

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4939401号
(P4939401)

(45) 発行日 平成24年5月23日 (2012.5.23)

(24) 登録日 平成24年3月2日 (2012.3.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 5 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-508756 (P2007-508756)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月7日 (2005.4.7)
 (65) 公表番号 特表2007-533672 (P2007-533672A)
 (43) 公表日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/003630
 (87) 国際公開番号 W02005/105781
 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
 審査請求日 平成20年3月19日 (2008.3.19)
 (31) 優先権主張番号 102004020186.2
 (32) 優先日 平成16年4月22日 (2004.4.22)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィーアベンティス・ドイツュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

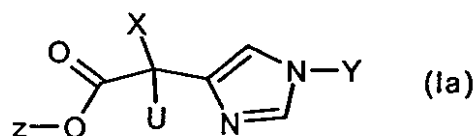
(54) 【発明の名称】 T A F I a 阻害剤として用いるイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a :

【化 1】



の化合物、そのすべての立体異性体若しくはそのあらゆる割合の混合物、又は式 I a の 10
 化合物の生理学的に許容される塩。

上記式中、

U は、水素原子であり、

X は、式 II

- (A 1)_m - A 2 (II)

の基であり、ここで、

m は、整数 1 であり、

A 1 は、- (C H₂) - であり、

A 2 は、アミノピリジルであり、このアミノピリジルは、置換されていないか若しくは 20
 は互いに独立にハロゲン又は - C H₃ で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

Y は、 $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、ここで

R 1 は、a) フェニル (これは、置換されていないか若しくは互いに独立に $-(C_1 - C_4)$ - アルキルで 1 回、2 回又は 3 回置換される)、

b) トリアゾリル又はピリジニル、

c) $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、

d) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、

e) $-CF_3$ 、

f) $-O-CF_3$ 、

g) フッ素、又は、

h) 塩素であり、そして

Z は、1) 水素原子、

2) $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、

3) $-(C_1 - C_6)$ - アルキレン - OH、

4) $-(C_1 - C_4)$ - アルキレン - $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル若しくは $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、又は、

5) $-(C_1 - C_{10})$ - アルキレン - O - C(O) - O - $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、 $-(C_2 - C_{10})$ - アルケニレン - O - C(O) - O - $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル若しくは $-(C_2 - C_{10})$ - アルキニレン - O - C(O) - O - $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルである。

【請求項 2】

式 I a において、

U は、水素原子であり、

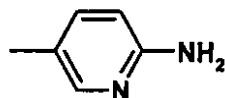
X は、式 II の基であり、ここで、

m は、整数 1 であり、

A 1 は、 $-(CH_2)$ - であり、

A 2 は、式：

【化 2】



で表わされる基であり、これは置換されていないか若しくは互いに独立に、F、C 1、Br、I 又は $-CH_3$ で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

Y は、 $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、ここで

R 1 は、a) フェニル (これは、置換されていないか若しくは互いに独立に $-(C_1 - C_4)$ - アルキルで 1 回、2 回又は 3 回置換される)、

b) トリアゾリル又はピリジニル、

c) $-(C_1 - C_4)$ - アルキル、

d) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキル、

e) $-CF_3$ 、

f) $-O-CF_3$ 、

g) フッ素、又は、

h) 塩素であり、そして

Z は、水素原子である、

請求項 1 に記載の式 I a の化合物。

【請求項 3】

以下の化合物：

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ

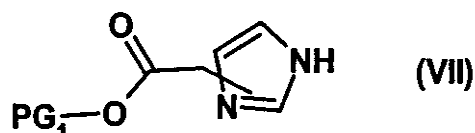
ール - 4 - イル) プロピオン酸、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸メチル、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸イソプロピル、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸シクロプロピルメチル、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸 2 - ヒドロキシエチル、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ 10
 ール - 4 - イル) - プロピオン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸、
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシ
 ル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、又は
 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - イル) プロピオン酸エチル；
 である、請求項 1 又は 2 に記載の式 I a の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I a の化合物の製造方法であって、 20

a) 式 VII：

【化 3】



の化合物（式中、PG₁はカルボキシル保護基である）を、請求項 1 に記載の式 I a の化合物に転換すること、

b) a) 法により製造された式 I a の化合物を、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーの混合物として生成するか、又はそれらの混合物として生ずる場合は、鏡像異性的に 30
 純粋な酸又は塩基による塩の生成、キラル固定相上でのクロマトグラフィー、又は鏡像異性的に純粋なキラル化合物を用いた誘導体化により分画し、この様にして得られたジアステレオマーを分離し、キラル補助基を脱離して純粋エナンチオマーにすること、又は、

c) a) 法又は b) 法により製造された式 I a の化合物を、遊離の形体で単離すること、又は、酸性基若しくは塩基性基が存在する場合は、生理学的に許容される塩に転換することを含む方法。

【請求項 5】

有効含量の請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの式 I a の化合物と一緒に、薬学的に好適で且つ生理学的に許容される担体、添加物又は他の活性成分及び賦形剤を有する医薬。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素 T A F I a（活性化されたトロンビン活性化線溶阻害因子）を阻害する式 I の新規な化合物、その製造法及び医薬品としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

酵素 T A F I a は、例えば、酵素原のトロンビン活性化線溶阻害因子（T A F I）から、トロンビンによる活性化を経て産生される。酵素 T A F I は、又、血漿プロカルボキシ 50

ペプチダーゼ B、プロカルボキシペプチダーゼ U 又はプロカルボキシペプチダーゼ R とも言われており、カルボキシペプチダーゼ B に類似した酵素前駆体である (L. Bajzar, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, pages 2511-2518)。

【0003】

凝血塊を形成する間に、トロンピンは血液凝固カスケードの最終産物として産生され、可溶性の血漿フィブリノーゲンから不溶性のフィブリン・マトリックスへの変換を誘導する。同時に、トロンピンは内因性の線溶阻害因子 T A F I を活性化する。活性化された T A F I (T A F I a) は、従って、血栓の形成及び溶解の間にトロンピンの作用を経て酵素前駆体 T A F I から産生され、このトロンピンの作用は、トロンボモジュリンと複合体を形成することによって約 1, 250 倍に増強される。T A F I a は、フィブリン断片のカルボキシ末端にある塩基性アミノ酸を切断する。プラスミノゲン結合部位としてのカルボキシ末端のリジンが除かれ、繊維素溶解が阻害される。有効な T A F I a 阻害剤は、プラスミノゲン結合部位の高親和性リジンの喪失を阻止し、この様式で、プラスミンによる内因性の繊維素溶解を支援する。T A F I a 阻害剤は、繊維素溶解促進作用を有する。

【0004】

血液中の止血作用を維持させるために、血液の凝固及び凝血塊の分解を誘導する機構が明らかになり、それらは平衡状態にある。もし平衡が乱されて凝固に好ましくなれば、フィブリンが多量に産生され、血栓形成の病理学的過程によって人は重大な病理学的状態に誘導される。

【0005】

過度の凝固が血栓による重大な病理学的状態を誘導するのと同様に、抗血栓剤による治療は、止血のための必要な血栓形成の妨害により、好ましくならざる出血の危険を伴う。T A F I a の阻害は、血液凝固及び血小板凝集に影響を及ぼさずに内因性の繊維素溶解を増進させる、即ち、乱された平衡は繊維素溶解を支持する側に移行する。従って、臨床的に意義のある血栓の増加に対抗することも、既存の凝血塊の溶解を増進させることも可能である。他方、止血のための血栓の増加は損なわれないので、おそらく出血性素因は想定されない (Bouma et al., *J. Thrombosis and Haemostasis*, 1, 2003, pages 1566-1574)。

【0006】

T A F I a 阻害剤は、既に国際特許出願第 03 / 013526 号及び同第 03 / 061653 号に記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

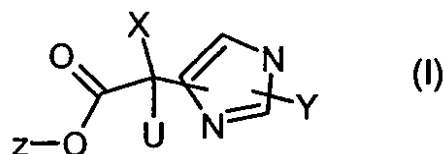
本発明の T A F I a 阻害剤は、血栓症、塞栓症、凝固性亢進又は線維症変化に関連する疾患を患う人に対する、予防的及び治療的な使用に好適である。それらの阻害剤は、緊急な治療及び長期間の治療の両者に好適である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

従って、本発明は、式 I :

【化 1】



の化合物、及び / 又は上記式 (I) の化合物の全ての立体異性体、及び / 又はそのあらゆる割合の混合物、及び / 又は上記式 (I) の化合物の生理学的に許容される塩に関する。

式 (I) 中、

U は、1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、

10

20

30

40

50

3) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

4) フッ素、

5) - O - CF₃、又は、

6) - CF₃であり、

【0009】

Xは、式II: - (A1)_m - A2 (II)

の基であり、ここで、

mは、整数0又は1であり、

A1は、1) - (CH₂)_n - であり、ここでnは整数1、2又は3であるか、又は

2) - O - (CH₂)_n - であり、ここでnは整数0、1、2又は3であり、

A2は、1) 4 ~ 15員環のHet環であり、このHet環は、少なくとも1個のN原子を含み、アミノ基で置換され、更に - (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン、- CF₃又は - O - CF₃により互いに独立に1回、2回又は3回置換されてもよく、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル - NH₂であるか、又は、

3) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂であり、

【0010】

Yは、1) 式III: A3 - (A4)_o - (A5)_p (III)

の基であり、ここで、

a) A3は、- (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は - (C₂ - C₆) - アルキニレンであり、ここでシクロアルキル又はアルキニレンは、置換されていないか若しくは互いに独立に - O - R10又はR1で1回、2回又は3回置換され、

A4は - N(R2)₂ - であり、ここでR2は、以下に定義するとおりであり、2個のR2基は互いに独立に定義され、

A5は存在せず、

oは、整数0又は1であり、そして

R10は、水素原子、- (C₁ - C₆) - アルキル又は - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、

b) A3は、- (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に - O - R10又はR1で1回、2回又は3回置換され、

