因性膀胱、尿道弛緩不全、排尿筋-外尿道括約筋協調不全、過活動膀胱、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前立腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前立腺炎及び尿路結石等における排尿障害や蓄尿障害を挙げることができる。

10

【0137】

本発明化合物は、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動、前立腺肥大症及び神経因性膀胱における排尿障害や蓄尿障害の予防又は治療に特に有用である。例えば低活動膀胱では、排尿時の膀胱排尿筋の収縮力の低下により排尿障害が生じるが、本発明化合物によれば排尿時の膀胱排尿筋の収縮力を向上させ、排尿を促進させることができる。

【0138】

本発明化合物は、特定の原因による、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、及び排尿筋低活動の予防又は治療に特に有用である。特定の原因としては、神経疾患（多系統萎縮症、パーキンソン病、多発性硬化症、脊髄損傷、腰椎椎間板ヘルニアなど）、糖尿病、骨盤内手術、前立腺肥大症及び加齢等を挙げることができる。

20

【0139】

アセチルコリンは眼の毛様体筋のM3受容体を介して毛様体筋を収縮させる。毛様体筋の収縮によってシュレム管が開き、シュレム管を介して房水が排出される。これにより、眼圧が低下する。本発明化合物による予防又は治療が特に有用である緑内障としては、例えば、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障等を挙げることができる。

【0140】

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%~99.5%、好ましくは0.1%~90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

30

【0141】

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

【0142】

医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg~5g/成人の範囲内、好ましくは、1mg~500mg/成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内で持続的に投与することができる。

40

【0143】

本発明化合物の一つ以上の水素、炭素及び/又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び/又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H

50

、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及び ^{36}Cl 、すなわち水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

【0144】

以下に、比較例、実施例、及び試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明をこれに限定するものではない。

【0145】

実施例中、以下の略号を使用する。

TFA：トリフルオロ酢酸

Pt-C：白金-炭素

Pd-C：パラジウム-炭素

Pd(OH)₂-C：水酸化パラジウム(II)-炭素

Pd₂(dba)₃・CHCl₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム・クロロホルム付加体

Pd₂(dba)₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム

Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂：[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン付加体

Pd(OAc)₂：酢酸パラジウム(II)

dppf：1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

RuPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルビフェニル

Dave-Phos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル

SPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル

PPh₃：トリフェニルホスフィン

Rh₂(OAc)₄：酢酸ロジウム(II)二量体

Boc：tert-ブトキシカルボニル

Bn：ベンジル

Ts：4-トルエンシルホニル

HBTU：O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

TBTU：O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

EEDQ：1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン

TCFH：クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート

EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

DMT-MM：4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド

COMU：N-[1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ(モルホリノ)]ウロニウムヘキサフルオロホスファート

CDI：N,N'-カルボニルジイミダゾール

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOAt：1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

10

20

30

40

50

DMA：ジメチルアセトアミド
 DMF：ジメチルホルムアミド
 DMSO：ジメチルスルホキシド
 THF：テトラヒドロフラン
 NMP：N-メチルピロリドン
 DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン
 TEA：トリエチルアミン
 DBU：1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン
 CDCl₃：重クロロホルム
 DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド
 TLC：薄層クロマトグラフィー
 MS：マスペクトロメトリー
 LCMS：高速液体クロマト質量分析
 ESI：電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization)
 M：モル濃度 (mol/L)

10

【0146】

MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値をm/zで表す。

【0147】

LCMSの測定条件は以下の通りである。

20

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA システム (ウォーターズ社製) 質量分析計：Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器：ACQUITY PDA 検出器 (UV検出波長：210 nm～400 nm)

カラム：Acquity BEH C18，1.7 μm、2.1×50 mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40 °C

溶媒；

A液：0.1 %ギ酸/H₂O (v/v；以下、同様)

B液：0.1 %ギ酸/アセトニトリル

30

【0148】

¹H NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置 (株式会社JEOL RESONANCE製) により測定した。観測されたピークを化学シフト値δ (ppm) で表す (s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、brs=ブロードシングレット、m=マルチプレット、dd=ダブルダブルット、dt=ダブルトリプレット)。

【0149】

マイクロ波実験は、Initiator 60 (Biotage製) を使用した。40 °C～250 °Cの温度を達成でき、20バールまでの圧力に達しうる。

【0150】

40

本明細書における化合物名は、IUPACの規則に準拠した命名ソフトウェア、ACD/NAME (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.) を使用するか、ChemBioDraw (バージョン14.0、Cambridge Software社製) を使用するか、又はIUPAC命名法に準じて命名したものである。

【0151】

化合物名のr及びs (小文字) は、IUPAC規則に従って、擬似不斉炭素原子の立体化学を示す。

【0152】

参考例1 1- [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩

50

酸塩

[Step 1] 1- (エトキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリルの製造

1- (ヒドロキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリル (43 g) のDMF (1150 mL) 溶液に、氷冷下、60 %水素化ナトリウム (17 g) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化エチル (64 g) を氷冷下に加え、室温で攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (48 g) を得た。

[Step 2] tert-ブチル { [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートの製造

水素化アルミニウムリチウム (11 g) をTHF (800 mL) に懸濁し、氷冷攪拌下、Step 1で得た、1- (エトキシメチル) シクロペンタン-1-カルボニトリル (46 g) のTHF (200 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、水 (11 mL)、15 %水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL)、水 (34 mL) を順次滴下した。室温で2時間攪拌し、不溶物をセライトで濾別し、THF (220 mL) で3回洗浄した。濾液に、室温で攪拌しながら、TEA (46 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (72 g) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残留物をDMF (600 mL) に溶解し、氷冷下、60 %水素化ナトリウム (14 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、ヨウ化メチル (23 mL) を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水で希釈後、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (71 g) を得た。

[Step 3] 1- [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

Step 2で得た、tert-ブチル { [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル } メチルカルバメート (71 g) の酢酸エチル (53 mL) 溶液に、室温で塩化水素 (4 M 酢酸エチル溶液、328 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、ヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (50 g) を得た。

参考例 2 1- [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メチル } カルバメートの製造

[1- (アミノメチル) シクロペンチル] メタノール (51 g) のTHF (304 mL) 溶液に、氷冷下、TEA (60 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (94 g) のTHF (101 mL) 溶液を順次滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサン (1:9) (700 mL) で希釈し、室温で3時間攪拌した。沈殿物を濾取、ヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (49 g) を得た。また、濾液について溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (16 g) を得た。

[Step 2] tert-ブチル { [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートの製造

Step 1で得た、tert-ブチル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] メチル } カルバメート (58 g) のDMF (505 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、ヨウ化メチル (47 mL) を添加した。続いて、氷冷下、60 %水素化ナトリウム

10

20

30

40

50

(30 g) を数回にわけて添加した。氷冷下で30分間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、氷冷下、水(800 mL)を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(68 g)を得た。

[Step 3] 1-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

参考例1のStep 3に準じた方法により、tert-ブチル { [1-(エトキシメチル)シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートの代わりに、参考例2のStep 2で得た、tert-ブチル { [1-(メトキシメチル)シクロペンチル] メチル } メチルカルバメートを用いて、標記化合物(52 g)を得た。

参考例3 6-クロロ-N⁴-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン

4,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(6.3 g)、3-メトキシ-N,2,2-トリメチルプロパン-1-アミン 塩酸塩(6.6 g)、DIPEA(16 mL)、および2-プロパノール(100 mL)の混合物を60℃で1時間攪拌した。室温で水(50 mL)を加え、沈殿物を濾取し、2-プロパノール、水で順次洗浄後、乾燥して標記化合物(8.0 g)を得た。

参考例4 6'-シクロプロピル-N⁴-{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル] メチル } -N⁴-メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2,3'-ビピリジン] -4,6-ジアミン

6-クロロ-N⁴-{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル] メチル } -N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン(2.5 g)、2-シクロプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(2.7 g)、炭酸カリウム(3.0 g)、1,4-ジオキサン(29 mL)および水(11 mL)の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.24 g)を添加し、95℃で2時間攪拌した。室温下、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3.5 g)を得た。

参考例5 2'-エトキシ-N⁴-{ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル] メチル } -N⁴-メチル-6'-(トリフルオロメチル) [2,4'-ビピリジン] -4,5,6-トリアミン

6-クロロ-N⁴-{ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル] メチル } -N⁴-メチル-3-ニトロピリジン-2,4-ジアミン(0.70 g)、2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.78 g)、炭酸カリウム(0.85 g)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(67 mg)、1,4-ジオキサン(8.2 mL)および水(3.1 mL)の混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。室温下、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2'-エトキシ-N⁴-{ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル] メチル } -N⁴-メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [2,4'-ビピリジン] -4,6-ジアミンを得た。これを2-プロパノール(6.8 mL)、水(3.4 mL)、塩化アンモニウム(0.33 g)、亜鉛粉末(0.67 mg)と混合し、室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(0.83 g)を得た。

[0153]

参考例6 6'-エトキシ-N⁴-{ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル] メチル }

－N⁴－メチル－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 5, 6－トリアミン

6'－エトキシ－N⁴－{[1－（メトキシメチル）シクロヘキシル]メチル}－N⁴－メチル－5－ニトロ－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 6－ジアミン（510 mg）、2－プロパノール（7.5 mL）、および水（2.5 mL）の混合物に、室温で塩化アンモニウム（165 mg）、還元鉄（粉末状、172 mg）を加え、90℃で終夜撹拌した。室温下、酢酸エチル、水で希釈し、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（429 mg）を得た。

10

参考例7 6'－シクロプロピル－N⁴－{[1－（エトキシメチル）シクロペンチル]メチル}－N⁴－メチル－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 5, 6－トリアミン

6'－シクロプロピル－N⁴－{[1－（エトキシメチル）シクロペンチル]メチル}－N⁴－メチル－5－ニトロ－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 6－ジアミン（5.8 g）、塩化アンモニウム（1.9 g）、2－プロパノール（39 mL）、水（20 mL）の混合物に、室温で撹拌しながら、亜鉛粉末（3.9 g）を加え、50℃で4時間撹拌した。室温下、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（5.3 g）を得た。

20

参考例8 5－[6－エトキシ－5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル]－N⁷－{[1－（メトキシメチル）シクロヘキシル]メチル}－N⁷－メチル－1H－イミダゾ[4, 5－b]ピリジン－2, 7－ジアミン

6'－エトキシ－N⁴－{[1－（メトキシメチル）シクロヘキシル]メチル}－N⁴－メチル－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 5, 6－トリアミン（0.39 g）をメタノール（4.2 mL）に溶解し、氷冷下、臭化シアン（0.18 g）を加え、室温で10分間撹拌後、50℃で6時間撹拌した。室温へ冷却後、水、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.27 g）を得た。

30

参考例9 5－[6－シクロプロピル－5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル]－N⁷－{[1－（メトキシメチル）シクロペンチル]メチル}－N⁷－メチル－1H－イミダゾ[4, 5－b]ピリジン－2, 7－ジアミン

6'－シクロプロピル－N⁴－{[1－（メトキシメチル）シクロペンチル]メチル}－N⁴－メチル－5'－（トリフルオロメチル）[2, 3'－ビピリジン]－4, 5, 6－トリアミン（0.42 g）をメタノール（4.6 mL）に溶解し、氷冷下、臭化シアン（0.20 g）を加え、室温で10分間撹拌後、50℃で6時間撹拌した。室温へ冷却後、水、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.31 g）を得た。

40

参考例10 5－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピリジン－2－カルボン酸

[Step1] ベンジル 5－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピコリネートの製造
エチル 2－（6－プロモピリジン－3－イル）アセテート（100 mg）、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（34 mg）、dppf（45 mg）、TEA（0.57 mL）、DMF（1 mL）及びベンジルアルコール（1 mL）の混合物を脱気し、アルゴン置換した。これを常圧一酸化炭素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（105 mg）を得た。

[Step2] 5－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピリジン－2－カルボン酸の

50

製造

Step 1で得た、ベンジル 5-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピコリネート (105 mg) をイソプロパノール (1.5 mL) に溶かし、20% Pd(OH)₂-C (20 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 (63 mg) を得た。

【0154】

参考例 11 5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル (E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピコリネートの製造

ベンジル 5-ブロモピコリネート (2.2 g)、Pd(OAc)₂ (166 mg)、トリ-*o*-ートルイルホスフィン (451 mg)、DIPEA (2.6 mL)、アクリル酸エチル (3.2 mL)、プロピオニトリル (15 mL) の混合物を脱気し、アルゴン置換後、110 °Cで終夜攪拌した。室温下、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.9 g) を得た。

[Step 2] 5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル (E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピコリネート (1.9 g) をイソプロパノール (20 mL)、THF (5 mL) に溶かし、10% Pd-C (200 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-酢酸エチル (10:1) (200 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (1.3 g) を得た。

参考例 12 5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-ブロモ-4-メトキシピコリネートの製造

5-ブロモ-4-メトキシピコリン酸 (622 mg)、炭酸カリウム (741 mg)、DMF (5 mL) の混合物に、ベンジルブロミド (0.38 mL) を添加し、80 °Cで1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (779 mg) を得た。

[Step 2] ベンジル (E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-4-メトキシピコリネートの製造

Step 1で得た、ベンジル 5-ブロモ-4-メトキシピコリネート (779 mg) を、Pd(OAc)₂ (54 mg)、トリ-*o*-ートルイルホスフィン (147 mg)、DIPEA (0.84 mL)、アクリル酸エチル (1.1 mL)、DMF (4.8 mL) と混合物した。これを脱気し、アルゴン置換後、110 °Cで終夜攪拌した。室温下、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (496 mg) を得た。

[Step 3] 5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2で得た、ベンジル (E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-4-メトキシピコリネート (496 mg) をイソプロパノール (5 mL)、THF (5 mL)、エタノール (5 mL) に溶かし、10% Pd-C (100 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa水素雰囲気下、室

10

20

30

40

50

温で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-酢酸エチル（10：1）（50 mL）に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物（297 mg）を得た。

参考例 13 5-〔2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル〕ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

〔Step 1〕 tert-ブチル（E）-5-（3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル）ピコリネートの製造

tert-ブチル 5-ブロモピコリネート（200 mg）、Pd（OAc）₂（35 mg）、トリ-*o*-トールイルホスフィン（94 mg）、DIPEA（0.27 mL）、アクリル酸エチル（0.34 mL）、DMF（2 mL）の混合物を脱気し、アルゴン置換した。これを110℃で終夜撹拌した。室温下、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（197 mg）を得た。

〔Step 2〕 tert-ブチル 5-〔2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル〕ピコリネートの製造

トリメチルスルホキシニウム ヨーゾド（157 mg）、DMSO（1.8 mL）の混合物に、水素化ナトリウム（27 mg）を添加し、室温で15分撹拌した。これにStep 1で得た、tert-ブチル（E）-5-（3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル）ピコリネート（147 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（79 mg）を得た。

〔Step 3〕 5-〔2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル〕ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩の製造

Step 2で得た、tert-ブチル 5-〔2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル〕ピコリネート（101 mg）に、塩化水素（4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.87 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。その後、50℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム（10：1）（10 mL）に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物（70 mg）を得た。

参考例 14 6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）ピリジン-3-カルボン酸

〔Step 1〕 ベンジル（E）-6-（3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル）ニコチネートの製造

ベンジル 6-メチルニコチネート（200 mg）、エチル 2-オキソアセテート（47% トルエン溶液、440 mg）、無水酢酸（0.80 mL）の混合物を130℃で72時間撹拌した。室温へ冷却後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（267 mg）を得た。

〔Step 2〕 6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）ピリジン-3-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル（E）-6-（3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル）ニコチネート（267 mg）をエタノール（10 mL）に溶かし、10% Pd-C（27 mg）を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa水素雰囲気下、室温で終夜時間撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム（10：1、30 mL）に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物（97 mg）を得た。

参考例 15 5-（5-エトキシ-5-オキソペンチル）ピリジン-2-カルボン酸

〔Step 1〕 ベンジル 5-（5-エトキシ-5-オキソペンタ-1-イン-1-イル）ピコリネートの製造

ベンジル 5-ブロモピコリネート (200 mg)、Pd (PPh₃)₄ (158 mg)、ヨウ化銅 (I) (26 mg)、TEA (0.48 mL)、DMF (1.4 mL) の混合物を脱気し、アルゴン置換した。これを75 °Cで2時間攪拌した。室温下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (251 mg) を得た。

[Step 2] 5-(5-エトキシ-5-オキソペンチル) ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル 5-(5-エトキシ-5-オキソペンター-1-イン-1-イル) ピコリネート (230 mg) をイソプロパノール (5 mL)、THF (2 mL) に溶かし、10 % Pd-C (40 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa 水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム (10 : 1、20 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (139 mg) を得た。

[0155]

参考例 16 5-{[(1R, 5S, 6r)-6-(メトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル] メチル} ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩

[Step 1] メチル (1R, 5S, 6r)-3-{[6-(tert-ブトキシカルボニル) ピリジン-3-イル] メチル}-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 5-(ブロモメチル) ピコリネート (100 mg)、炭酸カリウム (152 mg)、アセトニトリル (0.74 mL) の混合物に、メチル (1R, 5S, 6r)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート 塩酸塩 (78 mg) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (83 mg) を得た。

[Step 2] 5-{[(1R, 5S, 6r)-6-(メトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル] メチル} ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、メチル (1R, 5S, 6r)-3-{[6-(tert-ブトキシカルボニル) ピリジン-3-イル] メチル}-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-カルボキシレート (83 mg) の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 溶液に、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、5 mL) を加え、50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標記化合物 (75 mg) を得た。

参考例 17 5-[(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] エチル N-(6-ブロモピリジン-3-イル)-N-メチルグリシネートの製造

6-ブロモ-N-メチルピリジン-3-アミン (622 mg)、DIPEA (0.60 mL)、DMF (3.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながらエチル 2-ブromoアセテート (0.29 mL) を添加し、110 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (395 mg) を得た。

[Step 2] ベンジル 5-[(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] ピコリネートの製造

Step 1で得た、エチル N-(6-ブロモピリジン-3-イル)-N-メチルグリシネート (395 mg) を、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (118 mg)、T

10

20

30

40

50

EA (0.61 mL)、DMF (1.5 mL) 及びベンジルアルコール (1.5 mL) と混合した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧一酸化炭素雰囲気下、80 °Cで4時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (512 mg) を得た。

[Step 3] 5-[(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2で得た、ベンジル 5-[(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] ピコリネート (512 mg) をイソプロパノール (10 mL) に溶かし、10 % Pd-C (55 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa 水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物の不溶物をセライトで濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-酢酸エチル (10:1) (50 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (300 mg) を得た。

参考例 18 5-[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] ピコリネートの製造

ベンジル 5-ブロモピコリネート (150 mg)、エチル ピペリジン-4-カルボキシレート (0.12 mL)、Pd(OAc)₂ (12 mg)、RuPhos (48 mg)、炭酸セシウム (251 mg)、1,4-ジオキサン (2.6 mL) の混合物を脱気し、アルゴン置換した。これを100 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (151 mg) を得た。

[Step 2] 5-[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル 5-[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] ピコリネート (151 mg) をイソプロパノール (4 mL)、THF (2 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (20 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-酢酸エチル (10:1) (15 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (99 mg) を得た。

参考例 19 5-[(3S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-イル] ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル (S) -5-[3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-イル] ピコリネートの製造

tert-ブチル 5-ブロモピコリネート (100 mg)、エチル (S) -2-(ピロリジン-3-イルオキシ) アセテート 塩酸塩 (122 mg)、Pd(OAc)₂ (8.7 mg)、RuPhos (36 mg)、炭酸セシウム (379 mg)、1,4-ジオキサン (1.9 mL) の混合物を脱気し、アルゴン置換した。これを100 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (120 mg) を得た。

[Step 2] 5-[(3S) -3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-イル] ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩の製造

Step 1で得た、tert-ブチル (S) -5-[3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) ピロリジン-1-イル] ピコリネート (120 mg) の1,4-ジオキサン (0.50 mL) 溶液に、塩化水素 (4 M 1,4-ジオキサン溶液、1.7 mL) を加え、50 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、標記化合物 (89 mg)

10

20

30

40

50

を得た。

参考例 20 6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-4-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-4-カルボキシレートの製造

ベンジル 6-クロロピリミジン-4-カルボキシレート (50 mg)、TEA (0.084 mL)、アセトニトリル (0.40 mL) の混合物に、エチル 2-メチルグリシネート 塩酸塩 (37 mg) を添加し、50 °C で 2 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (74 mg) を得た。

10

[Step 2] 6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-4-カルボン酸の製造

Step 1 で得た、ベンジル 6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-4-カルボキシレート (102 mg) をイソプロパノール (1 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (11 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム (10:1) (10 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (64 mg) を得た。

20

[0156]

参考例 21 5-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル]ピコリネートの製造

6-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ニコチン酸 塩酸塩 (100 mg)、DIPEA (0.30 mL)、DMF (1 mL) の混合物に、HATU (233 mg) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。これに、メチル プロリネート 塩酸塩 (85 mg) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (160 mg) を得た。

30

[Step 2] 5-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1 で得た、ベンジル 5-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル]ピコリネート (160 mg) をイソプロパノール (4 mL)、THF (2 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (40 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 (134 mg) を得た。

参考例 22 5-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

40

[Step 1] tert-ブチル 5-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]ピコリネートの製造

tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)ピコリネート (73 mg) の THF (0.70 mL) 溶液に、氷冷下、60 % 水酸化ナトリウム (17 mg) を分割添加した。これを、氷冷下 10 分攪拌した後、エチル 2-ブロモアセテート (0.050 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (33 mg) を得た。

50

[Step 2] 5-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) メチル] ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩の製造

Step 1で得た、tert-ブチル 5-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) メチル] ピコリネート (33 mg) に、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.57 mL) を加え、50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム (10:1) (3 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (26 mg) を得た。

参考例 23 5-[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) エチル] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] エチル 2-[2-(6-クロロピリジン-3-イル) エトキシ] アセテートの製造

2-(6-クロロピリジン-3-イル) エタン-1-オール (435 mg)、Rh₂(OAc)₄ (24 mg)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、15 % エチル ジアゾアセテート (トルエン溶液、2.9 mL) を15分かけて滴下し、室温で終夜攪拌した。続いて、Rh₂(OAc)₄ (24 mg) を添加した後、15 % エチル ジアゾアセテート (トルエン溶液、2.9 mL) を15分かけて滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (295 mg) を得た。

[Step 2] ベンジル 5-[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) エチル] ピコリネートの製造

Step 1で得た、エチル 2-[2-(6-クロロピリジン-3-イル) エトキシ] アセテート (295 mg) を、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (198 mg)、TEA (0.51 mL)、DMF (1.2 mL) 及びベンジルアルコール (1.2 mL) と混合した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧-酸化炭素雰囲気下、80 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (250 mg) を得た。

[Step 3] 5-[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) エチル] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2で得た、ベンジル 5-[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) エチル] ピコリネート (250 mg) をイソプロパノール (5 mL)、THF (1 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (50 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 (205 mg) を得た。

参考例 24 5-(4-エトキシ-4-オキソブトキシ) ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-(4-エトキシ-4-オキソブトキシ) ピコリネートの製造

ベンジル 5-ヒドロキシピコリネート (86 mg)、炭酸カリウム (103 mg)、DMF (1.9 mL) の混合物に、エチル 4-ブロモブタノエート (0.059 mL) を添加し、80 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (131 mg) を得た。

[Step 2] 5-(4-エトキシ-4-オキソブトキシ) ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル 5-(4-エトキシ-4-オキソブトキシ) ピコリネート (131 mg) をイソプロパノール (4 mL)、THF (1 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (30 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム (10:1) (15 mL) に懸濁させ、

10

20

30

40

50

沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (75 mg) を得た。

参考例 25 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 4-ヒドロキシピコリネートの製造

4-ヒドロキシピコリン酸 (500 mg) を NMP (5 mL) に溶かし、氷冷攪拌下、60 % 水素化ナトリウム (158 mg) を分割添加した。これを室温で1時間攪拌した後、ベンジルブロミド (0.43 mL) を添加し、40 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (346 mg) を得た。

10

[Step 2] ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピコリネートの製造

Step 1で得たベンジル 4-ヒドロキシピコリネート (346 mg) を炭酸カリウム (625 mg)、アセトン (3 mL) と混合物した。これに、室温で攪拌しながらエチル 2-ブロモアセテート (0.17 mL) を添加し、60 °Cで2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (58 mg) を得た。

[Step 3] 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2で得た、ベンジル 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピコリネート (58 mg) をイソプロパノール (1 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (6.0 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、標記化合物 (21 mg) を得た。

20

[0157]

参考例 26 6-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 6-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリミジン-4-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 6-クロロピリミジン-4-カルボキシレート (274 mg)、エチル 2-ヒドロキシアセテート (0.15 mL)、炭酸カリウム (529 mg)、DMF (2.6 mL) の混合物を、50 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (253 mg) を得た。

30

[Step 2] 6-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸塩酸塩の製造

Step 1で得た、tert-ブチル 6-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリミジン-4-カルボキシレート (300 mg) に、塩化水素 (4 M, 4-ジオキサン溶液、3.2 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をヘキサングエチルエーテル (3:1) (12 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (244 mg) を得た。

40

参考例 27 1-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 1-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートの製造

ベンジル 1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (205 mg)、炭酸カリウム (741 mg)、DMF (2 mL) の混合物に、氷冷攪拌下、エチル 3-ブロモブタノエート (0.20 mL) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

50

で乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (348 mg) を得た。

[Step 2] 1-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の製造

Step 1 で得た、ベンジル 1-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (348 mg) をイソプロパノール (3.5 mL)、THF (1 mL) に溶かし、20 % Pd(OH)₂-C (35 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し残留物をヘキサン-酢酸エチル (10:1) (15 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (184 mg) を得た。

10

参考例 28 6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレートの製造

6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (468 mg)、炭酸カリウム (536 mg)、DMF (6.5 mL) の混合物に、ベンジルブロミド (0.28 mL) を添加し、80 °C で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (389 mg) を得た。

20

[Step 2] ベンジル (E)-6-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレートの製造

Step 1 で得た、ベンジル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (300 mg) を、Pd(OAc)₂ (20 mg)、トリ-*o*-トールイルホスフィン (55 mg)、DIPEA (0.31 mL)、アクリル酸エチル (0.30 mL)、DMF (1.8 mL) と混合した。これを脱気し、アルゴン置換した後、110 °C で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (226 mg) を得た。

30

[Step 3] 6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2 で得た、ベンジル (E)-6-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボキシレート (226 mg) をイソプロパノール (2 mL)、THF (2.5 mL)、メタノール (5 mL) に溶かし、10 % Pd-C (100 mg) を添加した。これを脱気し、アルゴン置換後、0.4 MPa 水素雰囲気下、50 °C で5時間攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄した。かかる濾液を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-酢酸エチル (10:1) (20 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (149 mg) を得た。

40

参考例 29 5-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 5-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]ピコリネートの製造

tert-ブチル 5-(ピペリジン-4-イル)ピコリネート (180 mg)、DIPEA (0.24 mL)、アセトニトリル (2 mL) の混合物に、エチル 3-ブロモプロパノエート (0.11 mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

50

製し、標記化合物 (203 mg) を得た。

[Step 2] 5-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩の製造

Step 1で得た、tert-ブチル 5-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]ピコリネート (203 mg) に、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、5.6 mL) を加え、50 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をヘキサン-クロロホルム (10:1) (20 mL) に懸濁させ、沈殿物を濾取した。これをヘキサンで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (158 mg) を得た。

参考例 30 7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2塩酸塩

[Step 1] メチル 7-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートの製造

4-ブromo-1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (2.9 g) の1, 4-ジオキサン (50 mL) 溶液を脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、Pd(OAc)₂ (0.23 g)、Dave-Phos (0.81 g)、酢酸ナトリウム (1.7 g)、2-アセトアミドアクリル酸メチル (1.9 g) を添加し、80 °Cで2時間攪拌した後、100 °Cで2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.7 g) を得た。

[Step 2] 7-(ベンジルオキシ)カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸の製造

Step 1で得た、メチル 7-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (1.7 g) のTHF (20 mL)、水 (20 mL) の溶液を室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.8 mL) を添加し、室温で1時間攪拌した後、クロロギ酸ベンジル (0.92 mL) を加え2時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下、1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) で希釈し不溶物を濾取、乾燥し、標記化合物 (1.2 g) を得た。

[Step 3] 2-ベンジル 6-(tert-ブチル) 3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2, 6 (1H)-ジカルボキシレートの製造

Step 2で得た、7-(ベンジルオキシ)カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (1.2 g)、DMAP (47 mg) にtert-ブタノール (15 mL)、THF (15 mL) を加え、室温で攪拌しながら、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.5 g) を添加し、50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1.1 g) を得た。

[Step 4] tert-ブチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩の製造

Step 3で得た2-ベンジル 6-(tert-ブチル) 3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2, 6 (1H)-ジカルボキシレート (1.1 g) の2-プロパノール (10 mL)、THF (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、5% Pd-C (0.62 g) を添加し、0.4 MPaの水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別した後、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、1.5 mL) を添加した。減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈し沈殿物を濾取、乾燥し、標記化合物 (0.75 g) を得た。