A4は - N(R2) - であり、そして

A5は、a)1) - C(O) - R3、

a)2) - C(O) - N(R4) - R5、

a)3) - (SO₂) - R6、又は、

a)4) - C(O) - O - R7であり、

oは、整数1であり、そして

pは、整数1であり、

c) A3は、3 ~ 8個の環原子を含む環状アミンであり、この環状アミンは、置換されていないか若しくは互いに独立にR1で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b)で定義した通りであり、ここでA5は、A3のN原子と結合し

、

oは、整数0であり、そして

pは、整数0又は1であるか、又は、

d) A3は、- (CH₂)_q - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立にR1で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b)で定義した通りであり、

oは、整数0又は1であり、

pは、整数1であり、そして

qは、整数0、1、2又は3であり、

e) A3は、- (CH₂)_r - Hetであり、ここでHetは、4 ~ 15員環のHet

10

20

30

40

50

環であり、そしてH e t環は、置換されていないか若しくは互いに独立に = O 又は R 1 で 1 回、2 回又は3 回置換され、

A 4 及び A 5 は、b) で定義した通りであり、

o は、整数 0 又は 1 であり、

p は、整数 1 であり、そして

r は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

f) A 3 は、 $-(CH_2)_q - (C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、- O - であり、

A 5 は、 $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

o 及び p は、整数 1 であり、そして

q は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

g) A 3 は、 $-CH(-(C_6 - C_{14}) - \text{アリール}) - (C_6 - C_{14}) - \text{アリール}$ であり、

【0 0 1 1】

R 1 は、a) $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に $-(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $-CF_3$ 、= O、- O - CF_3 又はハロゲンにより 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、

c) $-(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

d) $-(C_0 - C_4)$ - アルキル - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、

e) $-CF_3$ であり、

f) - O - CF_3 であるか、又は、

g) ハロゲンであり、

R 2 は、a) $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) $-(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに R 1 で独立に 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) $-CF_3$ であるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 3、R 6 及び R 7 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $-(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) $-(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに R 1 で独立に 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 4 及び R 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $-(C_1 - C_6)$ - アルキル又は $-(C_2 - C_{10})$ - アルケニルであり、ここでアルキル又はアルケニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に、R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しく

10

20

30

40

50

は互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換されるか、又は、

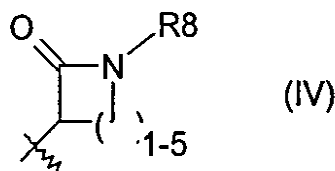
e) 水素原子であるか、又は、

R 4 及び R 5 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環原子 3 ~ 8 個を有する環を形成し、これは窒素原子に加えて、酸素、硫黄又は窒素の一連のヘテロ原子 1 ~ 2 個を更に含んでも良く、

【0012】

Y は、2) 式 IV :

【化 2】



10

の基であり；ここで、

R 8 は、a) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立、R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

20

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

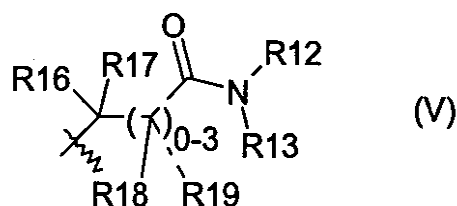
d) - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であり、

【0013】

Y は、3) 式 V :

【化 3】



30

の基であり；ここで、ケース a) において、

R 1 2 は、1) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

2) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

40

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここで H e t は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、そして

R 1 3 は、1) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

2) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、各々

50

、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

ここで、ケース b) において、

R 1 2 は、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここで H e t は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、そして

R 1 3 は、- C H (R 8) - R 9 であり、ここで R 8 及び R 9 は、互いに独立に - (C₆ - C₁₄) - アリール又は H e t であり、ここで H e t 及びアリールは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に - O - (C₁ - C₄) - アルキル又は R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 1 6、R 1 7、R 1 8 及び R 1 9 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、

3) ハロゲンであり、

4) - O H であり、

5) - N H₂ であり、

6) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

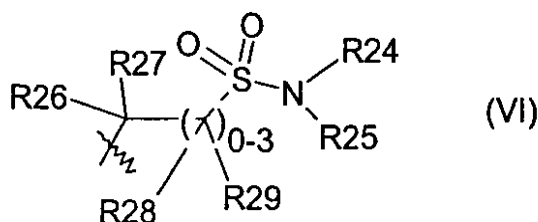
7) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

R 1 6 及び R 1 7 又は R 1 8 及び R 1 9 は、結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 個の環原子を有する環を形成し、又は

【 0 0 1 4 】

Y は、4) 式 VI :

【 化 4 】



の基であり、ここで、

R 2 4 及び R 2 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回又は 2 回置換され、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C¹⁴) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

5) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであるか、又は、

R 2 4 及び R 2 5 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環原子 3 ~ 8 個を有する環を形成し、これは窒素原子に加えて、酸素、硫黄又は窒素の系列からのヘテロ原子 1 ~ 2 個を更に含んでもよく、

R 2 6、R 2 7、R 2 8 及び R 2 9 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは R 1 で 1 回又は 2 回置換され、

3) ハロゲンであり、

4) - OH であり、

5) - NH₂ であり、

6) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

7) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換されるか、又は、

R 2 6 及び R 2 7 又は R 2 8 及び R 2 9 は、各々、結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 個の環原子を有する環を形成し、

【0015】

Z は、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

3) - (C₁ - C₆) - アルキル - OH であり、

4) - (C₀ - C₄) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

5) - (C₁ - C₁₀) - アルキル - O - C(O) - O - R 1 であり、

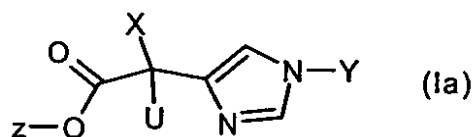
6) - (CH₂)_r - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、r は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

7) - (CH₂)_s - H e t であり、ここで H e t は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、s は、整数 0、1、2 又は 3 である。

【0016】

本発明は、更に、式 I a :

【化 5】



[上記式中、

U は、1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、

3) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

4) フッ素、

5) - O - CF₃、又は、

6) - CF₃ であり、

【0017】

X は、式 II の基であり、ここで、

m は、整数 0 又は 1 であり、

A 1 は、1) - (CH₂)_n - であり、ここで n は整数 1、2 又は 3 であるか、又は、

2) - O - (CH₂)_n - であり、ここで n は整数 0、1、2 又は 3 であり、

A 2 は、1) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、アクリジニル、アゼ

10

20

30

40

50

ピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダザリニル、ベンゾイミダゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカ-ヒドロキノリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリジニル、2-イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルの群から選択され、上記H e t環は、アミノ基で置換され、更に、互いに独立に1回、2回又は3回、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 又は $-O-CF_3$ により置換され、

2) $-(C_1-C_6)$ -アルキル- NH_2 であるか、又は

3) $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル- NH_2 であり、

【0018】

Yは、1)式IIIの基であり、ここで、

a) A3は、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル又は $-(C_2-C_6)$ -アルキニレンであり、ここでシクロアルキル又はアルキニレンは、置換されていないか若しくは互いに独立にはR1で1回、2回又は3回置換され、

A4は、 $-N(R_2)_2$ -であり、ここでR2は、以下に定義する通りであり、2個のR2基は互いに独立に定義され、

A5は、存在せず、

oは、整数0又は1であり、

b) A3は、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR1で1回、2回又は3回置換され、

A4は、 $-N(R_2)$ -であり、

A5は、a)1) $-C(O)-R_3$ 、

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$ 、

a)3) $-(SO_2)-R_6$ 、又は、

a)4) $-C(O)-O-R_7$ であり、

oは、整数1であり、

pは、整数1であり、

c) A3は、プロピルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン又はアゾカンの群からの環状アミンであり、この環状アミンは、置換されていないか若しくは互いに独立にR1で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b)で定義した通りであり、ここでA5は、A3のN原子と結合し、

oは、整数0であり、そして

10

20

30

40

50

p は、整数 0 又は 1 であるか、又は、

d) A 3 は、 $-(CH_2)_q - (C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、フェニル、ナフチル、アントリル又はフルオレニルの基から選択され、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 及び A 5 は、b) で定義された通りであり、

o は、整数 0 又は 1 であり、

p は、整数 1 であり、そして

q は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

e) A 3 は、 $-(CH_2)_r - Het$ であり、ここで Het は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に = O 又は R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

10

A 4 及び A 5 は、b) で定義した通りであり、

o は、整数 0 又は 1 であり、

p は、整数 1 であり、そして

r は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

f) A 3 は、 $-(CH_2)_q - (C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、- O - であり、

A 5 は、 $-(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリール、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

20

o 及び p は、整数 1 であり、そして

q は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

g) - CH (フェニル) - フェニルであり、

【0019】

R 1 は、a) - $(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、- $(C_0 - C_4)$ - アルキル - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、- CF_3 、= O、- O - CF_3 又はハロゲンで 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) 4 ~ 15 員環の Het 環であり、この Het は、上記で定義した通りであり、

c) - $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、

30

d) - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、

e) - CF_3 であり、

f) - O - CF_3 であるか、又は、

g) ハロゲンであり、

R 2 は、a) - $(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに R 1 で独立に 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) - $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

40

d) - CF_3 であるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 3、R 6 及び R 7 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) - $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - $(C_6 - C_{14})$ - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の Het 環であり、この Het 環は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

50

d) - ($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 4 及び R 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) - ($C_1 - C_6$) - アルキル又は - ($C_2 - C_{10}$) - アルケニルであり、ここでアルキル又はアルケニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - ($C_6 - C_{14}$) - アリールであり、ここでアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - ($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であるか、又は、

R 4 及び R 5 は、結合している窒素原子と一緒にあって、プロピルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゼピン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4] オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,3 - トリアゾール又は 1,2,4 - トリアゾールの群から選択される、環原子を 3 ~ 8 個有する環を形成し、