[Step 5] tert-ブチル 7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5, 6

10

20

30

40

50

， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートの製造

Step 4で得たtert-ブチル 5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩（0.35 g）のアセトニトリル（5 mL）溶液に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.89 mL）、3-ブロモプロピオン酸エチル（0.25 mL）を添加し、80 °Cで4時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.29 g）を得た。

[Step 6] 7-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2 塩酸塩の製造

Step 5で得たtert-ブチル 7-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート（0.29 g）に、塩化水素（4 M 1， 4-ジオキサン溶液、8.7 mL）を添加し、50 °Cで2時間攪拌した。減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈し沈殿物を濾取、乾燥し、標記化合物（0.24 g）を得た。

【0158】

参考例 3 1 6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 6-ナフチリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 1， 6-ナフチリジン-2-カルボキシレートの製造

1， 6-ナフチリジン-2-カルボン酸（0.15 g）、DMAP（11 mg）にTHF（10 mL）を加え、室温で攪拌しながら、二炭酸ジtert-ブチル（0.38 g）を添加し、室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0.19 g）を得た。

[Step 2] 2-（tert-ブトキシカルボニル）-6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-1， 6-ナフチリジン-6-イウム ブロミドの製造

Step 1で得たtert-ブチル 1， 6-ナフチリジン-2-カルボキシレート（100 mg）の1， 4-ジオキサン（5 mL）溶液に、室温で攪拌しながら3-ブロモプロピオン酸エチル（0.79 mL）を加え、110 °Cで2日攪拌した。減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（92 mg）を得た。

[Step 3] 6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-1， 6-ナフチリジン-2-カルボン酸 塩酸塩の製造

Step 2で得た2-（tert-ブトキシカルボニル）-6-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-1， 6-ナフチリジン-6-イウム ブロミド（90 mg）のTHF（3 mL）溶液に、室温で攪拌しながら酢酸（0.062 mL）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（41 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗生成物を塩化水素（4 M 1， 4-ジオキサン溶液、2 mL）に溶解し、70 °Cで1時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物（42 mg）を得た。

参考例 3 2 7-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 7-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボキシレートの製造

参考例 3 0のStep 4で得たtert-ブチル 5， 6， 7， 8-テトラヒドロ-2， 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩（60 mg）のアセトニトリル（2 mL）溶液に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.13 mL）、ブロモ酢酸エチル（0.029 mL）を添加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（57 mg）を得た。

10

20

30

40

50

[Step 2] 7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2塩酸塩の製造

Step 1で得たtert-ブチル 7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (55 mg) に、ジクロロメタン (2 mL)、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈し塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.095 mL) を添加し室温で1時間攪拌した。沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (47 mg) を得た。

参考例 33 7-(エトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

[Step 1] エチル 4-ブロモ-3-ホルミルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレートの製造

DMF (1.4 mL) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら三臭化りん (1.4 mL) を加え、70 °C で1時間攪拌した。室温へ冷却後、エチル 4-オキソシクロヘキサ-1-カルボキシレート (1 g) のクロロホルム (5 mL) 溶液を加え、70 °C で5時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.82 g) を得た。

[Step 2] 7-エチル 3-メチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-3, 7-ジカルボキシレートの製造

Step 1で得たエチル 4-ブロモ-3-ホルミルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (0.2 g) の1, 4-ジオキサン (5 mL) 溶液を脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、Pd(OAc)₂ (17 mg)、トリ(o-トリル)ホスフィン (47 mg)、DIPEA (0.27 mL)、2-アセトアミドアクリル酸メチル (0.14 g) を添加し、100 °C で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (70 mg) を得た。

[Step 3] 7-(エトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の製造

Step 2で得た7-エチル 3-メチル 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-3, 7-ジカルボキシレート (20 mg) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、ヨウ化リチウム (30 mg) を添加し、90 °C で終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物 (17 mg) を得た。

参考例 34 6-(メトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] 2-ベンジル 6-メチル イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2, 6-ジカルボキシレートの製造

6-アミノニコチン酸メチル (0.60 g) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら3-ブロモピルビン酸 (0.724 g) を加え、110 °C で5時間攪拌した。室温へ冷却後、減圧下濃縮した。残留物にDMF (10 mL) を加え、室温で攪拌しながら炭酸カリウム (1.6 g)、臭化ベンジル (0.94 mL) を添加し、60 °C で2時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.58 g) を得た。

[Step 2] 6-(メトキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [

10

20

30

40

50

1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た2-ベンジル 6-メチル イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2, 6-ジカルボキシレート (0.20 g) のメタノール (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、10 % Pd-C (68 mg) を添加し、0.4 MPa の水素雰囲気下 50 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、不溶物を濾別した後、減圧下濃縮し、標記化合物 (0.14 g) を得た。

参考例 35 5-(メトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボキシレートの製造

エチル 5-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボキシレート (60 mg) の THF (1 mL)、水 (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら水酸化リチウム水和物 (28 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物に DMF (2 mL) を加え、室温で攪拌しながら炭酸カリウム (93 mg)、臭化ベンジル (0.053 mL) を添加し、50 °C で 3 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (54 mg) を得た。

[Step 2] 2-ベンジル 5-エチル ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2, 5-ジカルボキシレートの製造

Step 1で得たベンジル 5-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボキシレート (50 mg) のエタノール (1 mL)、DMF (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (12 mg)、DIPEA (0.052 mL) を添加し、脱気後、一酸化炭素雰囲気下、80 °C で 4 時間攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (32 mg) を得た。

[Step 3] 5-(メトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 2で得た2-ベンジル 5-エチル ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2, 5-ジカルボキシレート (30 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら、10 % Pd-C (20 mg) を添加し、0.4 MPa の水素雰囲気下 50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、不溶物を濾別した後、減圧下濃縮し、標記化合物 (18 mg) を得た。

[0159]

参考例 36 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロパー-1-エン-1-イル)ピリジン-2-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 5-ホルミルピリジン-2-カルボキシレート (83 mg)、塩化リチウム (34 mg)、トリエチル 2-フルオロ-2-ホスホノアセテート (0.17 mL) の THF (4 mL) 溶液に、氷冷下 DBU (0.12 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。氷冷下、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (110 mg) を得た。

[Step 2] tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボキシレートの製造

10

20

30

40

50

Step 1で得た、tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロパン-1-エン-1-イル)ピリジン-2-カルボキシレート (60 mg)、10 % Pd-C (43 mg)、THF (2 mL)、イソプロパノール (2 mL) の混合物を 0.38 MPa の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄後、かかる濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (43 mg) を得た。

[Step 3] 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩の製造

Step 2で得た、tert-ブチル 5-(3-エトキシ-2-フルオロ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボキシレート (43 mg) の1, 4-ジオキサン (0.40 mL) 溶液に、室温で撹拌しながら、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、0.80 mL) を加え、50 °Cで終夜撹拌した。室温へ冷却後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (50 mg) を得た。

10

参考例 37 5-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピリジン-2-カルボン酸

[Step 1] ベンジル 5-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピリジン-2-カルボキシレートの製造

ベンジル 5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート (0.70 g) のTHF (4 mL) 溶液を脱気し、アルゴン雰囲気下、室温で、SPhos (39 mg)、Pd(OAc)₂ (11 mg) を加え脱気し、アルゴン雰囲気下、同温で15分間撹拌した。ここに、氷冷下、4-エトキシ-4-オキソブチル亜鉛ブロミド (0.5 M THF 溶液、5.8 mL) を滴下し、室温で2時間撹拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (0.41 g) を得た。

20

[Step 2] 5-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピリジン-2-カルボン酸の製造

Step 1で得た、ベンジル 5-(4-エトキシ-4-オキソブチル)ピリジン-2-カルボキシレート (0.41 g)、10 % Pd-C (0.40 g)、イソプロパノール (11 mL) の混合物を、0.27 MPa の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄後、かかる濾液を減圧下濃縮した。残留物にヘキサノール-酢酸エチル (3:3:1) (3 mL) を加え沈殿させ、溶媒を除去後乾燥して、標記化合物 (0.27 g) を得た。

30

参考例 38 5-{[(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩

[Step 1] tert-ブチル 5-{[(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]メチル}ピリジン-2-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 5-ホルミルピリジン-2-カルボキシレート (0.10 g)、メチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート 塩酸塩 (0.15 g)、無水硫酸マグネシウム (0.17 g)、TEA (0.14 mL)、ジクロロメタン (4 mL) の混合物を、室温で3時間撹拌した。ここに氷冷下撹拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.26 g) を加え、室温で3日間撹拌した。氷冷下、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (92 mg) を得た。

40

[Step 2] 5-{[(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩の製造

Step 1で得た、tert-ブチル 5-{[(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]メチル}ピリジン-2-カルボキシレート (92 mg) の1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 溶液に、室温で撹拌しながら、塩化水素 (4 M 1, 4-ジオキサン溶液、1.5 mL) を加え、50 °Cで8時間撹拌した。室温へ冷却し、ヘキサン (3 mL) を添加後、沈殿物を濾取し、ヘキサンで洗浄後乾燥して標記化合物

50

(88 mg)を得た。

参考例 39 エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート

5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N⁷-{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 (17 mg)、DMA (0.3 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.022 mL)、HATU (31 mg)を添加し、50℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (42 mg)を得た。

10

参考例 40 エチル 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート

5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N⁷-{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (25 mg)、DMA (0.5 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.033 mL)、HATU (31 mg)を添加し、50℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (34 mg)を得た。

20

[0160]

参考例 41 エチル 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート

30

5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N⁷-{ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (26 mg)、DMA (0.5 mL)の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.033 mL)、HATU (31 mg)を添加し、50℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (34 mg)を得た。

40

参考例 42 エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパノエート

参考例 39 に準じた方法により、5-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸の代わりに、5-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピリジン-2-カルボン酸 (18 mg)を用いて、標記化合物 (35 mg)を得た。

参考例 43 メチル 2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メ

50

チル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシレート 5 - [6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - N⁷ - { [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、6-(メトキシカルボニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (17 mg)、NMP (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、COMU (41 mg)、DIPEA (0.022 mL) を添加し、70 °Cで終夜攪拌した。室温へ冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (23 mg) を得た。

10

参考例 44 エチル 2-({ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] メチル} (メチル) アミノ) アセテート

5 - [6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - N⁷ - { [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、5 - { [(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] メチル} ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩 (25 mg)、DMA (0.3 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.049 mL)、HATU (31 mg) を添加し、50 °Cで7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (33 mg) を得た。

20

参考例 45 エチル 4-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブタノエート

5 - [6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - N⁷ - { [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2, 7-ジアミン (30 mg)、1-(4-エトキシ-4-オキソブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (17 mg)、DMA (0.3 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.022 mL)、COMU (35 mg) を添加し、50 °Cで終夜攪拌した。1-(4-エトキシ-4-オキソブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (17 mg)、DIPEA (0.022 mL)、COMU (35 mg) を追加し、50 °Cで7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (23 mg) を得た。

30

[0161]

参考例 46 エチル 4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタノエート

40

5 - [6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - N⁷ - { [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} - N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2, 7-ジアミン (80 mg)、5-(4-エトキシ-4-オキソブチル) ピリジン-2-カルボン酸 (56 mg)、DMA (2.1 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA (0.12 mL)、HATU (90 mg) を添加し、55 °Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ

50

シウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物（65 mg）を得た。

参考例 47 エチル 3-〔6-（〔5-〔2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル〕プロパノエート
 5-〔2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、7-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2塩酸塩（26 mg）、DMA（0.4 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、HATU（29 mg）、DIPEA（0.049 mL）を添加し、55℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（23 mg）を得た。

10

参考例 48 エチル 3-〔6-（〔5-〔2-シクロプロピル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル〕プロパノエート

参考例 47 に準じた方法により、5-〔2-エトキシ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミンの代わりに、5-〔2-シクロプロピル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）を用いて、標記化合物（22 mg）を得た。

20

参考例 49 エチル 4-〔6-（〔5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕ブタノエート

5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、5-（4-エトキシ-4-オキソブチル）ピリジン-2-カルボン酸（22 mg）、DMA（0.3 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.027 mL）、HATU（37 mg）を添加し、55℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（36 mg）を得た。

30

参考例 50 エチル 4-〔6-（〔5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-（〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕ブタノエート

40

5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、5-（4-エトキシ-4-オキソブチル）ピリジン-2-カルボン酸（22 mg）、DMA（0.3 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.027 mL）、HATU（38 mg）を添加し、55℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（33 mg）を得た。

50

【0162】

参考例51 エチル 3-〔6-（{5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル}-7-（{〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル}（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル}カルバモイル）ピリジン-3-イル〕プロパノエート

5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、5-（3-エトキシ-3-オキソプロピル）ピリジン-2-カルボン酸（16 mg）、DMA（0.3 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.021 mL）、HATU（30 mg）を添加し、50℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物（38 mg）を得た。

10

参考例52 エチル 4-〔6-（{5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル}-7-（{〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル}（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル}カルバモイル）ピリジン-3-イル〕ブタノエート

5-〔6-エトキシ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロヘキシル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、5-（4-エトキシ-4-オキソブチル）ピリジン-2-カルボン酸（22 mg）、DMA（0.3 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.026 mL）、HATU（37 mg）を添加し、55℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（35 mg）を得た。

20

参考例53 エチル N-〔6-（{5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル}-7-〔{〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル}（メチル）アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル}カルバモイル）ピリジン-3-カルボニル〕-N-メチルグリシネート

6-（{5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-7-（{〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル}（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル}カルバモイル）ピリジン-3-カルボン酸（20 mg）、DIPEA（0.019 mL）、DMF（0.3 mL）の混合物に、HATU（15 mg）を添加し、室温で10分間攪拌した。ここにエチル メチルグリシネート 塩酸塩（5.9 mg）を添加し、同温で2時間攪拌した。ここにDIPEA（0.011 mL）、HATU（15 mg）を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（9.4 mg）を得た。

30

参考例129 エチル 2-〔4-（{5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル}-7-（{〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル}（メチル）アミノ）-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル}カルバモイル）-1H-イミダゾール-1-イル〕アセテート

40

5-〔6-シクロプロピル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-N⁷-〔〔1-（メトキシメチル）シクロペンチル〕メチル〕-N⁷-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2, 7-ジアミン（30 mg）、1-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（15 mg）、DMA（0.5 mL）の混合物に、室温で攪拌しながら、DIPEA（0.022 mL）、HATU（31 mg）、DMAP（0.77 mg）を添加し、同温で終夜攪拌後、50℃で終夜攪拌した。ここに、1-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-1H-イミダゾール-4-カ

50

ルボン酸 (6.3 mg)、DIPEA (0.011 mL)、HATU (14 mg) を追加し、50 °Cで7時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (14 mg) を得た。

【0163】

実施例1 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸

エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート (21 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 mL) を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、6 M 塩酸で中和した。水を加え析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物 (17 mg) を得た。

実施例2 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸

エチル 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート (34 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。残留物に水を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物 (29 mg) を得た。

実施例3 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸

エチル 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート (34 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、6 M 塩酸で中和した。水を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物 (27 mg) を得た。

実施例4 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン酸

エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパノエート (35 mg) のエタノール (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を滴下し、同温で2.5時間攪拌した。ここに、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を追加し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。残留物に水を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物 (27 mg) を得た。

実施例 5 2- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボン酸

メチル 2- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボキシレート (23 mg)、THF (0.5 mL)、および水 (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.042 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、6 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (18 mg) を得た。

【0164】

実施例 6 2- ({ [6- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] メチル} (メチル) アミノ) 酢酸

エチル 2- ({ [6- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] メチル} (メチル) アミノ) アセテート (33 mg)、THF (0.1 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.23 mL) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、溶媒を減圧下留去した。水を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (21 mg) を得た。

実施例 7 4- [4- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブタン酸

エチル 4- [4- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブタノエート (23 mg)、THF (0.2 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.17 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (17 mg) を得た。

実施例 8 4- [6- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタン酸

エチル 4- [6- ({ 5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタノエート (30 mg)、THF (0.1 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 mL) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (24 mg) を得た。

実施例 9 3- [6- ({ 5- [2-エトキシ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-

10

20

30

40

50

4-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパン酸

エチル 3 - [6 - ({5 - [2-エトキシ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパノエート (22 mg)、THF (0.5 mL)、および水 (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.037 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、6 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (18 mg) を得た。

10

実施例 10 3 - [6 - ({5 - [2-シクロプロピル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパン酸

エチル 3 - [6 - ({5 - [2-シクロプロピル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパノエート (22 mg)、THF (0.5 mL)、および水 (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.037 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、6 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (18 mg) を得た。

20

【0165】

実施例 11 4 - [6 - ({5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタン酸

エチル 4 - [6 - ({5 - [6-シクロプロピル-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタノエート (36 mg)、THF (0.1 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.26 mL) を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (30 mg) を得た。

30

実施例 12 4 - [6 - ({5 - [6-エトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタン酸

40

エチル 4 - [6 - ({5 - [6-エトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタノエート (33 mg)、THF (0.1 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.23 mL) を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (26 mg) を得た。

実施例 13 3 - [6 - ({5 - [6-エトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル)

50

アミノ) - 1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパン酸

エチル 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパノエート (38 mg)、THF (0.2 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.27 mL) を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (34 mg) を得た。

10

実施例 14 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタン酸

エチル 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] ブタノエート (35 mg)、THF (0.1 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を6 M 塩酸で中和し、減圧下濃縮した。水、1 M 塩酸を加え、析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (30 mg) を得た。

20

実施例 27 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパン酸

エチル 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパノエート (36 mg)、THF (0.52 mL)、メタノール (0.52 mL)、および水 (0.52 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、水酸化リチウム-水和物 (12 mg) を添加し、同温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水で希釈後、2 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (27 mg) を得た。

30

【0166】

実施例 40 1-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリダジン-3-イル] アゼチジン-3-カルボン酸

[Step 1] 6-クロロ-N-{5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリダジン-3-カルボキサミドの製造

40

5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -N⁷-{ [1-(エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} -N⁷-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2, 7-ジアミン (51 mg)、6-クロロピリダジン-3-カルボン酸 (16 mg) のDMF (1 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、EEDQ (26 mg) を加え、同温で26時間攪拌した。ここに、氷冷下、6-クロロピリダジン-3-カルボン酸 (4.9 mg)、およびEEDQ (7.6 mg) を追加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、水、

50

希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（34 mg）を得た。

[Step 2] エチル 1- [6- ({5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリダジン-3-イル] アゼチジン-3-カルボキシレートの製造

Step 1で得た、6-クロロ-N- {5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} ピリダジン-3-カルボキサミド (15 mg)、エチル アゼチジン-3-カルボキシレート 塩酸塩 (7.9 mg)、DIPEA (0.021 mL)、NMP (0.5 mL) の混合物を70 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (11 mg) を得た。

[Step 3] 1- [6- ({5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリダジン-3-イル] アゼチジン-3-カルボン酸の製造

Step 2で得た、エチル 1- [6- ({5- [6-エトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリダジン-3-イル] アゼチジン-3-カルボキシレート (11 mg)、THF (0.5 mL)、およびエタノール (0.5 mL) の混合物に、室温で攪拌しながら、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.047 mL) を滴下し、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残留物を水で希釈し、2 M 塩酸で中和した。析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (7.5 mg) を得た。

実施例 93 N- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} -5- [2- (メタンスルホニルカルバモイル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド

3- [6- ({5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパン酸 (40 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、氷冷下、DMAP (20 mg)、EDCI (15 mg) を加え、続いてメタンスルホンアミド (7.0 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。ここに、氷冷下、DMAP (7.5 mg)、EDCI (5.9 mg) を追加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を1 M 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒を減圧下留去し、残渣にヘキサージエチルエーテル混合溶媒を加えて析出した沈殿を濾取、乾燥し、標記化合物 (30 mg) を得た。

実施例 111 N- {5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} -5- [2- (メトキシカルバモイル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド

3- [6- ({5- [6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イル] プロパン酸 (20 mg) のDMF (0.5 mL) 溶液に、室温下DIPEA (0.016 mL)、HATU (15 mg) を加え、同温で10分間攪拌した。ここに、

Ｏ－メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩（３．３ ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧下留去後、残渣をヘキサン－クロロホルム混合溶媒で希釈し、スラリー攪拌後、沈殿物を濾取、乾燥して標記化合物（１５ ｍｇ）を得た。

実施例 116 5－{2－[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]エチル}－N－{5－[6－シクロプロピル－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)－1H－イミダゾ [4, 5－b]ピリジン－2－イル}ピリジン－2－カルボキサミド

3－[6－({5－[6－シクロプロピル－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)－1H－イミダゾ [4, 5－b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]プロパン酸（２０ ｍｇ）のTHF（０．６１ ｍＬ）溶液に、室温下、CDI（１０ ｍｇ）を加え、同温で終夜攪拌した。ここにシクロプロパンスルホンアミド（５．６ ｍｇ）、DBU（０．０１４ ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応混合物を１ M 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン－クロロホルム混合溶媒で希釈し、スラリー攪拌後、沈殿物を濾取、乾燥して標記化合物（１９ ｍｇ）を得た。

実施例 122 1－({[6－({5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)－1H－イミダゾ [4, 5－b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]メチル}アミノ)シクロブタン－1－カルボン酸

5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－N⁷－{ [1－(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}－N⁷－メチル－1H－イミダゾ [4, 5－b]ピリジン－2, 7－ジアミン（３０ ｍｇ）、5－({[1－(メトキシカルボニル)シクロブチル]アミノ}メチル)ピリジン－2－カルボン酸 2 塩酸塩（２７ ｍｇ）、DMA（０．６１ ｍＬ）の混合物に、室温下、DIPEA（０．０４７ ｍＬ）、HATU（３２ ｍｇ）を添加し、５５℃で１１時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水、飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 1－({[6－({5－[6－エトキシ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル]－7－({[1－(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)－1H－イミダゾ [4, 5－b]ピリジン－2－イル}カルバモイル)ピリジン－3－イル]メチル}アミノ)シクロブタン－1－カルボキシレート（４１ ｍｇ）を得た。これをエタノール（１．１ ｍＬ）、THF（０．１８ ｍＬ）で希釈し、氷冷下、２ M 水酸化ナトリウム水溶液（０．１４ ｍＬ）を添加し、室温で３時間攪拌した。反応混合物を２ M 塩酸で中和後、水で希釈し、析出した沈殿を濾取、乾燥して標記化合物（２９ ｍｇ）を得た。

【０１６７】

以下に記載する表１～表６５に、参考例及び実施例化合物を示す。

表中、参照参考例とは、当該化合物が、その番号に該当する参考例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表す。例えば、参照参考例の番号が１である参考例化合物は、参考例１に準じた方法によって製造したことを意味する。

表中、参照実施例とは、当該化合物が、その番号に該当する実施例番号の化合物の製造法に準じた方法により、対応する原料を用いて製造したことを表す。例えば、参照実施例の番号が１である実施例化合物は、実施例１に準じた方法によって製造したことを意味する。

表中、化学名とは、当該参考例及び実施例の番号に対応する化合物の名称を表す。

表中、データとは、かかる化合物の機器分析データを表す。例えば、質量分析データ（

m/z 値)、 ^1H NMRデータ（ピークの δ (ppm)）、元素分析データ（C、H、Nの組成 (%)）などが該当する。

【0168】

【表1】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
1	1	1-[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.58(dd, 2H), 3.44(s, 2H), 3.02(t, 2H), 2.74(t, 3H), 1.76-1.58(m, 8H), 1.21(t, 3H)
2	2	1-[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.42(s, 3H), 3.41(s, 2H), 3.02-2.99(m, 2H), 2.75(t, 3H), 2.17-2.12(m, 2H), 1.75-1.56(m, 6H)
3	3	6-クロロ-N ⁴ -(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 303.6(M+H) ⁺
4	4	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル)[2, 3'-ビピリジン]-4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 494.4(M+H) ⁺
5	5	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 468.4(M+H) ⁺
6	6	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2, 3'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.74(d, 1H), 8.38(d, 1H), 7.05(s, 1H), 4.51(q, 2H), 4.23(br, 2H), 3.72(br, 2H), 3.14(s, 2H), 3.12(s, 3H), 3.08(s, 2H), 2.72(s, 3H), 1.24-1.46(m, 13H)

【0169】

10

20

30

40

50

【表 2】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
7	7	6'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(エトキシメチル)シク ロペンチル]メチル}-N ⁴ -メ チル-5'-(トリフルオロメチ ル)[2,3'-ビピリジン]- 4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 464.3(M+H) ⁺
8	8	5-[6-エトキシ-5-(トリ フルオロメチル)ピリジン-3 -イル]-N ⁷ -{[1-(メト キシメチル)シクロヘキシル]メ チル}-N ⁷ -メチル-1H-イ ミダゾ[4,5-b]ピリジン- 2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 493.4(M+H) ⁺
9	9	5-[6-シクロプロピル-5- (トリフルオロメチル)ピリジ ン-3-イル]-N ⁷ -{[1- (メトキシメチル)シクロペン チル]メチル}-N ⁷ -メチル- 1H-イミダゾ[4,5-b]ピ リジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 475.5(M+H) ⁺
10	10	5-(2-エトキシ-2-オキ ソエチル)ピリジン-2-カル ボン酸	MS(ESI+)m/z 210.4(M+H) ⁺
11	11	5-(3-エトキシ-3-オキ ソプロピル)ピリジン-2-カル ボン酸	MS(ESI+)m/z 224.2(M+H) ⁺
12	12	5-(3-エトキシ-3-オキ ソプロピル)-4-メトキシピ リジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 254.4(M+H) ⁺
13	13	5-[2-(エトキシカルボニ ル)シクロプロピル]ピリジン- 2-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 236.4(M+H) ⁺
14	14	6-(3-エトキシ-3-オキ ソプロピル)ピリジン-3-カル ボン酸	MS(ESI+)m/z 224.4(M+H) ⁺

【0170】

10

20

30

40

50

【表 3】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
15	15	5-(5-エトキシ-5-オキソベンチル)ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 252.4(M+H) ⁺
16	16	5-{[(1R, 5S, 6r)-6-(メトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 277.4(M+H) ⁺
17	17	5-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 239.4(M+H) ⁺
18	18	5-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 279.4(M+H) ⁺
19	19	5-[(3S)-3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 295.4(M+H) ⁺
20	20	6-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-4-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 240.4(M+H) ⁺
21	21	5-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 279.4(M+H) ⁺
22	22	5-[(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)メチル]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 240.2(M+H) ⁺
23	23	5-[2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)エチル]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 226.4(M+H) ⁺
24	24	5-(4-エトキシ-4-オキソブトキシ)ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 254.0(M+H) ⁺
25	25	4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 226.2(M+H) ⁺

【0171】

10

20

30

40

50

【表 4】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
26	26	6-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピリミジン-4-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 227.3(M+H) ⁺
27	27	1-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 227.4(M+H) ⁺
28	28	6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 267.0(M+H) ⁺
29	29	5-[1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 307.4(M+H) ⁺
30	30	7-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 279.4(M+H) ⁺
31	31	6-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 279.4(M+H) ⁺
32	32	7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-3-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.5(M+H) ⁺
33	33	7-(エトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 250.4(M+H) ⁺
34	34	6-(メトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 225.4(M+H) ⁺
35	35	5-(メトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 239.4(M+H) ⁺

【0172】

10

20

30

40

50

【表 5】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
36	36	5-(3-エトキシ-2-フル オロ-3-オキソプロピル)ピ リジン-2-カルボン酸 塩酸 塩	MS(ESI+)m/z 242.1(M+H) ⁺
37	37	5-(4-エトキシ-4-オキ ソブチル)ピリジン-2-カル ボン酸	MS(ESI+)m/z 238.1(M+H) ⁺
38	38	5-{[(1-メトキシ-2-メ チル-1-オキソプロパン-2 -イル)アミノ]メチル}ピリジ ン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 253.1(M+H) ⁺
39	39	エチル 3-[6-({5-[6 -シクロプロピル-5-(トリ フルオロメチル)ピリジン-3 -イル]-7-({[1-(メト キシメチル)シクロペンチル]メ チル}(メチル)アミノ)-1H- イミダゾ[4,5-b]ピリジ ン-2-イル}カルバモイル)ピ リジン-3-イル]プロパノエ ート	MS(ESI+)m/z 680.4(M+H) ⁺
40	40	エチル 3-[6-({5-[2 -エトキシ-6-(トリフルオ ロメチル)ピリジン-4-イル] -7-({[1-(メトキシメチ ル)シクロペンチル]メチル}(メ チル)アミノ)-1H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-2-イ ル}カルバモイル)ピリジン-3 -イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 684.7(M+H) ⁺
41	41	エチル 3-[6-({5-[2 -シクロプロピル-6-(トリ フルオロメチル)ピリジン-4 -イル]-7-({[1-(メト キシメチル)シクロペンチル]メ チル}(メチル)アミノ)-1H- イミダゾ[4,5-b]ピリジ ン-2-イル}カルバモイル)ピ リジン-3-イル]プロパノエ ート	MS(ESI+)m/z 680.7(M+H) ⁺

【0173】

10

20

30

40

50

【表 6】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
4 2	3 9	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] -2-メチルプロパノエート	MS(ESI+)m/z 694.7(M+H) ⁺
4 3	4 3	メチル 2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 681.9(M+H) ⁺
4 4	4 4	エチル 2-({ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル} (メチル) アミノ) アセテート	MS(ESI+)m/z 709.6(M+H) ⁺
4 5	4 5	エチル 4-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル) -1 H-イミダゾール-1-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 683.7(M+H) ⁺