【 0 0 2 0 】

Y は、2) 式 IV の基であり、ここで式 IV は、アゼチジン - 2 - オン、ピロリジン - 2 - オン、ピペリジン - 2 - オン、アゼパン - 2 - オン及びアゾカン - 2 - オンの群からの化合物であり、窒素原子上に各々 R 8 で置換され、ここで、

R 8 は、a) - ($C_1 - C_6$) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - ($C_6 - C_{14}$) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - ($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であり、

【 0 0 2 1 】

Y は、3) 式 V の基であり、ここでケース a) の場合、

R 12 は、1) - ($C_1 - C_6$) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

2) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - ($C_3 - C_6$) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

3) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - ($C_6 - C_{14}$) - アリールであり、ここでアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

4) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - H e t であり、ここで H e t は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

、

10

20

30

40

50

R 1 3 は、1) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、又は

2) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、上記で定義した通りであり、そして置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

ケース b) において、

R 1 2 は、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここで H e t は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 1 3 は、- C H (R 8) - R 9 であり、ここで R 8 及び R 9 は、互いに独立に - (C₆ - C₁₄) - アリール又は H e t であり、ここで H e t 及びアリールは、上記で定義した通りであり、そして置換されていないか若しくは互いに独立に - O - (C₁ - C₄) - アルキル又は R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 1 6、R 1 7、R 1 8 及び R 1 9 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

3) ハロゲンであり、

4) - O H であり、

5) - N H₂ であり、

6) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

7) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

R 1 6 及び R 1 7 又は R 1 8 及び R 1 9 は、各々、結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルの群からの、3 ~ 6 個の環原子を有する環を形成するか、又は、

【0 0 2 2】

Y は、4) 式 VI の基であり、ここで、

R 2 4 及び R 2 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回又は 2 回置換され、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e t であり、ここでアルキル及び H e t は、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

5) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであるか、又は、

R 2 4 及び R 2 5 は、結合している窒素原子と一緒に、プロピルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゼピン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン

10

20

30

40

50

、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1, 4] オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール又は1, 2, 4 - トリアゾールの群からの、環原子3 ~ 8個を有する環を形成し、

R 2 6、R 2 7、R 2 8及びR 2 9は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回又は2回置換され、

3) ハロゲンであり、

4) - OHであり、

5) - NH₂であり、

6) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアルキル及びアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回若しくは3回置換されるか、又は、

7) - (C₀ - C₃) - アルキル - H e tであり、ここでH e tは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、又は

R 2 6及びR 2 7又はR 2 8及びR 2 9は、各々、結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルの群からの3 ~ 6個の環原子を有する環を形成し、

【0023】

Zは、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

3) (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

4) (C₁ - C₁₀) - アルキル - O - C(O) - O - R 1であり、

5) - (CH₂)_r - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回若しくは3回置換されるか、又は、

6) - (CH₂)_s - H e tであり、ここでH e tは、上記で定義した通りであり、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、sは、整数、0、1、2又は3である]

で表わされる化合物に関する。

【0024】

本発明は、更に、式I aの化合物であって、ここで、

Uは、水素原子、- CF₃、フッ素又は- CH₃であり、

Xは、式IIの基であり、ここで、

mは、整数1であり、

A 1は、1) - (CH₂) - であり、

2) - O - (CH₂)_n - であり、ここでnは整数0又は1であるか、又は、

3) 共有結合であり；

A 2は、1) アミノピリジルであり、ここでアミノピリジルは、置換されていないか若しくは互いに独立に- (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン又は- CH₃で1回、2回又は3回置換され、

2) アミノチアゾリルであり、ここでアミノチアゾリルは、置換されていないか若しくは互いに独立に- (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン又は- CH₃で1回、2回又は3回置換され、

10

20

30

40

50

3) - (C₁ - C₃) - アルキル - NH₂であるか、又は、

4) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル - NH₂であり、

【0025】

Yは、1) 式IIIの基であり、ここで、

a) A3は、- (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₂ - C₆) - アルキニレンであり、ここでシクロアルキル又はアルキニレンは、置換されていないか若しくは互いに独立に - O - R10 - 又は R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4は、- N(R2)₂ - であり、ここでR2は、以下に定義する通りであり、2つのR2基は、互いに独立に定義され、

A5は、存在せず、

oは、整数0又は1であり、

R10は、水素、- (C₁ - C₆) - アルキル又はフェニルであり、

b) A3は、- (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に - O - R10 で又は R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4は、- N(R2) - であり、そして

A5は、a)1) - C(O) - R3、

a)2) - C(O) - N(R4) - R5、

a)3) - (SO₂) - R6、又は、

a)4) - C(O) - O - R7であり、

oは、整数1であり、そして

pは、整数1であり、

c) A3は、3～8個の環原子を有する環状アミンであり、この環状アミンは、置換されていないか若しくは互いに独立に R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b) で定義した通りであり、ここでA5は、A3のN原子と結合し、

oは、整数0であり、そして

pは、整数0又は1であるか、又は、

【0026】

d) A3は、- (CH₂)_q - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b) で定義した通りであり、

oは、整数0又は1であり、

pは、整数1であり、そして

qは、整数0、1、2又は3であり、

e) A3は、- (CH₂)_r - Hetであり、ここでHetは、ピロリジン、ベンゾチオフェン又はペリジンであり、ここでこれらは、置換されていないか若しくは互いに独立に = O 又は R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4及びA5は、b) で定義した通りであり、

oは、整数0又は1であり、

pは、整数1であり、そして

rは、整数0、1、2又は3であり、

f) A3は、- (CH₂)_q - フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R1 で1回、2回又は3回置換され、

A4は、- O - であり、

A5は、フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R1 で1回、2回又は3回置換され、

o及びpは、整数1であり、そして

pは、整数1又は2であり、

【0027】

10

20

30

40

50

R 1 は、a) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に - (C₁ - C₄) - アルキルで 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) トリアゾリル又はピリジニルであり、

c) - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

d) - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、

e) - CF₃であり、

f) - O - CF₃であり、

g) フッ素であるか、又は、

h) 塩素であり、

R 2 は、a) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - (C₁ - C₃) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、

c) - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - CF₃であるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 3、R 6 及び R 7 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であり、

R 4 及び R 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) - (C₁ - C₆) - アルキル又は - (C₂ - C₆) - アルケニルであり、ここでアルキル又はアルケニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、

b) - (C₆ - C₁₄) - アリールであり、ここでアリールは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 4 ~ 15 員環の H e t 環であり、この H e t 環は、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

d) - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換されるか、又は、

e) 水素原子であるか、又は、

R 4 及び R 5 は、結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゼピン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4] オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,3 - トリアゾール又は 1,2,4 - トリアゾールから誘導される環を形成し、

【0028】

Y は、2) アゼチジン - 2 - オン、ピロリジン - 2 - オン又はピペリジン - 2 - オンの

10

20

30

40

50

群から選択される式IVの基であり、ここでその基は、窒素原子上で、R 8で各々置換され、ここで、

R 8は、a) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、

c) 水素原子であるか、又は、

d) - (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、

【0029】

Yは、2) 式Vの基であり、ここでケースa)において、

R 12は、1) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、

2) - (C₀ - C₃) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換されるか、又は、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、そして

R 13は、1) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換されるか、又は、

2) - (C₀ - C₃) - アルキル - ピリジルであり、ここでアルキル及びピリジルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換されるか、又は、

ケースb)において、

R 12は、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換されるか、又は、

4) - (C₀ - C₃) - アルキル - ピリジルであり、ここでアルキル及びピリジルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換され、そして

R 13は、- CH(R 8) - R 9であり、ここでR 8及びR 9は、互いに独立にフェニル又はピリジルであり、このフェニル又はピリジルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に-O - (C₁ - C₄) - アルキル又はR 1で1回、2回又は3回置換され、そして

R 16、R 17、R 18及びR 19は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₃) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回又は2回置換され、

3) フッ素であり、

4) - OHであり、

5) - NH₂であるか、又は、

6) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立にR 1で1回、2回又は3回置換されるか、又は、

【0030】

Yは、4) 式VIの基であり、ここで、

R 24及びR 25は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

10

20

30

40

50

2) - ($C_1 - C_6$) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回又は 2 回置換され、

3) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

4) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - ($C_3 - C_6$) - シクロアルキルであるか、又は、
R 2 6、R 2 7、R 2 8 及び R 2 9 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - ($C_1 - C_3$) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回又は 2 回置換され、

3) フッ素であり、

4) - OH であり、

5) - NH_2 であるか、又は、

6) - ($C_0 - C_3$) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、そして

Z は、水素原子又は ($C_1 - C_4$) - アルキルである、
化合物に関する。

【0031】

本発明は、更に、式 I a の化合物であって、ここで、

U は、水素原子であり、

X は、式 II の基であり、ここで、

m は、整数 1 であり、

A 1 は、- (CH_2) - であり、

A 2 は、アミノピリジルであり、このアミノピリジルは、置換されていないか若しくは互いに独立にハロゲン又は - CH_3 で、1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0032】

Y は、1) 式 III の基であり、ここで、

a) A 3 は、- ($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は存在せず、

b) A 3 は、- ($C_3 - C_8$) - アルキニレンであり、ここでアルキニレンは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は存在せず、

c) A 3 は、3 ~ 8 個の環原子を有する環状アミンであり、この環状アミンは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は存在せず、

d) A 3 は、- (CH_2)_q - フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、- N (R 2) - であり、ここで R 2 は、以下に定義する通りであり、

A 5 は、a) 1) - C (O) - R 3、

a) 2) - C (O) - N (R 4) - R 5、

a) 3) - (SO_2) - R 6、又は、

a) 4) - C (O) - O - R 7 であり、

o は、整数 1、

p は、整数 1、そして

q は、整数 0、1 又は 2 であり、

e) A 3 は、- (CH_2)_r - H e t であり、ここで H e t は、ピロリジン又はピペリジンであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

10

20

30

40

50

A 4 は存在せず、そして

A 5 は、d) で定義した通りであり、ここで、A 5 は A 3 の窒素原子と結合し、

p は、整数 1 であり、そして

r は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

f) A 3 は、 $-CH_2-$ フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、 $-O-$ であり、

A 5 は、フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、ここで、

R 1 は、a) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に $-(C_1 - C_4)$ - アルキルで 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) トリアゾリル又はピリジニルであり、

c) $-(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

d) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、

e) $-CF_3$ であり、

f) $-O-CF_3$ であり、

g) フッ素であるか、又は、

i) 塩素であり、

R 2 は、水素原子又は $-(C_1 - C_3)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 3、R 6 及び R 7 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 水素原子であるか、又は、

d) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 4 及び R 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $-(C_1 - C_6)$ - アルキル又は $-(C_2 - C_6)$ - アルケニルであり、ここでアルキル又はアルケニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、

c) 水素原子であるか、又は、

d) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0033】

Y は、2) ピロリジン - 2 - オンの基であり、ここでその基は、窒素原子上で R 8 により各々置換され、ここで、

R 8 は、a) $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) $-(C_3 - C_6)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0034】

Y は、3) 式 V の基であり、ここで、

R 12 は、水素原子又は $-(C_1 - C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 13 は、 $-CH(R 8) - R 9$ であり、ここで R 8 及び R 9 は、互いに独立にフェ

10

20

30

40

50

ニル又はピリジルであり、このピリジル及びフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 1 6、R 1 7、R 1 8 及び R 1 9 は、同一か又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₃) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回若しくは 3 回置換され、そして

Z は、1) 水素原子、

2) - (C₁ - C₆) - アルキル、

3) - (C₁ - C₆) - アルキル - OH、

4) - (C₀ - C₄) - アルキル - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、又は、

5) - (C₁ - C₁₀) - アルキル - O - C(O) - O - (C₃ - C₆) - シクロアルキルである、

化合物に関する。

【0035】

本発明は、更に、式 I a の化合物であって、ここで、

U は、水素原子であり、

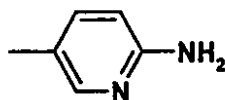
X は、式 II の基であり、ここで、

m は、整数 1 であり、

A 1 は、- (CH₂) - であり、

A 2 は、式：

【化 6】



で表わされる基であり、置換されていないか若しくは互いに独立に F、Cl、Br、I 又は -CH₃ で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0036】

Y は、1) 式 III の基であり、ここで、

a) A 3 は、- (C₃ - C₈) - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は、存在せず、

b) A 3 は、- (C₂ - C₄) - アルキニレンであり、ここでアルキニレンは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は存在せず、

c) A 3 は、3 ~ 6 個の環原子を有する環状アミンであり、この環状アミンは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、A 4 及び A 5 は存在せず、

d) A 3 は、- (CH₂)_q - フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、- N(R 2) - であり、ここで R 2 は、以下に定義する通りであり、

A 5 は、a)1) - C(O) - R 3、

a)2) - C(O) - N(R 4) - R 5、

a)3) - (SO₂) - R 6、又は、

a)4) - C(O) - O - R 7 であり、

o は、整数 1、

p は、整数 1、そして

q は、整数 0、1 又は 2 であり、

e) A 3 は、 $-(CH_2)_r-Het$ であり、ここで Het は、ピロリジン又はピペリジンであり、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は存在せず、そして

A 5 は、d) で定義した通りであり、ここで A 5 は、A 3 の窒素原子に結合し、

p は、整数 1 であり、そして

r は、整数 0、1、2 又は 3 であり、

f) A 3 は、 $-CH_2-$ フェニルであり、ここでフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

A 4 は、 $-O-$ であり、

A 5 は、フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 1 は、a) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に (C_1-C_4) - アルキルで 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) ピリジル又はテトラゾリルであり、

c) $-(C_1-C_4)$ - アルキルであり、

d) $-(C_3-C_6)$ - シクロアルキルであり、

e) $-CF_3$ であり、

f) $-O-CF_3$ であり、

g) フッ素であるか、又は、

i) 塩素であり、

R 2 は、水素原子又は $-(C_1-C_3)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに R 1 で独立に 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 3、R 6 及び R 7 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $-(C_1-C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

c) $-(C_3-C_6)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 4 及び R 5 は、同一又は異なり、互いに独立に、a) $-(C_1-C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

b) フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

c) 水素原子であるか、又は、

d) $-(C_3-C_8)$ - シクロアルキルであり、ここでシクロアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0037】

Y は、2) ピロリジン - 2 - オンの基であり、ここでその基は、窒素原子上で R 8 で各々置換され、ここで、

R 8 は、フェニルであり、このフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

【0038】

Y は、3) 式 V の基であり、ここで、

R 12 は、水素原子又は $-(C_1-C_6)$ - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

R 13 は、 $-CH(R 8)-R 9$ であり、ここで R 8 及び R 9 は互いに独立に、フェニル又はピリジルであり、このピリジル及びフェニルは、置換されていないか若しくは互いに独立に、R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、

10

20

30

40

50

R 1 6、R 1 7、R 1 8 及び R 1 9 は、同一又は異なり、互いに独立に、1) 水素原子であり、

2) - (C₁ - C₃) - アルキルであり、ここでアルキルは、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換されるか、又は、

3) - (C₀ - C₃) - アルキル - フェニルであり、ここでアルキル及びフェニルは、各々、置換されていないか若しくは互いに独立に R 1 で 1 回、2 回又は 3 回置換され、そして

Z は、水素原子である、
化合物である。

【 0 0 3 9 】

10

本発明は、更に、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸メチル、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸イソプロピル、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸シクロプロピルメチル、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸 2 - ヒドロキシエチル、

20

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸 1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [(ベンズヒドリルカルバモイル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

30

【 0 0 4 0 】

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [(ベンズヒドリルカルバモイル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸イソプロピル、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - フェニルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

40

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - { 2 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) ピペリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - { 2 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

50

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [2 - (1 - フェニルアセチルピペリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [2 - (1 - フェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸、

【 0 0 4 1 】

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [1 - (4' - メチルビフェニル - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルメチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ベンズヒドリル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1, 1 - ジオキソ - 1 H - 1, 6 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (2 - フェノキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

【 0 0 4 2 】

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - プロパ - 2 - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ブタ - 2 - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [(ベンズヒドリルメチルカルバモイル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - ({ [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] カルバモイル } メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - ({ [ビス - (4 - メトキシフェニル) メチル] カルバモイル } メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - プロピルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (3 - プロピルウレイド) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (3 - フェネチルウレイド) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (3 - フェネチルウレイド) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (3 - ベンジルウレイド) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [3 - (3 - ビニルウレイド) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - { 1 - [(ベンズヒドリルカルバモイル) メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - ({ [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] カルバモイル } メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸、

10

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - t e r t - ブチルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - ベンジルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸、又は、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル；

の基からの、式 I a の化合物に関する。

【 0 0 4 4 】

用語「(C₁ - C₆) - アルキル」又は「(C₁ - C₁₀) - アルキル」は、その炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり、そして、1 ~ 6 個の炭素原子又は1 ~ 10 個の炭素原子を含む炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2,3 - ジメチルブチル、ネオヘキシル、ヘブチル、オクタニル、ノナニル又はデカニルを意味する。

20

【 0 0 4 5 】

用語「(C₀ - C₄) - アルキレン」は、その炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり、そして、1 ~ 4 個の炭素原子を含む炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、イソブチレン、ブチレン又は第三級ブチレンを意味する。「- C₀ - アルキレン」は、共有結合である。

【 0 0 4 6 】

用語「(C₁ - C₁₀) - アルキル」はまた、その炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり、2 ~ 10 個の炭素原子を含み、そして鎖長に依存するが、1、2 又は3 個の二重結合を有する、「(C₂ - C₁₀) - アルケニレン」の様な炭化水素基、例えば、エテニレン、プロベニレン、イソプロベニレン、イソブテニレン、又はブテニレンをも意味し、二重結合上の置換基は、原理的に存在可能であれば、E 又はZ 配位に配列できる。

30

【 0 0 4 7 】

用語「(C₁ - C₁₀) - アルキル」はまた、その炭素鎖が直鎖状又は分枝鎖状であり、2 ~ 10 個の炭素原子を含み、そして鎖長に依存するが、1、2 又は3 個の三重結合を有する、「(C₂ - C₁₀) - アルキニレン」の様な炭化水素基、例えば、エチニレン、プロベニレン、イソプロピニレン、イソブチニレン、ブチニレン、ペンチニレン又はペンチニレンの異性体類又はヘキシニレン又はヘキシニレンの異性体類を意味する。

40

【 0 0 4 8 】

用語「(C₃ - C₈) - シクロアルキル」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、シクロヘブチル又はシクロオクタニルの様な、3 ~ 5 員環の単環から誘導される化合物の基を意味する。

【 0 0 4 9 】

用語「3 ~ 8 個の環原子を有する環状アミン」は、プロピルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン又はアゾカンから誘導される基を意味する。

【 0 0 5 0 】

用語「n、q 又はr が、整数0、1、2 又は3 である、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_q-、-(CH₂)_r-」は、メチレン、エチレン又はプロピレンの様な基を意味する。n、

50

q 又は r が整数 0 の場合、基は共有結合を意味する。

【 0 0 5 1 】

用語「R 1 6 及び R 1 7 又は R 1 8 及び R 1 9 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 個の環原子を有する環を形成する」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルから誘導される基を意味する。