【0174】

10

20

30

40

50

【表 7】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
4 6	4 6	エチル 4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] ブタノエート	MS(ESI+)m/z 694.3(M+H) ⁺
4 7	4 7	エチル 3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z 739.8(M+H) ⁺
4 8	4 7	エチル 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺
4 9	4 9	エチル 4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] ブタノエート	MS(ESI+)m/z 708.6(M+H) ⁺

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 8】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
5 0	5 0	エチル 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] ブタノエート	MS(ESI+) m/z 698.6(M+H) ⁺
5 1	5 1	エチル 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z 698.8(M+H) ⁺
5 2	5 2	エチル 4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] ブタノエート	MS(ESI+)m/z 712.8(M+H) ⁺
5 3	5 3	エチル N-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-[{ (1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ] -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル] -N-メチルグリシネート	MS(ESI+)m/z 723.7(M+H) ⁺

【0176】

10

20

30

40

50

【表 9】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
5 4	2	1-[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.16(brs, 2H), 3.49(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.94(s, 2H), 2.74(s, 3H), 1.62-1.39(m, 10H)
5 5	3	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 315.5(M+H) ⁺
5 6	3	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 329.1(M+H) ⁺
5 7	3	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 343.5(M+H) ⁺
5 8	3	6-クロロ-N ⁴ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 343.2(M+H) ⁺
5 9	4	6-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-3-ニトロピリジン-2, 4-ジアミン	MS(ESI+)m/z 479.3(M+H) ⁺

【0177】

10

20

30

40

50

【表 10】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
60	4	6'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 484.1(M+H) ⁺
61	4	6'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 498.7(M+H) ⁺
62	4	2'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [[2, 4'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 484.7(M+H) ⁺
63	4	2'-エトキシ-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-6'-(トリフルオロメチル) [[2, 4'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 498.7(M+H) ⁺
64	4	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } -N ⁴ -メチル-5-ニトロ-5'-(トリフルオロメチル) [2, 3'-ビピリジン] -4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 480.6(M+H) ⁺

【0178】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
6 5	4	6'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(エトキシメチル)シク ロペンチル]メチル}-N ⁴ -メ チル-5-ニトロ-5'-(トリ フルオロメチル)[2, 3'-ビ ピリジン]-4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 494.3(M+H) ⁺
6 6	4	2'-シクロプロピル-N ⁴ - (3-メトキシ-2, 2-ジメ チルプロピル)-N ⁴ -メチル- 5-ニトロ-6'-(トリフルオ ロメチル)[[2, 4'-ビピリ ジン]-4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 454.7(M+H) ⁺
6 7	4	2'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(メトキシメチル)シク ロブチル]メチル}-N ⁴ -メチ ル-5-ニトロ-6'-(トリフル オロメチル)[[2, 4'-ビ ピリジン]-4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 466.7(M+H) ⁺
6 8	4	2'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(メトキシメチル)シク ロペンチル]メチル}-N ⁴ -メ チル-5-ニトロ-6'-(トリ フルオロメチル)[[2, 4'- ビピリジン]-4, 6-ジアミン	MS(ESI+)m/z 480.6(M+H) ⁺
6 9	6	6-[4-シクロプロピル-3 -(トリフルオロメチル)フェニ ル]-N ⁴ -{[1-(メトキシ メチル)シクロペンチル]メチ ル}-N ⁴ -メチルピリジン- 2, 3, 4-トリアミン	MS(ESI+)m/z 449.7(M+H) ⁺

【0 1 7 9】

10

20

30

40

50

【表 12】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
70	7	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビビリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 454.7(M+H) ⁺
71	7	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビビリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 454.4(M+H) ⁺
72	6	2'-エトキシ-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-6'-(トリフルオロメチル)[2,4'-ビビリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 468.7(M+H) ⁺
73	7	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビビリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 450.6(M+H) ⁺
74	7	6'-シクロプロピル-N ⁴ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メチル-5'-(トリフルオロメチル)[2,3'-ビビリジン]-4,5,6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 464.5(M+H) ⁺

【0180】

10

20

30

40

50

【表 13】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
75	6	2'-シクロプロピル-N ⁴ - (3-メトキシ-2, 2-ジメ チルプロピル)-N ⁴ -メチル- 6'- (トリフルオロメチル) [2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 424.7(M+H) ⁺
76	6	2'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(メトキシメチル)シク ロブチル]メチル}-N ⁴ -メチ ル-6'- (トリフルオロメチ ル)[2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 436.7(M+H) ⁺
77	7	2'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(メトキシメチル)シク ロベンチル]メチル}-N ⁴ -メ チル-6'- (トリフルオロメチ ル)[2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 450.6(M+H) ⁺
78	5	2'-シクロプロピル-N ⁴ - {[1-(メトキシメチル)シク ロヘキシル]メチル}-N ⁴ -メ チル-6'- (トリフルオロメチ ル)[2, 4'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 464.8(M+H) ⁺
79	5	6'-エトキシ-N ⁴ -{[1- (エトキシメチル)シクロペン チル]メチル}-N ⁴ -メチル- 5'- (トリフルオロメチル)- [2, 3'-ビピリジン]-4, 5, 6-トリアミン	MS(ESI+)m/z 468.8(M+H) ⁺

【0181】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
8 0	8	5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 474.6(M+H) ⁺
8 1	8	5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 479.4(M+H) ⁺
8 2	8	5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N ⁷ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 493.4(M+H) ⁺
8 3	8	5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 479.3(M+H) ⁺

【0 1 8 2】

10

20

30

40

50

【表 15】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
84	8	5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 493.7(M+H) ⁺
85	8	5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 493.6(M+H) ⁺
86	8	5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 489.6(M+H) ⁺
87	8	5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N ⁷ -{[1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 489.6(M+H) ⁺

【0183】

10

20

30

40

50

【表 16】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
88	8	5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 449.6(M+H) ⁺
89	8	5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 461.4(M+H) ⁺
90	8	5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 475.5(M+H) ⁺
91	8	5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-N ⁷ -{[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}-N ⁷ -メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2,7-ジアミン	MS(ESI+)m/z 489.6(M+H) ⁺

【0184】

10

20

30

40

50

【表 17】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
9 2	1 1	4- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 224.2(M+H) ⁺
9 3	1 2	5- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -6-メトキシピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 254.2(M+H) ⁺
9 4	1 2	5- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -6-メチルピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 238.1(M+H) ⁺
9 5	1 2	5- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -4-メチルピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 238.4(M+H) ⁺
9 6	1 2	5- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) -3-メチルピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 238.4(M+H) ⁺
9 7	1 1	5- (3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル) ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 238.4(M+H) ⁺
9 8	1 6	5- { [(2-エトキシ-2-オキソエチル) (メチル) アミノ] メチル } ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 253.4(M+H) ⁺
9 9	1 6	5- { [(2-エトキシ-2-オキソエチル) (エチル) アミノ] メチル } ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 267.5(M+H) ⁺
1 0 0	1 6	5- ({ [1- (エトキシカルボニル) シクロプロピル] アミノ } メチル) ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.2(M+H) ⁺
1 0 1	3 8	5- ({ [1- (メトキシカルボニル) シクロブチル] アミノ } メチル) ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.4(M+H) ⁺
1 0 2	1 6	5- { [(3R) -3- (メトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル] メチル } ピリジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.5(M+H) ⁺

【0185】

10

20

30

40

50

【表 18】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
103	16	5- {[(3S)-3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.5(M+H) ⁺
104	16	5- {[3-(エトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 293.5(M+H) ⁺
105	16	5- {[(3R)-3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 309.5(M+H) ⁺
106	16	5- {[(3S)-3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 309.5(M+H) ⁺
107	16	5- {[(3S)-3-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 322.4(M+H) ⁺
108	16	5- {[(3R)-3-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 322.4(M+H) ⁺
109	16	5- {[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 265.2(M+H) ⁺
110	16	5- {[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 293.3(M+H) ⁺

【0186】

10

20

30

40

50

【表 19】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
111	16	5- {[3-(メトキシカルボニル)モルホリン-4-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 281.5(M+H) ⁺
112	16	5- {[2-(メトキシカルボニル)モルホリン-4-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 281.4(M+H) ⁺
113	18	5-[3-(エトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 251.4(M+H) ⁺
114	19	5- [(3R)-3-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩	MS(ESI+)m/z 295.4(M+H) ⁺
115	18	4-[2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 251.4(M+H) ⁺
116	27	1- [(2S)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 213.4(M+H) ⁺
117	27	1- [(2R)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 213.4(M+H) ⁺
118	27	1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 213.1(M+H) ⁺
119	34	7-(メトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸	MS(ESI+)m/z 225.4(M+H) ⁺
120	16	5- {[3-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-2-カルボン酸 2塩酸塩	MS(ESI+)m/z 283.4(M+H) ⁺

【0187】

10

20

30

40

50

【表 20】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 2 1	3 9	メチル 6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 638.7(M+H) ⁺
1 2 2	3 9	エチル 2-({6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル}オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z 682.7(M+H) ⁺
1 2 3	3 9	メチル 4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-3-フルオロベンゾエート	MS(ESI+)m/z 655.7(M+H) ⁺
1 2 4	3 9	エチル 5-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピラジン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 653.7(M+H) ⁺

【0188】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 2 5	3 9	エチル 2-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)フェニル]アセテート	MS(ESI+)m/z 651.7(M+H) ⁺
1 2 6	3 9	メチル 6-({ 5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 642.7(M+H) ⁺
1 2 7	3 9	メチル 6-({ 5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 638.6(M+H) ⁺
1 2 8	3 9	エチル 3-[5-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-2-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 680.7(M+H) ⁺

【0 1 8 9】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
1 2 9	1 2 9	エチル 2-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z 655.4(M+H) ⁺
1 3 0	1 2 9	エチル 3-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 669.5(M+H) ⁺
1 3 1	1 2 9	エチル 3-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5-メチルピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 694.4(M+H) ⁺
1 3 2	3 9	エチル 3-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 694.7(M+H) ⁺

【0 1 9 0】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 3 3	3 9	エチル 3-[6-({5-[6- -エトキシ-5-(トリフルオ ロメチル)ピリジン-3-イル] -7-({ [1-(エトキシメチ ル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリジン-3 -イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 698.8(M+H) ⁺
1 3 4	3 9	エチル 3-[6-({5-[6- -シクロプロピル-5-(トリ フルオロメチル)ピリジン-3 -イル]-7-({ [1-(メト キシメチル)シクロヘキシル]メ チル} (メチル)アミノ)-1H- イミダゾ[4, 5-b]ピリジ ン-2-イル}カルバモイル)ピ リジン-3-イル]プロパノエ ート	MS(ESI+)m/z 694.7(M+H) ⁺
1 3 5	3 9	エチル 3-[6-({5-[4- -シクロプロピル-3-(トリ フルオロメチル)フェニル]-7 -({ [1-(メトキシメチル) シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリジン-3 -イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 679.7(M+H) ⁺
1 3 6	3 9	エチル 3-[6-({5-[2- -シクロプロピル-6-(トリ フルオロメチル)ピリジン-4 -イル]-7-({ [1-(メト キシメチル)シクロヘキシル]メ チル} (メチル)アミノ)-1H- イミダゾ[4, 5-b]ピリジ ン-2-イル}カルバモイル)ピ リジン-3-イル]プロパノエ ート	MS(ESI+)m/z 694.8(M+H) ⁺

【0 1 9 1】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 3 7	3 9	エチル 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 666.7(M+H) ⁺
1 3 8	3 9	エチル 3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 654.7(M+H) ⁺
1 3 9	3 9	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-4-メチルピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 694.4(M+H) ⁺
1 4 0	3 9	エチル 3-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-3-フルオロフェニル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 697.7(M+H) ⁺

【0 1 9 2】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 4 1	3 9	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 694.7(M+H) ⁺
1 4 2	3 9	エチル 3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 684.7(M+H) ⁺
1 4 3	3 9	エチル 3-[2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-4-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 680.9(M+H) ⁺
1 4 4	4 3	エチル 3-[3-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 669.8(M+H) ⁺

【0 1 9 3】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 4 5	3 9	エチル 2-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]アセテート	MS(ESI+)m/z 666.8(M+H) ⁺
1 4 6	4 3	エチル 3-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-3-メトキシフェニル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 709.5(M+H) ⁺
1 4 7	3 9	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-2-メトキシピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 710.6(M+H) ⁺
1 4 8	3 9	エチル 2-{ [2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z 682.7(M+H) ⁺

【0 1 9 4】

10

20

30

40

50

【表 27】

参考例	参照参考例	化合物名	データ
149	39	エチル 1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]アゼチジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 707.7(M+H) ⁺
150	39	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 710.7(M+H) ⁺
151	43	エチル 2-{ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ}アセテート	MS(ESI+)m/z 696.7(M+H) ⁺
152	43	エチル 2-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 669.6(M+H) ⁺

【0195】

10

20

30

40

50

【表 28】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 5 3	4 3	エチル 3-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル) -1H-イミダゾール-1-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 683.6(M+H) ⁺
1 5 4	4 4	エチル 2-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 692.6(M+H) ⁺
1 5 5	4 3	メチル 2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-7-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 681.9(M+H) ⁺
1 5 6	4 3	エチル 2-{ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリミジン-4-イル]オキシ}アセテート	MS(ESI+)m/z 683.9(M+H) ⁺

【0196】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 5 7	4 4	エチル 3-〔2-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6-イル〕プロパノエート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺
1 5 8	4 3	メチル (2 R)-3-〔4-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)-1 H-イミダゾール-1-イル〕-2-メチルプロパノエート	MS(ESI+)m/z 669.9(M+H) ⁺
1 5 9	4 3	メチル (2 S)-3-〔4-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)-1 H-イミダゾール-1-イル〕-2-メチルプロパノエート	MS(ESI+)m/z 669.9(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 1 9 7】

50

【表 3 0】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 6 0	4 3	エチル 2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 695.6(M+H) ⁺
1 6 1	4 4	エチル 3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-2-イル]プロパノエート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺
1 6 2	4 4	メチル 1-([6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}ピロリジン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 721.7(M+H) ⁺

【0 1 9 8】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 6 3	4 4	エチル 1-([6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル}メチル}ピペリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 749.8(M+H) ⁺
1 6 4	4 3	エチル 1-[6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺
1 6 5	3 9	エチル 1-[5-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-(1-(メトキシメチル)シクロペンチル)メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 736.7(M+H) ⁺