【 0 0 5 2 】

用語「R 4 及び R 5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子に加えて、酸素、硫黄又は窒素の一連のヘテロ原子から、1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含んでも良い、3 ~ 8 個の環原子を有する環を形成し、」、又は、「R 2 4 及び R 2 5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子に加えて、酸素、硫黄又は窒素の一連のヘテロ原子から、1 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含んでも良い、3 ~ 8 個の環原子を有する環を形成し」は、プロピルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゼピン、ジオキサジン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1, 4] オキサゼパン、ピペラジン、ピラジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、チアゾリジン、チアゾリン及びチオモルホリンから誘導される基を意味する。

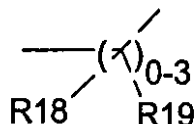
【 0 0 5 3 】

「式 IV の基」は、アゼチジン - 2 - オン、ピロリジン - 2 - オン、ピペリジン - 2 - オン、アゼパン - 2 - オン及びアゾカン - 2 - オンから誘導される置換基を意味し、それぞれ R 8 により窒素原子上で置換されている。

【 0 0 5 4 】

式 V からの部分式：

【 化 7 】

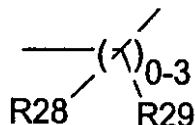


は、分岐点が 1 回、2 回又は 3 回存在する場合であって、R 1 8 及び R 1 9 基でそれぞれ置換されたメチレン、エチレン又はプロピレンの様な基を意味する。分岐点が 0 の場合、共有結合となる。

【 0 0 5 5 】

式 VI からの部分式：

【 化 8 】



は、分岐点が 1 回、2 回又は 3 回存在する場合で、R 2 8 及び R 2 9 基でそれぞれ置換されたメチレン、エチレン又はプロピレンの様な基を意味する。分岐点が 0 の場合、共有結合となる。

部分式 III においては、1 H - イミダゾールへの結合が、A 5 経由でなく、A 3 経由で起こることに注目する必要がある。

【 0 0 5 6 】

用語「- (C₆ - C₁₄) - アリール」は、環に 6 ~ 14 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を意味する。- (C₆ - C₁₄) - アリール基の例としては、フェニル、例えば、1 - ナフチル、2 - ナフチルの様なナフチル、アントリル又はフルオレニルである。ナフチル基、及び、特にフェニル基が、アリール基として好ましい。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

用語「4～15員環のH e t環」又は「H e t」は、1、2、3個の互いに結合された環系に存在する4～15個の炭素原子を有する環系で、酸素、窒素又は硫黄の一連のヘテロ原子から、1、2若しくは3、又は、4個の同一又は異なったヘテロ原子を含む環系を意味する。これらの環系の例としては、アクリジニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダザリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカ - ヒドロキノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ジヒドロフラン [2 , 3 - b] - テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジオキサリル、ジオキサニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル (ベンゾイミダゾリル) 、イソチアゾリジニル、2 - イソチアゾリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキソチオラニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリドチオフェニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアダジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル及びキサンテニルの基がある。

【 0 0 5 8 】

好ましいH e t環は、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、1 , 3 - ベンゾジオキサリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、クロマニル、シンノリニル、2 - フラニル及び3 フラニルの様なフラニル；イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリニル、イソクロマニル、イソインドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル；2 - ピリジル、3 - ピリジル又は4 - ピリジルの様なピリジル；ピリミジニル；2 - ピロリル及び3 - ピロリルの様なピロリル；プリニル、チアゾリル、テトラゾリル、又は2 - チエニル及び3 - チエニルの様なチエニル基である。

【 0 0 5 9 】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【 0 0 6 0 】

用語「= O」は、オキソ基又はカルボニル (- C (O) -) 又はニトロソ基 (- N = O) を意味する。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、既知の方法で、又は本明細書に記述された方法により製造すること

ができる。

【 0 0 6 2 】

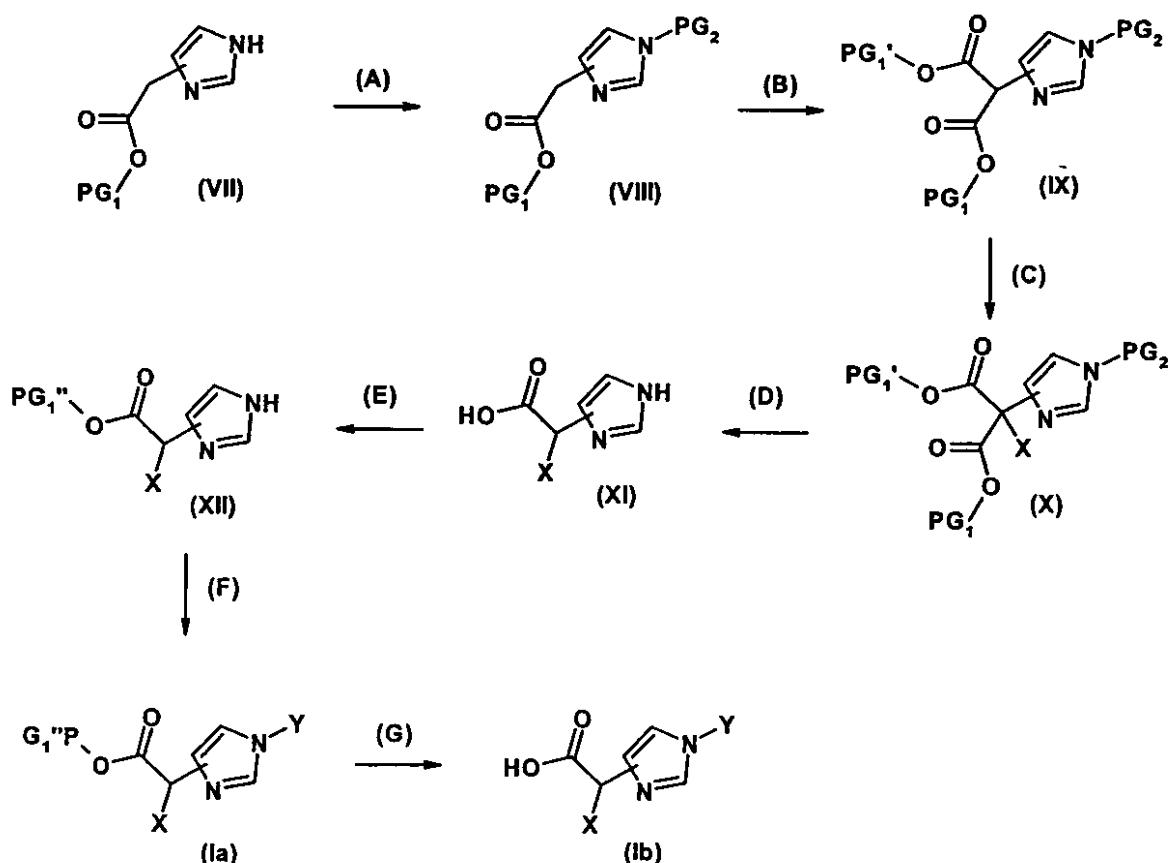
使用される中間体上の官能基は、例えば、アミノ基又はカルボキシル基は、これに関連する好適な保護基で保護することができる。アミノ官能基に対する好適な保護基の例としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又はフタロリル基、及びトリチル又はトシル保護基がある。カルボキシル官能基に対する好適な保護基の例としては、アルキル、アリアル又はアリアルアルキルエステル類がある。保護基は既知の、又は、本明細書に記述された技術により、導入及び脱離を行うことができる (Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, or Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme参照)。用語「保護基」は、又、高分子が結合した対応する保護基をも含む。このような方法でマスクされ、そして、ここで適当なら基Xの官能基は同様にマスクされてよい、式(I a)の化合物は、それ自体薬理的に活性ではないが、適当なら哺乳類への投与後、適当なら代謝により本発明の薬理的に活性な化合物へ変換されてよい。

【 0 0 6 3 】

本発明は、更に、式Iの化合物、及び/又は、式Iの化合物の立体異性体、及び/又は、式Iの化合物の生理学的に許容される塩を製造するための方法に関し、それは、a) スキーム1、ここで、X及びYは、各々上記で示した意味を有する、で示すように式Iの化合物を製造することを含む。

【 化 9 】

スキーム 1



【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 6 4 】

式(VII)に記載された化合物は、通常の方法で、例えば、4-イミダゾール酢酸・塩酸塩から、チオニルクロリドの存在下で低級アルコール中での反応で得ることができ、こ

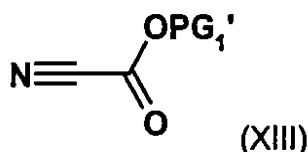
ここで、PG 1 は、好適なカルボキシル保護基である。

好適な保護基 PG 2 は、本製造方法の工程 (A) における標準的な方法により導入される。

【0065】

得られた化合物 (VIII) は、本製造方法の工程 (B) において、不活性溶媒中、塩基の存在下で、 $-90 \sim 50$ の間の温度で、式：

【化10】



10

の化合物と反応し、化合物 (IX)、ここで PG 1' は好適なカルボニル保護基である、を得る。化合物 (IX) は、本製造方法の工程 (C) において、強塩基の存在下で、不活性溶媒中、 $-90 \sim 50$ の間の温度で、式 (XIV)：



の化合物と反応し、化合物 (X) になる。ここで、X に存在する官能基は、好適な保護基で保護され、そして、LG は、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート又はトリフレートのような好適な活性基である。

本製造方法の工程 (D) において、化合物 (X) は、保護基 PG 1、PG 1' 及び PG 2、そして、該当する場合は X に存在する保護基を、標準的な方法で、該当する場合は、水溶性の酸性条件下で、室温から 100 の間の温度で処理することにより、脱離し、化合物 (XI) へ転換する。

20

式 (XII) の化合物は、工程 (E) における化合物 (XI) から、好適なカルボキシル保護基 PG 1'' を標準条件下で導入することにより得られる。

(Ia) に記載された化合物は、工程 (F) において、化合物 (XII) を塩基の存在下で、 $-90 \sim +60$ の間の温度で、不活性溶媒中、式：



(ここで、LG は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、又は、トリフレートのような好適な活性基であり、Y は上記で示した意味を有する) の化合物と反応することにより得られる。

30

化合物 (Ia) は、又、化合物 (XII) を、Mitsunobu 条件下で、式：



(ここで、Y は上記で示した意味を有する) の化合物と反応することにより得られる。

【0066】

化合物 (Ia) は、又、化合物 (XII) を、塩基の存在下で、 $-90 \sim +60$ の間の温度で、不活性溶媒中、6 員環の 2 - フルオロ芳香族化合物又は 6 員環の 4 - フルオロ芳香族化合物との反応で得られる。ニトロ基は、続いて、標準的な方法により、アミノ基に還元され、例えば、室温で、低級アルコール中遷移金属触媒の存在下で水素により、又は、不活性溶媒中塩化スズ (II) ・二水和物の存在下で還元され、そして、標準的な方法でアシル化される。

40

(Ib) に記載された化合物は、工程 (G) において、保護基 PG 1''、及び、該当する場合には、X に存在する保護基を、標準的な条件で脱離することにより得られる。

【0067】

化合物 (XIII)、(XIV)、(XV) 及び (XVI) は、市場で入手可能であり、文献で公知であるか、又は、文献で公知の方法で製造することができる。

【0068】

反応は、大気圧下、昇圧下又は減圧下で行われる。それらは、一般的には大気圧下で行われる。

【0069】

50

本製造方法の工程 (B)、(C) 及び (F) に好適な溶媒は、不活性有機溶媒である。それらには、例えば、ジオキサン、THF 又は 1, 2 - ジメトキシエタンの様なエーテル類；シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン又はキシレンの様な炭化水素類；ニトロベンゼンの様なニトロ芳香族化合物；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドの様なカルボキシアミド類；ジメチルスルホキシドの様なアルキルスルホキシド類；アセトニトリルの様な脂肪族ニトリル類；又は、N - メチルピロリジノン等のその他の溶媒類が挙げられる。上述した溶媒の混合物を使用することも、又、可能である。

【 0 0 7 0 】

本製造方法における、工程 (B)、(C) 及び (F) に好適な塩基類は、通常は無機及び有機塩基類である。これらのうち、好ましくは、炭酸ナトリウム、カリウム又はカルシウムの様な炭酸のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩；水素化ナトリウムの様なアルカリ金属水素化物；リチウムビス (トリメチルシリル) アミド又はリチウムジイソプロピルアミドの様なアミド類；ピリジン、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、1, 5 - ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ - 5 - エン (DBN) 又は 1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) の様な有機アミン類；又は、ブチルリチウム又はフェニルリチウムの様な有機金属化合物が挙げられる。水素化ナトリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド及びトリエチルアミンが特に好ましい。

【 0 0 7 1 】

Mitsunobu 条件は、一般に、アゾジカルボキシレートの存在下での、不活性溶媒の使用を意味し、該当する場合は追加の試剤の存在下で、好ましくは、0 から室温の温度範囲内で、大気圧下での条件を意味する。不活性溶媒の例としては、メチレンクロリドの様なハロ炭化水素類；ジオキサン、THF、又は、1, 2 - ジメトキシエタンの様なエーテル類；ベンゼン、トルエン又はキシレンの様な炭化水素類；ニトロベンゼンの様なニトロ芳香族化合物；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドの様なカルボキシアミド類；ジメチルスルホキシドの様なアルキルスルホキシド類；アセトニトリルの様な脂肪族ニトリル類；安息香酸エチルの様なエステル類；N - メチルピロリジノン等のその他の溶媒が挙げられる。上記の溶媒は混合物として使用することも可能である。

【 0 0 7 2 】

Mitsunobu 反応のための、通常追加の試剤の例としては、トリフェニルホスフィン、ジフェニル - (2 - ピリジル) ホスフィン又は (4 - ジメチルアミノフェニル) - ジフェニルホスフィンがある。

アゾジカルボン酸エステル類の例としては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル又はアゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルがある。

【 0 0 7 3 】

スキーム I で示した様に製造された式 I の化合物、又は、式 I の好適な前駆体は、その化学構造に基づき、エナンチオマー体が生成するが、エナンチオマー的に純粋な酸又は塩基による塩の生成、キラル固定相上でのクロマトグラフィーによる分別、又は、アミノ酸の様なキラルエナンチオマー的に純粋な化合物を用いた誘導体化、この方式で得られたジアステレオマーの分別、及びキラル補助基の除去により、純粋なエナンチオマーの分画を行い (方法 b)、又は、スキーム I で示した様に製造された式 I の化合物は、遊離の形態で単離するか、又は、酸性若しくは塩基性基が存在する場合は、生理学的に許容される塩に転換される (方法 c)。

【 0 0 7 4 】

本製造方法の工程 b) において、式 I の化合物は、もし、それが選択された合成段階において、ジアステレオマー若しくはエナンチオマーの混合物が生成するか、又はそれらの混合物になる場合は、場合により、キラル支持物質上でのクロマトグラフィーにより、純粋な立体異性体に分別するか、又は、もし、式 I のラセミ体化合物が、塩を形成することができれば、補助剤としての光学的に活性な塩基又は酸で形成されたジアステレオマー塩

10

20

30

40

50

の分別結晶化により分別する。エナンチオマー分別のための薄層又はカラムクロマトグラフィーに好適なキラル固定相としては、例えば、変性シリカゲル支持材（所謂、Pirkle相）、トリアセチルセルロースの様な高分子量の炭水化物がある。当業者に公知の適切な誘導体化の後で、キラル固定相上で、分析目的のためのガスクロマトグラフィーを使用することも、又、可能である。ラセミ体のカルボン酸のエナンチオマー分別のために、（-）-ニコチン、（+）-及び（-）-フェニルエチルアミン、キニン塩基、L-リシン又はL-及びD-アルギニンの様な光学活性な通常の市販塩基を用いて、溶解度に差のあるジアステレオマー塩が生成される。より溶解度の低い成分は固体として単離され、より溶解度の高いジアステレオマーは母液から析出し、純粋なエナンチオマーが、この方式で得られたジアステレオマー塩から得られる。原理的に同様の方法で、アミノ基の様な塩基性基を含む式Iのラセミ体化合物を、（+）-カンファ-10-スルホン酸、D-及びL-酒石酸、D-及びL-乳酸、並びに、（+）及び（-）-マンデル酸の様な光学的に活性な酸により、純粋なエナンチオマーに転換できる。アルコール又はアミンの官能基を含むキラル化合物は、又、適切に活性化された、又は、該当する場合は、N-保護されたエナンチオマー的に純粋なアミノ酸で、対応するエステル類又はアミド類へ転換することができ、又は、反対に、キラルカルボン酸は、カルボキシ基を保護したエナンチオマー的に純粋なアミノ酸で、アミド、又は、乳酸の様なエナンチオマー的に純粋なヒドロキシカルボン酸で、対応するキラルエステルに転換できる。エナンチオマー的に純粋な形態に導入されたアミノ酸又はアルコール残基のキラリティーは、結晶化、又は好適な固定相上でのクロマトグラフィー、次いで、導入されたキラル部分の好適な方法による脱離等のジアステレオマーの分別による異性体分離のために活用できる。

【0075】

本発明のある種の化合物についての更なる可能性は、ジアステレオマー的に、又はエナンチオマー的に純粋な出発物質を、構造の骨格を製造するために採用することである。最終生成物を精製するために、他の方法又は簡略化された方法を採用することも、該当する場合は可能である。これらの出発物質は、文献で公知の方法で、エナンチオマー的に又はジアステレオマー的に純粋に製造されている。これは、特に、エナンチオマー選択的方法を基本構造の合成において採用するか、又は、エナンチオマー（又は、ジアステレオマー）の分別が、最終生成物の段階でなく、合成の初期段階で行われることを意味する。このような分別の単純化は、2つまたはそれ以上の段階で行うことで同様に遂行することができる。

【0076】

式Iの化合物の酸性又は塩基性生成物は、その塩の形態として、又は遊離の形態として生成することもできる。薬理的に許容される塩は好ましく、例えば、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、又は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、半硫酸塩、全ての可能な燐酸塩、及びアミノ酸類、天然の塩基類又はカルボン酸類の塩である。生理学的に許容される塩は、c)工程における立体異性体を含む、塩を生成することが可能な式Iの化合物から、それ自体公知の方法で製造される。式Iの化合物は、水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、アルコラート及びアンモニア、又は、有機塩基、例えば、トリメチル、又は、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン又はトリエタノールアミン、トロメタモール、又は、その他の塩基性アミノ酸、例えば、リシン、オルニチン又はアルギニンの様な塩基性試剤で、安定なアルカリ金属、アルカリ土類金属、又は、必要に応じて、置換されたアンモニウム塩を形成する。もし式Iの化合物が塩基性基を有すれば、強酸を用いて、安定な酸付加塩を製造することができる。この目的に好適なのは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、半硫酸、燐酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、4-ブロモベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルアミドスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、グリセロ燐酸、乳酸、リンゴ酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、パルミチン酸、又は、トリフルオロ酢酸等の無機及び有機酸である。

【 0 0 7 7 】

本発明は、又、有効含量の少なくとも1つの式Ⅰの化合物、及び／又は生理学的に許容される式Ⅰの化合物の塩、及び／又は場合により式Ⅰの化合物の立体異性体、それに加えて薬学的に好適で且つ生理学的に許容される担体、並びに添加剤及び／又は更なる活性成分及び賦形剤を特徴とする医薬品に関する。

【 0 0 7 8 】

薬理学的な特性から、本発明の化合物は、T A F I aの阻害によって治療出来る全ての疾患の予防及び治療に好適である。T A F I a阻害剤は、ヒトにおける予防的使用にも治療的使用にも好適である。それらの阻害剤は緊急な治療にも長期間の治療にも好適である。T A F I a阻害剤は、健康障害の患者、又は血栓症、塞栓症、凝固性亢進又は線維症変化に関連する疾患の患者に使用できる。