【0 1 9 9】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 6 6	4 3	メチル 1-〔2-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-4-イル〕ピロリジン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 707.7(M+H) ⁺
1 6 7	3 9	エチル 3-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 706.7(M+H) ⁺
1 6 8	4 4	エチル 2-〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メトキシ〕アセテート	MS(ESI+)m/z 696.6(M+H) ⁺
1 6 9	3 9	メチル 1-〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピロリジン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺

【0 2 0 0】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 7 0	4 4	エチル 3- { 4- [6- ({ 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジ ン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペン チル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン- 2-イル } カルバモ イル) ピリジン- 3-イル] ピペ リジン- 1-イル } プロパノエ ート	MS(ESI+)m/z 763.8(M+H) ⁺
1 7 1	4 4	エチル 2- ({ [6- ({ 5- [2-シクロプロピル- 6- (トリフルオロメチル) ピリジ ン- 4-イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペン チル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン- 2-イル } カルバモ イル) ピリジン- 3-イル] メチ ル } (メチル) アミノ) アセテ ート	MS(ESI+)m/z 709.7(M+H) ⁺
1 7 2	4 4	エチル 2- ({ [6- ({ 5- [2-シクロプロピル- 6- (トリフルオロメチル) ピリジ ン- 4-イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロヘキ シル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン- 2-イル } カルバモ イル) ピリジン- 3-イル] メチ ル } (メチル) アミノ) アセテ ート	MS(ESI+)m/z 723.8(M+H) ⁺

【 0 2 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 7 3	4 4	メチル 1-〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピロリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 735.7(M+H) ⁺
1 7 4	5 3	エチル 1-〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピペリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 763.7(M+H) ⁺
1 7 5	5 3	エチル 1-〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピペリジン-4-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 763.7(M+H) ⁺
1 7 6	4 4	メチル 4-〔〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-〔トリフルオロメチル〕ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-〔メトキシメチル〕シクロペンチル〕メチル〕〔メチル〕アミノ〕-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕モルホリン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 737.7(M+H) ⁺

【0 2 0 2】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 7 7	4 4	エチル 2-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル] アセテート	MS(ESI+)m/z 721.8(M+H) ⁺
1 7 8	5 3	メチル 1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペリジン-2-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 749.8(M+H) ⁺
1 7 9	5 3	エチル 2-{4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1 H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-イル}アセテート	MS(ESI+)m/z 778.8(M+H) ⁺

【 0 2 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
180	53	エチル 3- { 4- [6- ({ 5- [6- シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジン- 3- イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2- イル } カルバモイル) ピリジン- 3- カルボニル] ピペラジン- 1- イル } プロパノエート	MS(ESI+)m/z 792.9(M+H) ⁺
181	44	エチル 3- [6- ({ 5- [2- エトキシ- 6- (トリフルオロメチル) ピリジン- 4- イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2- イル } カルバモイル) - 1, 2, 3, 4- テトラヒドロ- 2, 7- ナフチリジン- 2- イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z 753.7(M+H) ⁺
182	44	エチル 3- [6- ({ 5- [2- シクロプロピル- 6- (トリフルオロメチル) ピリジン- 4- イル] - 7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H- イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2- イル } カルバモイル) - 1, 2, 3, 4- テトラヒドロ- 2, 7- ナフチリジン- 2- イル] プロパノエート	MS(ESI+)m/z 749.8(M+H) ⁺

【0204】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 8 3	4 4	メチル (3 R) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリ ジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペン チル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモ イル) ピリジン - 3 - イル] メチ ル } ピロリジン - 3 - カルボキ シレート	MS(ESI+)m/z 721.7(M+H) ⁺
1 8 4	4 4	メチル (3 S) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリ ジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペン チル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモ イル) ピリジン - 3 - イル] メチ ル } ピロリジン - 3 - カルボキ シレート	MS(ESI+)m/z 721.7(M+H) ⁺
1 8 5	4 4	メチル (1 R, 5 S, 6 r) - 3 - { [6 - ({ 5 - [6 - シク ロプロピル - 5 - (トリフルオ ロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチ ル) シクロペンチル] メチル } (メ チル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イ ル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - アザピシ クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 733.7(M+H) ⁺

【 0 2 0 5 】

【表 3 8】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 8 6	4 4	エチル 2- { [(3 R) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロブ ロピル - 5 - (トリフルオロメ チル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチ ル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イ ル} カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル} ピロリジン - 3 - イル] オキシ} アセテート	MS(ESI+)m/z 765.8(M+H) ⁺
1 8 7	4 4	エチル 2- { [(3 S) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロブ ロピル - 5 - (トリフルオロメ チル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル} (メチ ル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イ ル} カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル} ピロリジン - 3 - イル] オキシ} アセテート	MS(ESI+)m/z 765.8(M+H) ⁺
1 8 8	4 4	エチル 2- { [(3 R) - 1 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロブ ロピル - 5 - (トリフルオロメチ ル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル} カ ルバモイル) ピリジン - 3 - イ ル] ピロリジン - 3 - イル] オキ シ} アセテート	MS(ESI+)m/z 751.8(M+H) ⁺

【 0 2 0 6】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 8 9	4 4	エチル 2- { [(3 S) - 1 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロ ピル - 5 - (トリフルオロメチ ル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シ クロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カ ルバモイル) ピリジン - 3 - イ ル] ピロリジン - 3 - イル } オキ シ } アセテート	MS(ESI+)m/z 751.8(M+H) ⁺
1 9 0	4 4	エチル 2- { [(3 R) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロ ロピル - 5 - (トリフルオロメ チル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチ ル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イ ル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] (メチル) アミノ } アセ テート	MS(ESI+)m/z 778.8(M+H) ⁺
1 9 1	4 4	エチル 2- { [(3 S) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロ ロピル - 5 - (トリフルオロメ チル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチ ル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イ ル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] (メチル) アミノ } アセ テート	MS(ESI+)m/z 778.8(M+H) ⁺

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 9 2	4 3	エチル 2-([6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)アセテート	MS(ESI+)m/z 695.8(M+H) ⁺
1 9 3	4 4	エチル 1-([6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)シクロプロパン-1-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 721.8(M+H) ⁺
1 9 4	4 4	エチル 2-([6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル)(エチル)アミノ)アセテート	MS(ESI+)m/z 723.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 2 0 8】

50

【表 4 1】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 9 5	4 4	エチル 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 749.4(M+H) ⁺
1 9 6	4 4	メチル 4 - { [6 - ({ 5 - [2 - エトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル)ピリジン - 3 - イル] メチル } モルホリン - 3 - カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 741.8(M+H) ⁺
1 9 7	4 4	エチル 1 - ({ [6 - ({ 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } アミノ) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 735.4(M+H) ⁺
1 9 8	3 9	エチル 4 - [6 - ({ 5 - [2 - シクロプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ブタノエート	MS(ESI+)m/z 694.3(M+H) ⁺

【 0 2 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
1 9 9	3 9	エチル 4-〔6-〔5-〔2- エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル〕-7- (〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル)(メチル)ア ミノ)-1H-イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-2-イル〕カルバモ イル)ピリジン-3-イル〕ブタノ エート	MS(ESI+)m/z 694.3(M+H)+
2 0 0	4 3	エチル 2-〔6-〔5-〔2- シクロプロピル-6-(トリフル オロメチル)ピリジン-4-イル〕 -7-〔1-(メトキシメチル) シクロペンチル〕メチル)(メチル) アミノ)-1H-イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-2-イル〕カルバ モイル)ピリジン-3-イル〕 (メ チル) アミノ〕 アセテート	MS(ESI+)m/z 695.3(M+H)+
2 0 1	4 3	エチル 2-〔6-〔5-〔2- シクロプロピル-6-(トリフル オロメチル)ピリジン-4-イル〕 -7-〔1-(メトキシメチル) シクロヘキシル〕メチル)(メチル) アミノ)-1H-イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-2-イル〕カルバ モイル)ピリジン-3-イル〕 (メ チル) アミノ〕 アセテート	MS(ESI+)m/z 709.3(M+H)+
2 0 2	4 3	エチル 2-〔6-〔5-〔2- エトキシ-6-(トリフルオロメ チル)ピリジン-4-イル〕-7- (〔1-(メトキシメチル)シク ロヘキシル〕メチル)(メチル)ア ミノ)-1H-イミダゾ〔4, 5- b〕ピリジン-2-イル〕カルバモ イル)ピリジン-3-イル〕 (メチ ル) アミノ〕 アセテート	MS(ESI+)m/z 713.3(M+H)+

【0 2 1 0】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
203	39	エチル 4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 708.4(M+H) ⁺
204	39	エチル 4-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 712.3(M+H) ⁺
205	39	エチル 4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 680.3(M+H) ⁺
206	39	エチル 4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタノエート	MS(ESI+)m/z 668.6(M+H) ⁺

【0211】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
2 0 7	4 3	エチル 2-〔〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロヘキシル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕 (メチル) アミノ〕 アセテート	MS(ESI+)m/z 709.4(M+H) ⁺
2 0 8	4 3	エチル 2-〔〔6-〔〔5-〔6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロヘキシル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕 (メチル) アミノ〕 アセテート	MS(ESI+)m/z 713.8(M+H) ⁺
2 0 9	4 4	エチル 3-〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕-2-フルオロプロパノエート	MS(ESI+)m/z 698.3(M+H) ⁺
2 1 0	3 9	エチル 5-〔6-〔〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕ペンタノエート	MS(ESI+)m/z 708.7(M+H) ⁺

10

20

30

40

【 0 2 1 2 】

50

【表 4 5】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
2 1 1	3 9	エチル 2- { 2- [6- ({ 5- [6-シクロプロピル-5-(トリ フルオロメチル)ピリジン-3-イ ル] -7- ({ [1- (メトキシメ チル)シクロペンチル]メチル} (メ チル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル} カルバモイル) ピリジン-3-イ ル] エトキシ} アセテート	MS(ESI+)m/z 710.6(M+H) ⁺
2 1 2	3 9	エチル 4- { [6- ({ 5- [6- シクロプロピル-5-(トリフル オロメチル)ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (メトキシメチル) シクロペンチル]メチル} (メチル) アミノ) -1H-イミダゾ [4, 5- b]ピリジン-2-イル}カルバ モイル) ピリジン-3-イル] オキ シ} ブタノエート	MS(ESI+)m/z 710.3(M+H) ⁺
2 1 3	3 9	エチル 4- [6- ({ 5- [2- エトキシ-6-(トリフルオロメチ ル)ピリジン-4-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル)シク ロペンチル]メチル} (メチル)ア ミノ) -1H-イミダゾ [4, 5- b]ピリジン-2-イル}カルバモ イル)ピリジン-3-イル] ブタノ エート	MS(ESI+)m/z 712.3(M+H) ⁺
2 1 4	3 9	エチル 4- [6- ({ 5- [6- エトキシ-5-(トリフルオロメチ ル)ピリジン-3-イル] -7- ({ [1- (エトキシメチル)シク ロペンチル]メチル} (メチル)ア ミノ) -1H-イミダゾ [4, 5- b]ピリジン-2-イル}カルバモ イル)ピリジン-3-イル] ブタノ エート	MS(ESI+)m/z 712.3(M+H) ⁺

【 0 2 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

参考例	参照 参考例	化合物名	データ
2 1 5	3 9	エチル 3-〔2-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕プロパノエート	MS(ESI+)m/z 723.7(M+H) ⁺
2 1 6	4 4	メチル 2-〔〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕アミノ〕-2-メチルプロパノエート	MS(ESI+)m/z 709.4(M+H) ⁺
2 1 7	3 9	3-〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕プロパン酸	MS(ESI+)m/z 741.2(M+H) ⁺
2 1 8	4 4	メチル 1-〔〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕メチル〕アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕-3-フルオロピロリジン-3-カルボキシレート	MS(ESI+)m/z 739.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

【0 2 1 4】

50

【表 47】

実施例	参照 実施例	化合物名
1	1	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
2	2	3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
3	3	3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
4	4	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン酸
5	5	2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸
6	6	2-({ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル} (メチル)アミノ)酢酸
7	7	4-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]}-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブタン酸

【0215】

10

20

30

40

50

【表 48】

実施例	参照 実施例	化合物名
8	8	4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
9	9	3-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-2-イル]プロパン酸
10	10	3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-2-イル]プロパン酸
11	11	4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
12	12	4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
13	13	3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
14	14	4-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
15	2	6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボン酸

10

20

30

40

【0216】

50

【表 49】

実施例	参照 実施例	化合物名
16	2	2-([6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]オキシ]酢酸
17	2	4-([5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-3-フルオロ安息香酸
18	2	5-([5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピラジン-2-カルボン酸
19	2	2-[4-([5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)フェニル]酢酸
20	2	6-([5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボン酸
21	2	6-([5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボン酸
22	2	3-[5-([5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-2-イル]プロパン酸
23	2	2-[4-([5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-([1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル)(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸

【0217】

10

20

30

40

50

【表 50】

実施例	参照 実施例	化合物名
24	2	3-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸
25	2	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸
26	2	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
27	27	3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
28	2	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
29	2	3-[6-({5-[4-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
30	2	3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
31	2	3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸

10

20

30

40

【0218】

50

【表 5 1】

実施例	参照 実施例	化合物名
3 2	2	3-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)(メチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
3 3	2	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-4-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸
3 4	2	3-[4-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-3-フルオロフェニル]プロパン酸
3 5	2	3-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパン酸
3 6	2	3-[6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]プロパン酸
3 7	2	3-[2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-4-イル]プロパン酸
3 8	2	3-[3-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン酸
3 9	2	2-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]酢酸

【0 2 1 9】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

実施例	参照 実施例	化合物名
4 0	4 0	1-[6-({ 5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(エトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリダジン-3-イル]アゼチジン-3-カルボン酸
4 1	2	3-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)3-メトキシフェニル]プロパン酸
4 2	2	3-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)-2-メトキシピリジン-3-イル]プロパン酸
4 3	2	2-{ [2-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリジン-4-イル]オキシ}酢酸
4 4	2	1-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリジン-3-イル]アゼチジン-3-カルボン酸
4 5	2	3-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル]プロパン酸
4 6	2	2-{ [6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}酢酸
4 7	2	2-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル } (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル }カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパン酸

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

50

【表 5 3】

実施例	参照 実施例	化合物名
4 8	2	3-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブタン酸
4 9	2	2-[6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボン酸
5 0	5	2-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸
5 1	2	2-{ [6-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリミジン-4-イル]オキシ}酢酸
5 2	5	3-[2-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-イル]プロパン酸
5 3	7	(2R)-3-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸
5 4	7	(2S)-3-[4-({ 5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【0 2 2 1】