10

【 0 0 7 9 】

それらの疾患には、心筋梗塞、狭心症及び他の全ての型の急性冠不全症候群、卒中、末梢血管障害、深部静脈血栓症、肺塞栓症、不整脈に起因する塞栓性又は血栓性事象、血管再開通術、血管形成術及びステント移植並びにバイパス手術等の類似の処置後の、動脈再狭窄のような心臓血管事象が挙げられる。T A F I a阻害剤は、更に、例えば透析患者及び留置カテーテルを付けた患者のような、血液を異物表面に接触させることになる全ての処置において使用することができる。T A F I a阻害剤は、膝関節及び股関節手術等の外科的処置後の、血栓症のリスクを軽減するために使うことができる。

20

【 0 0 8 0 】

T A F I a阻害剤は、播種性血管内凝固症候群、敗血症及び炎症に関連する他の血管内事象の患者の治療に好適である。T A F I a阻害剤は、更に、動脈硬化症、糖尿病及び代謝症候群並びにその続発症の患者の予防及び治療に好適である。止血系障害（例えば、線維素沈着）は、癌の増殖及び転移を引き起こす機構に関与しており、T A F I a阻害剤は、それらの過程を減速又は阻止するために好適である。

【 0 0 8 1 】

T A F I a阻害剤の使用の更なる適応症は、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群（A R D S）等の肺の繊維化移行及び眼科手術後の繊維素析出等の眼の繊維化移行である。T A F I a阻害剤は、又、瘢痕形成の防止及び／又は治療に好適である。

【 0 0 8 2 】

本発明の医薬品は、経口、吸入、直腸又は経皮投与、或いは皮下、関節内、腹腔内又は静脈内注射によって投与することができる。経口投与が好ましい。体内で血液に接触するようになるステント及び他の表面を、T A F I a阻害剤で被覆することが出来る。

30

【 0 0 8 3 】

本発明は、又、少なくとも1つの式Ⅰの化合物と、薬学的に好適で且つ生理学的に許容される担体、及び、必要に応じて、更なる好適な活性成分、添加剤又は賦形剤から、好適な剤形を作ることを含む、医薬品の製造方法に関する。

【 0 0 8 4 】

好適な固形製剤又は医薬製剤は、例えば、顆粒剤、粉剤、被覆錠剤、錠剤、（マイクロ）カプセル剤、坐剤、シロップ剤、溶液、懸濁液、乳剤、滴剤又は注射溶液及び活性成分を持続放出する製品であり、その製造には担体、崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨潤剤、滑剤又は滑沢剤、香味料、甘味料及び溶解剤等の通常生理学的に好適な助剤が使われる。よく使われ採り上げられる賦形剤には、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、乳糖、マンニトール及び他の糖類、タルク、乳タンパク質、ゼラチン、澱粉、セルロース及びその誘導体、魚肝油、ひまわり油、ラッカセイ油又はゴマ油等の動物及び植物油、ポリエチレングリコール及び、例えば、無菌水及びグリセロール等の一価又は多価アルコール等の溶剤がある。

40

【 0 0 8 5 】

医薬製品は、活性成分として式Ⅰの本発明化合物の特定の投与量を含む投与単位に製造され、投与されるのが好ましい。錠剤、カプセル剤、被覆錠剤又は懸濁液等固形の投与単

50

位の場合、この投与量は約 1,000 mg 以下でよいが、好ましくは約 50 mg ~ 約 300 mg であり、アンプル形態の注射溶液の場合は、約 300 mg 以下であるが、好ましくは約 10 mg ~ 約 100 mg である。

【0086】

体重約 70 kg の成人患者の治療に使用される日用量は、式 I の化合物の活性に依存するが、約 2 mg ~ 約 1000 mg、好ましくは約 50 mg ~ 約 500 mg の活性成分である。しかし、ある状況においては、より高い又はより少ない日用量が適切であっても良い。日用量は、単一用量単位の状態或いは少用量単位の複数個の単回投与、又は分割した日用量の特定間隔での多数回投与のいずれかによって投与することができる。

【0087】

TAFIa 阻害剤は、単一療法として、及び全ての抗血栓剤（抗凝固剤及び血小板凝集阻害剤）、血栓溶解剤（あらゆる種類のプラスミノゲン活性化因子）、他の繊維素溶解促進活性を有する物質、抗高血圧薬、血糖調節剤、脂質低下薬及び抗不整脈薬との組み合わせ又は併用療法として、投与することができる。

【実施例】

【0088】

最終生成物は、通常、質量分光測定法（FAB-、ESI-MS）及び¹H-NMRで測定し、いずれの場合も主ピーク又は2つの主ピークを示す。

温度は、摂氏で記載し、RTは室温（21 ~ 24）を意味する。使用した略号は、説明するか又は通常の慣例に対応している。特に断りの無い限り、LC-MC分析は、以下の条件で行われた。

方法 A :

カラム : YMC Jsphere 33 × 2.1 mm、充填材 4 μm、移動相 : CH₃CN + 0.05 %トリフルオロ酢酸 (TFA) : H₂O + 0.05 % TFA、勾配 : 5 / 95 (0分) から 95 / 5 (3.4分)、流速 : 1 ml/min、温度 : 30 ;

方法 B :

カラム : YMC Jsphere ODS H80 20 × 2.1 mm、充填材 4 μm、移動相 : CH₃CN + 0.05 %トリフルオロ酢酸 (TFA) : H₂O + 0.05 % TFA、勾配 : 4 / 96 (0分) から 95 / 5 (2.0分)、流速 : 1 ml/min、温度 : 30 ;

方法 C :

カラム : YMC Jsphere 33 × 2.1 mm、充填材 4 μm、移動相 : CH₃CN + 0.05 %トリフルオロ酢酸 (TFA) : H₂O + 0.05 % TFA、勾配 : 5 / 95 (0分) から 95 / 5 (2.5分)、流速 : 1.3 ml/min、温度 : 30 。

特に断りの無い限り、クロマトグラフィーによる分離は、シリカゲル (HPLC) を用い、移動相として酢酸エチル/ヘプタンを用い、そして、分取分別には、逆相 (RP) シリカゲルで、移動相として、トリフルオロ酢酸を含む水/アセトニトリル混合物を用いて行われた。

溶媒は、通常は減圧下、35 ~ 45 で留去した。

【0089】

実施例 1

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

実施例 1 a

(5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバミド酸 tert - ブチル

CH₂Cl₂ (50 ml) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (60.54 g、277 mmol) の溶液に、5 - メチルピリジン - 2 - イルアミン (30.00 g、177 mmol) と CH₂Cl₂ (150 ml) 中の 4 - ジメチルアミノピリジン (3.39 g、28 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間で攪拌し、次いで、濃縮乾燥した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる精製で、15.4 g の生成物を無色の固体として得た。

$MS(E S +) = 209 [M + H]^+$ 。

【0090】

実施例 1 b

実施例 1 a の化合物 (14.9 g、72 mmol) の溶液を CCl_4 (700 ml) に加え、沸騰下で加熱した。N - ブロモスクシンイミド (12.8 g、72 mmol) と 2,2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (1.2 g、7 mmol) の混合物を加えた後、2.5 時間還流加熱した。反応混合物を高温で濾過し、濾過残留物を CCl_4 で洗浄した。集めた濾液から溶媒を除去した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、吸引濾過し、アセトニトリル、そして、アセトニトリル/メチル tert - ブチルエーテル (1/1) で洗浄し、減圧下で乾燥した。所望の化合物 (6.94 g) をクリーム色固体の形態で得た。

1H - NMR (500 MHz、DMSO - d_6) : δ = 1.48 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.32 (s, 1H)。

【0091】

実施例 1 c

4 - イミダゾール酢酸メチル・塩酸塩

4 - イミダゾール酢酸 (5.0 g、30.75 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、その後、チオニルクロリド (5.6 ml、76.87 mmol) を加えた。得られた溶液を 4 時間加熱還流し、冷却した後、蒸発乾固した。減圧下での乾燥により、所望の生成物 (5.3 g) を薄黄色の固体として得た。

$MS(E S +) = 141 [M + H]^+$ 。

【0092】

実施例 1 d

[1 - (トリル - 4 - スルホニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] 酢酸メチル

CH_2Cl_2 (350 ml) 中、実施例 1 c の化合物 (5.0 g、28.31 mmol) とトリエチルアミン (9.8 ml、70.72 mmol) の溶液を 0 に冷却し、p - トルエンスルホニルクロリド (7.04 g、36.90 mmol) を加えた。溶液を 0 で 15 分間、室温 (RT) で 15 分間攪拌し、濃縮し、次いで、塩化アンモニウム溶液と水で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過後、蒸発乾固した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる精製により、所望の生成物 (7.2 g) を得た。

Rt (方法 A) = 1.71 分、 $MS(E S +) = 295 [M + H]^+$ 。

【0093】

実施例 1 e

2 - [1 - (トリル - 4 - スルホニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] マロン酸ジメチル

無水のテトラヒドロフラン (50 ml) 中、実施例 1 d からの化合物 (3.0 g、10.19 mmol) の溶液を 0 に冷却し、THF 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 20% 強度溶液 (9.3 ml、11.1 mmol) を徐々に滴下して加えた。0 で 30 分間攪拌した後、シアノギ酸メチル (0.89 ml) を加えた。得られた溶液を室温まで徐々に、1.5 時間かけて温めた。反応溶液を飽和の塩化アンモニウム溶液 (300 ml) に注いだ。酢酸エチル (EA) で数回抽出した。集めた EA 抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして、蒸発乾固した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーによる精製で、標題の化合物 (2.2 g) を得た。

Rt (方法 A) = 1.89 分、 $MS(E S +) = 353 [M + H]^+$ 。

【0094】

実施例 1 f

2 - (6 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - [1 - (トリル - 4 - スルホニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル] マロン酸ジメチル