50

【表 5 4】

実施例	参照 実施例	化合物名
5 5	5	2 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸
5 6	5	3 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン - 2 - イル] プロパン酸
5 7	6	1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 2 - カルボン酸
5 8	6	1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピペリジン - 3 - カルボン酸
5 9	6	1 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸
6 0	6	1 - [5 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1 II - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

50

【表 5 5】

実施例	参照 実施例	化合物名
6 1	6	1-[2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-4-イル]ピロリジン-2-カルボン酸
6 2	5	3-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボン酸
6 3	6	2-{ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メトキシ}酢酸
6 4	6	1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸
6 5	6	3-{4-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}プロパン酸
6 6	6	2-({ [6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル} (メチル)アミノ}酢酸
6 7	6	2-({ [6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル} (メチル)アミノ}酢酸

10

20

30

40

【0 2 2 3】

50

【表 5 6】

実施例	参照 実施例	化合物名
6 8	6	1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピロリジン-3-カルボン酸
6 9	6	1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペリジン-3-カルボン酸
7 0	6	1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸
7 1	1	4-{ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}モルホリン-2-カルボン酸
7 2	9	2-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-2-イル]酢酸
7 3	1	1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-カルボニル]ピペリジン-2-カルボン酸
7 4	1	2-{1-[6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]-N-メチルホルムアミド}酢酸

10

20

30

40

【0 2 2 4】

50

【表 5 7】

実施例	参照 実施例	化合物名
7 5	1	2-〔4-〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕酢酸
7 6	1	3-〔4-〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕プロパン酸
7 7	1	3-〔6-〔5-〔2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロヘキシル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル〕プロパン酸
7 8	1	3-〔6-〔5-〔2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロヘキシル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-イル〕プロパン酸
7 9	1	(3R)-1-〔〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕ピロリジン-3-カルボン酸
8 0	1	(3S)-1-〔〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕ピロリジン-3-カルボン酸
8 1	1	(1R, 5S, 6r)-3-〔〔6-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-〔〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル〕(メチル)アミノ〕-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル〕ピリジン-3-イル〕メチル〕-3-アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-6-カルボン酸

【0 2 2 5】

10

20

30

40

50

【表 58】

実施例	参照 実施例	化合物名
82	1	2- {[(3R) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] オキシ } 酢酸
83	1	2- {[(3S) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] オキシ } 酢酸
84	1	2- {[(3R) - 1 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ピロリジン - 3 - イル] オキシ } 酢酸
85	1	2- {[(3S) - 1 - [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] ピロリジン - 3 - イル] オキシ } 酢酸
86	1	2- {[(3R) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] (メチル) アミノ } 酢酸
87	1	2- {[(3S) - 1 - { [6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピロリジン - 3 - イル] (メチル) アミノ } 酢酸
88	1	2- {[6 - ({ 5 - [6 - シクロプロピル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 7 - ({ [1 - (メトキシメチル) シクロペンチル] メチル } (メチル) アミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル } カルバモイル) ピリジン - 3 - イル] (メチル) アミノ } 酢酸

10

20

30

40

【0226】

50

【表 59】

実施例	参照 実施例	化合物名
89	1	1-({[6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)シクロプロパン-1-カルボン酸
90	1	2-({[6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}(エチル)アミノ)酢酸
91	1	1-{[6-(5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸
92	1	4-{[6-(5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}モルホリン-3-カルボン酸
93	93	N-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}-5-[2-(メタンスルホニルカルバモイル)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド
94	1	1-({[6-(5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)シクロプロパン-1-カルボン酸
95	8	4-[6-(5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({[1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル}(メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸

10

20

30

40

【0227】

50

【表 6 0】

実施例	参照 実施例	化合物名
9 6	8	4-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
9 7	8	2-{ [6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] (メチル)アミノ} 酢酸
9 8	8	2-{ [6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] (メチル)アミノ} 酢酸
9 9	8	2-{ [6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル] (メチル)アミノ} 酢酸
1 0 0	8	4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
1 0 1	8	4-[6-({5-[2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
1 0 2	8	4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロブチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸
1 0 3	8	4-[6-({5-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-7-[(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル) (メチル)アミノ]-1H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]ブタン酸

【0 2 2 8】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

実施例	参照 実施例	化合物名
1 0 4	8	2- { [6- ({ 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフル オロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシ シメチル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} カルバモイ ル) ピリジン- 3-イル] (メチル) アミノ} 酢酸
1 0 5	8	2- { [6- ({ 5- [6-エトキシ- 5- (トリフルオロメ チル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシシメチ ル) シクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イ ミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} カルバモイ) ピ リジン- 3-イル] (メチル) アミノ} 酢酸
1 0 6	9 3	N- { 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} - 5- [2- (トリフル オロメタンズルホニルカルバモイ) エチル] ピリジン- 2- カルボキサミド
1 0 7	9 3	N- { 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} - 5- { 2- [(プロパ ン- 2-スルホニル) カルバモイ] エチル} ピリジン- 2- カルボキサミド
1 0 8	9 3	N- { 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} - 5- { 2- [(ジメチ ルスルファモイ) カルバモイ] エチル} ピリジン- 2-カル ボキサミド
1 0 9	9 3	N- { 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシシメチル) シ クロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H-イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} - 5- [3- (メタンス ルホニルカルバモイ) プロピル] ピリジン- 2-カルボキサ ミド
1 1 0	1	3- [6- ({ 5- [6-シクロプロピル- 5- (トリフルオ ロメチル) ピリジン- 3-イル] - 7- ({ [1- (メトキシ シメチル) シクロペンチル] メチル} (メチル) アミノ) - 1 H -イミダゾ [4, 5- b] ピリジン- 2-イル} カルバモイ) ピ リジン- 3-イル] - 2-フルオロプロパン酸

10

20

30

40

【 0 2 2 9】

50

【表 6 2】

実施例	参照 実施例	化合物名
1 1 1	1 1 1	N-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕-5-〔2-(メトキシカルバモイル) エチル〕ピリジン-2-カルボキサミド
1 1 2	8	5-〔6-(〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕ペンタン酸
1 1 3	8	2-〔2-〔6-(〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕エトキシ〕酢酸
1 1 4	8	4-〔6-(〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕オキシ〕ブタン酸
1 1 5	1	4-〔6-(〔5-〔2-エトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル〕-7-(〔1-(エトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕ブタン酸
1 1 6	1 1 6	5-〔2-〔(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル〕エチル〕-N-〔5-〔6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕ピリジン-2-カルボキサミド
1 1 7	1 1 6	5-〔2-〔(ジメチルスルファモイル)カルバモイル〕エチル〕-N-〔5-〔6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(メトキシメチル)シクロヘキシル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕ピリジン-2-カルボキサミド
1 1 8	1	4-〔6-(〔5-〔6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-7-(〔1-(エトキシメチル)シクロペンチル〕メチル) (メチル) アミノ)-1 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-2-イル〕カルバモイル)ピリジン-3-イル〕ブタン酸

10

20

30

40

【0 2 3 0】

50

【表 6 3】

実施例	参照 実施例	化合物名
1 1 9	8	3-[2-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]プロパン酸
1 2 0	1	2-({ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-メチルプロパン酸
1 2 1	1 1 6	N-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-5-{2-[(メチルスルファモイル)カルバモイル]エチル}ピリジン-2-カルボキサミド
1 2 2	1 2 2	1-({ [6-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸
1 2 3	1 1 6	N-{5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}-5-[2-(メチルカルバモイル)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド
1 2 4	8	3-[2-({5-[6-エトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロヘキシル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]プロパン酸
1 2 5	1	1-{ [6-({5-[6-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-7-({ [1-(メトキシメチル)シクロペンチル]メチル} (メチル)アミノ)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル}カルバモイル)ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸

【0 2 3 1】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

実施例	データ	実施例	データ
1	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) ⁺	3 3	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) ⁺
2	MS (ESI+) m/z 656.6 (M+H) ⁺	3 4	MS (ESI+) m/z 669.6 (M+H) ⁺
3	MS (ESI+) m/z 652.6 (M+H) ⁺	3 5	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) ⁺
4	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	3 6	MS (ESI+) m/z 656.8 (M+H) ⁺
5	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺	3 7	MS (ESI+) m/z 652.8 (M+H) ⁺
6	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺	3 8	MS (ESI+) m/z 641.8 (M+H) ⁺
7	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) ⁺	3 9	MS (ESI+) m/z 638.4 (M+H) ⁺
8	MS (ESI+) m/z 666.9 (M+H) ⁺	4 0	MS (ESI+) m/z 698.7 (M+H) ⁺
9	MS (ESI+) m/z 711.8 (M+H) ⁺	4 1	MS (ESI+) m/z 681.4 (M+H) ⁺
1 0	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	4 2	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) ⁺
1 1	MS (ESI+) m/z 680.6 (M+H) ⁺	4 3	MS (ESI+) m/z 654.7 (M+H) ⁺
1 2	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺	4 4	MS (ESI+) m/z 679.7 (M+H) ⁺
1 3	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺	4 5	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺
1 4	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺	4 6	MS (ESI+) m/z 668.7 (M+H) ⁺
1 5	MS (ESI+) m/z 624.7 (M+H) ⁺	4 7	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) ⁺
1 6	MS (ESI+) m/z 654.6 (M+H) ⁺	4 8	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) ⁺
1 7	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) ⁺	4 9	MS (ESI+) m/z 664.7 (M+H) ⁺
1 8	MS (ESI+) m/z 625.6 (M+H) ⁺	5 0	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺
1 9	MS (ESI+) m/z 637.6 (M+H) ⁺	5 1	MS (ESI+) m/z 655.6 (M+H) ⁺
2 0	MS (ESI+) m/z 628.6 (M+H) ⁺	5 2	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) ⁺
2 1	MS (ESI+) m/z 624.6 (M+H) ⁺	5 3	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) ⁺
2 2	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) ⁺	5 4	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) ⁺
2 3	MS (ESI+) m/z 627.4 (M+H) ⁺	5 5	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) ⁺
2 4	MS (ESI+) m/z 641.4 (M+H) ⁺	5 6	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) ⁺
2 5	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) ⁺	5 7	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺
2 6	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	5 8	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺
2 7	MS (ESI+) m/z 670.5 (M+H) ⁺	5 9	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺
2 8	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	6 0	MS (ESI+) m/z 708.7 (M+H) ⁺
2 9	MS (ESI+) m/z 651.7 (M+H) ⁺	6 1	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) ⁺
3 0	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) ⁺	6 2	MS (ESI+) m/z 678.7 (M+H) ⁺
3 1	MS (ESI+) m/z 638.7 (M+H) ⁺	6 3	MS (ESI+) m/z 668.5 (M+H) ⁺
3 2	MS (ESI+) m/z 626.5 (M+H) ⁺	6 4	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

実施例	データ	実施例	データ
6 5	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	9 6	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) ⁺
6 6	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺	9 7	MS (ESI+) m/z 667.4 (M+H) ⁺
6 7	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) ⁺	9 8	MS (ESI+) m/z 681.3 (M+H) ⁺
6 8	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) ⁺	9 9	MS (ESI+) m/z 685.3 (M+H) ⁺
6 9	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	1 0 0	MS (ESI+) m/z 680.3 (M+H) ⁺
7 0	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	1 0 1	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
7 1	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) ⁺	1 0 2	MS (ESI+) m/z 652.5 (M+H) ⁺
7 2	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) ⁺	1 0 3	MS (ESI+) m/z 640.5 (M+H) ⁺
7 3	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) ⁺	1 0 4	MS (ESI+) m/z 681.6 (M+H) ⁺
7 4	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) ⁺	1 0 5	MS (ESI+) m/z 685.4 (M+H) ⁺
7 5	MS (ESI+) m/z 750.6 (M+H) ⁺	1 0 6	MS (ESI+) m/z 783.6 (M+H) ⁺
7 6	MS (ESI+) m/z 764.8 (M+H) ⁺	1 0 7	MS (ESI+) m/z 757.7 (M+H) ⁺
7 7	MS (ESI+) m/z 725.7 (M+H) ⁺	1 0 8	MS (ESI+) m/z 758.7 (M+H) ⁺
7 8	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) ⁺	1 0 9	MS (ESI+) m/z 743.3 (M+H) ⁺
7 9	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	1 1 0	MS (ESI+) m/z 670.4 (M+H) ⁺
8 0	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) ⁺	1 1 1	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) ⁺
8 1	MS (ESI+) m/z 719.7 (M+H) ⁺	1 1 2	MS (ESI+) m/z 680.4 (M+H) ⁺
8 2	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) ⁺	1 1 3	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) ⁺
8 3	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) ⁺	1 1 4	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) ⁺
8 4	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) ⁺	1 1 5	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
8 5	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) ⁺	1 1 6	MS (ESI+) m/z 755.3 (M+H) ⁺
8 6	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) ⁺	1 1 7	MS (ESI+) m/z 776.3 (M+H) ⁺
8 7	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) ⁺	1 1 8	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) ⁺
8 8	MS (ESI+) m/z 667.7 (M+H) ⁺	1 1 9	MS (ESI+) m/z 695.6 (M+H) ⁺
8 9	MS (ESI+) m/z 693.4 (M+H) ⁺	1 2 0	MS (ESI+) m/z 695.4 (M+H) ⁺
9 0	MS (ESI+) m/z 695.5 (M+H) ⁺	1 2 1	MS (ESI+) m/z 744.5 (M+H) ⁺
9 1	MS (ESI+) m/z 721.5 (M+H) ⁺	1 2 2	MS (ESI+) m/z 725.5 (M+H) ⁺
9 2	MS (ESI+) m/z 727.8 (M+H) ⁺	1 2 3	MS (ESI+) m/z 665.6 (M+H) ⁺
9 3	MS (ESI+) m/z 729.6 (M+H) ⁺	1 2 4	MS (ESI+) m/z 713.3 (M+H) ⁺
9 4	MS (ESI+) m/z 707.5 (M+H) ⁺	1 2 5	MS (ESI+) m/z 725.8 (M+H) ⁺
9 5	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) ⁺		

10

20

30

40

【0 2 3 3】

以下に、本発明に用いられる化合物の生物試験例を示す。

【0 2 3 4】

各実施例の化合物の薬理活性を以下の試験により調べた。なお、以下の説明で、各実施例の化合物を各「被験化合物」という場合がある。

【0 2 3 5】

<試験例 1：M3 PAM 活性の評価>

ヒトムスカリン M3 受容体遺伝子 (GenBank 登録番号：NM_000740.2) を導入して M3 受容体を安定発現した CHO-K1 細胞 (以下、「M3R 発現細胞」と

50

称する場合がある)を37℃、5%CO₂の条件下で増殖用培地を用いて継代培養した。増殖用培地として、最終濃度10%の非働化ウシ胎児血清(Cat. No. 172012、Sigma社製)、最終濃度2mMのGlutaMAX(登録商標)(Cat. No. 35050、GIBCO社製)、最終濃度20U/mLのペニシリン及び20µg/mLのストレプトマイシン(ペニシリン-ストレプトマイシン混合溶液、Cat. No. 26253-84、ナカライテスク株式会社製)、最終濃度0.2mg/mLのG418(Cat. No. 16513-26、ナカライテスク株式会社製)を含むalpha Modified Eagle Minimum Essential Medium(α-MEM、D8042、Sigma社製)を用いた。

【0236】

細胞内Ca²⁺濃度の測定の前日に、増殖用培地にM3R発現細胞を懸濁し、40,000個/ウェルとなるように黒色透明底の96ウェルプレート(Cat. No. 215006、Corvair Sciences社製)に播種した。96ウェルプレートに播種したM3R発現細胞を37℃、5%CO₂の条件下で一晩培養した。

【0237】

カルシウム測定アッセイキット(Screen Quest Fluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit、Cat. No. 36309、AAT Bioquest社製)を用いて、添付説明書に準じてM3R発現細胞内のCa²⁺濃度を測定した。測定日に増殖用培地を除去し、96ウェルプレートに100µL/ウェルのローディングバッファーを加え、37℃、5%CO₂条件下で30分間培養した後に、室温で30分間静置した。これにより、可視光励起のカルシウム指示薬(Fluo-8(登録商標)、AAT Bioquest社製)をM3R発現細胞に負荷した。ローディングバッファーとして、カルシウム指示薬を含む緩衝液を用いた。緩衝液として、最終濃度20mMのHEPES(Cat. No. 340-01371、株式会社同仁化学研究所製)及び最終濃度2.5mMのprobenecid(165-15472、和光純薬株式会社製)を含むpH7.4のハンス平衡塩類溶液(HBSS緩衝液)を用いた。なお、ハンス平衡塩類溶液は10×HBSS(Cat. No. 14065-056、GIBCO社製)を超純水で10倍希釈して調製した。

【0238】

その後、96ウェルプレートを蛍光スクリーニングシステム(FLIPR TETRA(登録商標)、Molecular Devices社製)の中に移し、被験化合物による細胞内Ca²⁺濃度依存性の蛍光強度を測定した。なお、蛍光強度の測定において、励起波長を470nm-495nmとし、蛍光波長を515nm-575nmとした。

【0239】

96ウェルプレートに被験化合物を含む媒体又は媒体のみを添加し、2分間蛍光強度を測定した。媒体としてHBSS緩衝液を用いた。なお、被験化合物はジメチルスルホキシドに溶解させた後にHBSS緩衝液に加えた。この時、ジメチルスルホキシドの最終濃度を2.5%にした。また、被験化合物の最終濃度を0µM~30µMの範囲で可変した。その後に、最大活性の約20%の作用を与えるEC₂₀(20% Effective Concentration)のアセチルコリンを添加し、蛍光強度を1分間測定した。この時、EC₂₀は約10nM~30nMの範囲であった。

【0240】

被験化合物に替えてHBSS緩衝液のみを添加して最終濃度100µMのアセチルコリンを添加した場合の蛍光強度L_bを100%とし、EC₂₀のアセチルコリン存在下で被験化合物に替えてHBSS緩衝液のみを添加した場合の蛍光強度L_aを0%とした。また、被験化合物を添加した場合の蛍光強度をL_cとし、被験化合物による蛍光強度の増強率Gr(単位:%)を下記の式(1)により算出した。増強率Grに基づいて被験化合物のM3PAM活性を評価した。

【0241】

$$Gr = 100 \times (L_c - L_a) / (L_b - L_a) \cdots (1)$$

10

20

30

40

50

【 0 2 4 2 】

被験化合物の各濃度における増強率 G_r に基づいて統計プログラム（SASシステム、SAS Institute Japan）を用いて、ロジスティック式より増強率 G_r の EC_{50} （50 % Effective Concentration）を推定した。本試験の結果を表 6 6 ～表 6 8 に示す。増強率 G_r の EC_{50} が低いほど M 3 P A M 活性が高いと判断した。

【 0 2 4 3 】

【表 6 6】

被 験 化 合 物 (実 施 例 番 号)	EC_{50} (nM)	被 験 化 合 物 (実 施 例 番 号)	EC_{50} (nM)
1	3.01	26	10.0
2	8.78	27	11.1
3	9.46	28	4.12
4	10.9	29	22.4
5	2.37	30	8.00
6	2.75	31	21.9
7	1.20	32	29.6
8	9.96	33	14.6
9	5.77	34	28.7
10	17.5	35	18.6
11	5.15	36	30.1
12	13.5	37	37.5
13	7.50	38	74.0
14	8.40	39	11.2
15	3.52	40	7.16
16	1.27	41	24.6
17	5.95	42	19.9
18	0.578	43	4.50
19	48.9	44	8.60
20	2.90	45	5.38
21	8.40	46	3.87
22	21.2	47	6.09
23	2.90	48	4.26
24	1.29	49	7.57
25	14.1	50	9.89

【 0 2 4 4 】

【表 6 7】

被 験 化 合 物 (実 施 例 番 号)	EC ₅₀ (nM)	被 験 化 合 物 (実 施 例 番 号)	EC ₅₀ (nM)
51	6.34	76	2.04
52	13.7	77	11.8
53	5.42	78	9.78
54	2.02	79	9.20
55	5.93	80	8.80
56	14.2	81	9.31
57	4.35	82	2.99
58	10.4	83	2.11
59	88.8	84	10.6
60	65.3	85	7.95
61	7.79	86	2.47
62	6.52	87	3.81
63	1.36	88	5.12
64	5.38	89	4.02
65	14.9	90	6.38
66	9.28	91	12.9
67	2.60	92	3.62
68	1.69	93	0.383
69	2.83	94	7.44
70	2.76	95	9.70
71	2.88	96	14.8
72	7.92	97	8.19
73	1.79	98	6.59
74	1.93	99	7.51
75	0.728	100	23.3

【 0 2 4 5 】

【表 6 8】

被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)	被験化合物 (実施例番号)	EC ₅₀ (nM)
101	9.46	114	3.40
102	27.2	115	12.9
103	26.8	116	2.60
104	4.71	117	4.30
105	4.80	118	7.30
106	1.60	119	1.40
107	1.80	120	3.40
108	1.60	121	0.70 0
109	1.10	122	5.60
110	0.800	123	13.8
111	7.70	124	32.2
112	10.5	125	1.53
113	1.50		

【0246】

表66～表68に示すように、被験化合物はいずれも高いM3 PAM活性を示すことがわかった。

【0247】

なお、アセチルコリン非存在下で被験化合物単独の添加では蛍光強度は上昇しなかった。これにより、被験化合物はM3受容体アゴニスト活性を示さないことがわかった。

【0248】

<試験例2：麻酔ラット骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇における作用>

In vivoにおける神経刺激依存的な膀胱収縮の作用として、ラットを用いた骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇に対する被験化合物の作用を以下の方法で測定した。

【0249】

SD系雌性ラット（日本エスエルシー株式会社）に対して、1200 mg/kgのウレタン（和光純薬工業株式会社製）を皮下投与して麻酔し、その後にラットの下腹部を正中線にて切開した。両側の尿管を結紮切断した後、膀胱内圧測定用のカニューレ（PE-60、BECTON DICKINSON社製）を外尿道口より膀胱内に挿入し、縫合糸により固定した。膀胱内に挿入したカニューレを介して約200 μLの生理食塩水を注入した後、他方を圧カトランスデューサーに接続して膀胱内圧を測定した。

【0250】

実体顕微鏡観察下にラットの膀胱近傍の骨盤神経を剥離して神経刺激用電極（K2-14015M-PT、株式会社ブレインサイエンス・イデア製）を留置した。ラットの腹腔内には流動パラフィン（26114-75、ナカライテスク株式会社製）を満たした。術後安定期間をおいた後、電気刺激装置（SEN-7203、日本光電工業株式会社製）を用いて骨盤神経を電気刺激して膀胱内圧上昇を惹起させた。この時、刺激頻度を8 Hz、パルス幅を0.3 m秒、刺激時間を10秒間とした。電気刺激装置において、膀胱内圧の上昇

幅が10 V刺激時の約50 %～70 %になるように電圧を調整した。

【0251】

その後、10分間隔の電気刺激を繰り返し、電気刺激による膀胱内圧上昇が3回以上安定した後に、被験化合物（投与量 0.3 mg/kg）、ジスチグミン臭化物（投与量 0.03、0.1 mg/kg）又は媒体を大腿静脈に留置したカテーテルを介して1.0 mL/kgで単回静脈内投与し、被験化合物の膀胱内圧上昇に対する作用を1時間測定した。媒体として生理食塩水を用い、被験化合物はジメチルスルホキシドに溶解させた後に媒体に加えた。この時、ジメチルスルホキシドの最終濃度を10 %とした。

【0252】

反応データ（膀胱内圧）をデータ収集・解析システム（PowerLab（登録商標）、ADInstruments社製）を介してパーソナルコンピュータに取り込み、解析用ソフト（LabChart（登録商標）、ADInstruments社製）にて解析した。各電気刺激に対して膀胱内圧上昇のAUC（膀胱内圧の推移の曲線下面積）を算出し、被験化合物投与前の値（AUC）に対する変化率Rc（単位：%）を下記の式（2）により算出した。式（2）において、Abは被験化合物投与前のAUCを示し、Aaは被験化合物投与後のAUCを示す。そして、被験化合物投与後1時間の間での最大作用（最大の変化率Rc）を被験化合物の作用とした。変化率Rcが大きいほど、膀胱収縮力を増強する作用が大きく膀胱内圧上昇作用が大きい。本試験の結果を表69に示す。

【0253】

$$Rc = 100 \times (Aa - Ab) / Ab \cdots (2)$$

【0254】

【表69】

被験化合物 （実施例番号）	変化率 （%）	被験化合物 （実施例番号）	変化率 （%）
1	55.3	9	44.0
2	36.5	10	33.7
3	28.5	11	80.7
4	89.5	12	53.4
5	49.1	13	113.3
6	55.1	14	70.4
7	41.8	49	43.6
8	85.7	53	50.2

【0255】

被験化合物はいずれも膀胱収縮力増強作用を示した。なお、ジスチグミン臭化物も膀胱収縮力増強作用を示したが、0.1 mg/kgでニコチン性の副作用（繊維束攣縮）が観察された。

【0256】

また、本試験にて評価した被験化合物はいずれもラットに電気刺激を与えない状態では膀胱内圧上昇を惹起しなかった。これにより、被験化合物単独では膀胱内圧上昇作用を示さないことが確認された。

【0257】

以上より、表69に記載の被験化合物は、ラットにおいて、被験化合物単独では膀胱内圧上昇作用を示さないが、骨盤神経電気刺激誘発膀胱内圧上昇を増強する作用を有するこ

とが確認された。

【0258】

さらに、被験化合物は単独ではM3受容体に対するアゴニスト作用を示さず神経刺激依存的な膀胱収縮増強作用を有する。これにより、M3 PAM活性を有する被験化合物はより生理的な条件の下でM3受容体のシグナルレベルを増強でき、M3受容体が関与する疾患に対する治療上有望であることが期待される。また、被験化合物は、既存の薬剤（例えばジスチグミン臭化物）に報告されるコリン作動性由来の副作用（コリン作動性クリーゼ）を回避できる可能性があり、より安全性に優れた治療薬となり得る。

【0259】

<試験例3：ラット腰部脊柱管狭窄症モデルにおける作用>

8週齢のSD系雌性ラット（日本クレア株式会社）に対して、40 mg/kgのケタミン（ケタラル（登録商標）、第一三共株式会社製）及び5 mg/kgのキシラジン（セラクター（登録商標）、バイエル薬品株式会社製）の混合麻酔を腹腔内投与し、ラットを麻酔する。麻酔下でラットの背部を切開し、第5腰椎弓及び第6腰椎弓を露出させる。

【0260】

第5腰椎弓に直径約1.5 mmの穴を穿孔し、シリコンゴム（株式会社コクゴ製）の小片を第5腰椎と第6腰椎との間の硬膜外腔に挿入する。これにより、ラットの馬尾神経を圧迫する。馬尾神経を圧迫したラットを以下、処置ラットという場合がある。なお、小片は縦3.5 mm、横5.0 mm、厚み0.5 mmに形成する。小片の挿入後に切開部分を縫合して切開部分を閉じる。その後に、処置ラットに抗生物質（注射用ピクシリン、1匹につき100 mg、明治製菓株式会社製）を全身投与する。

【0261】

馬尾神経圧迫処置2週間後に、処置ラットに対して一定量の注射用水（以下、「水」という）を経口投与にて負荷した後に、処置ラットを代謝ケージ（株式会社夏目製作所製）に入れ、水負荷開始から6時間内の排尿量を測定する。水負荷の1時間前に0.5%メチルセルロース水溶液（媒体）に溶解した被験化合物、ジスチグミン臭化物又は媒体のみを処置ラットに単回経口投与する。排尿量を電子天秤（GX-200、株式会社エー・アンド・デイ製）により測定し、データ収集・解析システム（PowerLab（登録商標）、ADInstruments社製）を介してパーソナルコンピュータに取り込み、解析用ソフト（LabChart（登録商標）、ADInstruments社製）にて解析する。なお、代謝ケージの大きさは幅230 mm、長さ220 mm、高さ150 mmとする。

【0262】

水負荷後6時間までの総排尿量を評価する。さらに、水負荷開始の6時間後に処置ラットを代謝ケージから出し、処置ラットの下腹部を指で押すことで指圧排尿を行い、残尿量を測定する。

【0263】

試験例1及び試験例2に記載のとおり、本発明化合物は、M3 PAM活性を示し、*in vivo*モデルに対して有効であることから、例えば、低活動膀胱、低緊張性膀胱、無収縮膀胱、排尿筋低活動及び神経因性膀胱における排尿障害や蓄尿障害の予防剤又は治療剤として有用である。

【0264】

製剤例1

錠剤（内服錠）

処方1錠80 mg中

実施例1の本発明化合物	5.0 mg
トウモロコシ澱粉	46.6 mg
結晶セルロース	24.0 mg
メチルセルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

10

20

30

40

50

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

【産業上の利用可能性】

【0265】

本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、M3 PAM活性を示すことから、M3受容体が関与する、膀胱・尿路系疾患における排尿障害若しくは蓄尿障害、緑内障又は糖尿病の予防剤又は治療剤として有用である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)

F I

A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z
A 6 1 K 31/437

4 番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 平井 祥

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1 4 番地 日本新薬株式会社内

(72)発明者 脇田 和彦

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1 4 番地 日本新薬株式会社内

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献

特開2 0 1 3 - 2 3 7 6 3 4 (J P , A)

国際公開第2 0 1 8 / 1 5 7 8 5 7 (W O , A 1)

特表2 0 0 9 - 5 1 0 1 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)