無水の N, N' - ジメチルホルムアミド (DMF) (40 ml) 中の実施例 1 e からの化合物 (2.2 g、6.24 mmol) の溶液を 0 に冷却し、NaH (50%) (150 mg、6.26 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。0 に冷却した後、

2 - (6 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) メチルブロミド (1.8 g、6.24 mmol) を加えて、得られた溶液を 0 で 30 分間撹拌した。その後、水 (50 ml) を加えて、混合物を E A で数回抽出した。集めた E A 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより残留物を精製して、所望の化合物 (2.9 g) を得た。

R t (方法 A) = 2.10 分、MS (E S +) = 559 [M + H] ⁺。

【 0095 】

実施例 1 g

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル

10

実施例 1 f からの化合物 (400.0 mg、0.72 mmol) を、37 % 強度塩酸溶液 (5 ml) 及び水 (5 ml) 溶液に懸濁させた。得られた懸濁液を電子レンジで、180、20 分間加熱した。反応溶液を濃縮し、残留物をエタノール (50 ml) に取込み、再度濃縮した。残留物をエタノール (50 ml) に溶解し、気体の HCl で飽和させたエーテル溶液 (40 ml) を加えた後、溶液を 3 時間撹拌し、蒸発乾固した。残留物を、E A と NaHCO_3 飽和水溶液との混合液 (20 ml) に取り込み、反応溶液を数回 E A で抽出した。集めた E A 抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより残留物を精製して、所望の化合物 (134 mg) を得た。

R t (方法 A) = 0.20 分、MS (E S +) = 261 [M + H] ⁺。

【 0096 】

20

実施例 1 h

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル

方法 1 :

無水の THF (1 ml) 中、実施例 1 g からの化合物 (60.1 mg、0.23 mmol)、プロモシクロヘキサン (37.7 mg、0.23 mmol) 及びトリエチルアミン (100 μ l) の溶液を、電子レンジで 170、40 分間処理した。反応溶液を、少量の E A / 水 (1 / 1) に取り込み、相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。移動相として CH_3CN / 水 / 0.1 % TFA を用いた、RP シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製、及び集めた生成物画分の凍結乾燥により、所望の化合物をピストリフルオロ酢酸塩 (18.0 mg) の非晶性固体として得た。

30

方法 1 の代わりに方法として、標題の化合物を以下に記述する方法 2 により製造した。

【 0097 】

方法 2 :

無水の DMF (5 ml) 中、実施例 1 e からの化合物 (200.0 mg、0.77 mmol) 及び NaH (39.0 mg、0.77 mmol、60 %) の溶液を室温で 1 時間撹拌し、次いで、3 - プロモシクロヘキセン (123.7 mg、0.77 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。水 (2 ml) を加え、次いで、E A で数回抽出し、集めた E A 抽出物を MgSO_4 で乾燥した。濃縮、水 / アセトニトリル (5 / 95) を用いた、RP シリカゲルでのクロマトグラフィーによる残留物の精製、そして、必要画分の濃縮により、3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキサ - 2 - エン - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (152 mg) を得た。この化合物を、室温で 2 時間、Pd / 活性炭 (10 %) の存在下、メタノール (15 ml) 中で水素化した。減圧下で濃縮及び乾燥し、所望の標題の化合物 (127 mg) を非晶性固体として得た。

40

R t (方法 A) = 0.89 分、MS (E S +) = 343 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : δ = 1.12 (t, 3 H), 1.18 (m, 1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.68 (m, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 3.08 (dd, 1 H), 3.15 (dd, 1 H), 3.42 (q, 2 H), 4.10 (dt, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.75 (m

50

, 3 H), 8.10 (s, 2 H)。

【0098】

実施例 1 i

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸・塩酸塩

水 (0.5 ml) 中、実施例 1 h からの化合物 (13.7 mg、0.03 mmol) 及び 37% 強度塩酸 (0.5 ml) の溶液を、電子レンジで 180 °、5 分間処理した。減圧下で蒸発乾固し、残留物を少量の水に取り込み、溶液を凍結乾燥した。これにより標題の化合物 (8.0 mg) を二塩酸塩として、非晶性固体の形態で得た。

R_t (方法 A) = 0.80、MS (ES+) = 315 [M+H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 0.86 (m, 1 H), 1.28 (m, 5 H), 1.60 (m, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 3.55 (dt, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H)。

実施例 1 g の化合物の 2 つのエナンチオマーを、キラル相分取クロマトグラフィー；相：Chiralpak ADH40、カラム寸法：250 × 4 mm、移動相：ヘプタン/エタノール/メタノール = 8 / 1 / 1、プラス 0.1% 酢酸アンモニウム（無勾配）、流速：1 ml / 分、温度 30 °；で分離した。

エナンチオマー 1： R_t = 6.13 分、エナンチオマー 2： R_t = 46.32 分。

【0099】

実施例 2

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸メチル

HCl で飽和したエーテル溶液 (3 ml) を、メタノール (8 ml) 中、実施例 1 i からの化合物 (50.0 mg、0.16 mmol) の溶液に加えた。室温で 6 時間撹拌した。溶液を濃縮乾燥させ、得られた残留物を高真空下で乾燥した。標題の化合物 (51 mg) を、二塩酸塩の非晶性固体として得た。

R_t (方法 A) = 0.90 分、MS (ES+) = 329 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO-d₆): = 1.20 (m, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.65 (m, 3 H), 1.82 (m, 2 H), 2.0 (m, 2 H), 3.10 (dd, 1 H), 3.18 (dd, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.22 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 7.72 (m, 3 H), 8.05 (s, 2 H)。

化合物の 2 つのエナンチオマーをキラル分取クロマトグラフィー；相：キラルセル OD / H - 61、移動相：ヘプタン/プロパノール/メタノール = 15 / 1 / 1、プラス 0.1% ジエチルアミン（無勾配）、流速：1 ml / 分、温度：30 °；で分離した。

エナンチオマー 1： R_t = 14.05 分、エナンチオマー 2： R_t = 17.15 分。

【0100】

実施例 3

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸イソプロピル

HCl で飽和したエーテル溶液 (2 ml) を、イソプロパノール (5 ml) 中、実施例 1 i からの化合物 (38.0 mg、0.12 mmol) の溶液に加え、室温で 4 時間撹拌した。溶液を濃縮乾燥させ、残留物を高真空下で乾燥した。標題の化合物 (25 mg) を、二塩酸塩の非晶性固体として得た。

R_t (方法 A) = 0.92 分、MS (ES+) = 357 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO-d₆): = 1.02 (d, 6 H), 1.15 (m, 3 H), 1.38 (m, 2 H), 1.68 (m, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 3.14 (dd, 1 H), 3.78 (dt, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 4.90 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.74 (m

, 3 H), 8.00 (m, 1 H)。

【0101】

実施例 4

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸シクロプロピルメチル

HCl で飽和したエーテル溶液 (1 ml) を、シクロプロピルカルビノール (2 ml) 中、実施例 1 i からの化合物 (50.0 mg、0.16 mmol) の溶液に加え、室温で 12 時間撹拌した。溶液を濃縮乾燥し、得られた残留物を高真空下で乾燥した。移動相として CH_2Cl_2 / メタノールを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製で、標題の化合物 (29 mg) を、非晶性固体として得た。

R_f (方法 A) = 0.91 分、MS (ES+) = 369 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : = 0.18 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H), 0.98 (m, 1 H), 1.18 (m, 1 H), 1.34 (m, 2 H), 1.60 (m, 3 H), 1.75 (d, 2 H), 1.94 (d, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.70 (m, 1 H), 3.78 (d, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H)。

【0102】

実施例 5

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸 2 - ヒドロキシエチル

HCl で飽和したエーテル溶液 (0.4 ml) を、エチレングリコール (1 ml) 中、実施例 1 i からの化合物 (50.0 mg、0.16 mmol) の溶液に加え、室温で 1 時間撹拌した。溶液を蒸発乾固し、残留物を飽和の NaHCO₃ 溶液に取り込み、EA で数回抽出した。集めた EA 抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残留物を高真空下で乾燥し、標題の化合物 (33 mg) を、淡黄色の油として得た。

R_f (方法 A) = 0.85 分、MS (ES+) = 359 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : = 0.85 (m, 1 H), 1.15 - 1.35 (m, 5 H), 1.60 (m, 3 H), 1.78 (d, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 5.68 (s, 2 H), 6.32 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H)。

【0103】

実施例 6

1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

DMF (2 ml) 中、実施例 1 i からの化合物 (50.0 mg、0.16 mmol)、1 - シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ - 1 - エチルクロリド (39 mg、0.19 mmol)、KI (13 mg、0.08 mmol) 及び K₂CO₃ (26 mg、0.19 mmol) の溶液を、60 °C で、12 時間撹拌した。次いで、水 (5 ml) を加えて、反応溶液を EA で数回抽出した。集めた EA 抽出物を乾燥し、濾過し、濃縮乾燥した。得られた残留物を、移動相として CH_2Cl_2 / メタノールを用いたシリカゲルで精製し、標題の化合物 (32 mg) を、非晶性固体として得た。

R_f (方法 A) = 0.81 分、MS (ES+) = 485 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : = 0.86 (m, 4 H), 1.20 - 1.40 (m, 8 H), 1.63 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 6.30 (t, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H)。

【0104】

実施例 7

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

実施例 7 a

(1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) 酢酸シクロペンチル
イミダゾール - 4 - 酢酸・塩酸塩 (5.30 g ; 32.60 mmol) 及び炭酸セシウム (31.90 g , 97.80 mmol) を無水 DMF に加えた。シクロペンチルブロミド (10.5 ml ; 97.80 mmol) をそれに加えた。混合物を 110 で 3 時間攪拌し、浄化層を通して濾過し、残留物を CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を EA に取り込み、溶液を水及び 0.5 N の HCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、カートリッジ (70 g のシリカゲル) を通して精製し、(1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) 酢酸シクロペンチル (2.65 g) を得た。

R_t : (方法 B) = 0.89 分、MS (ES+) = 263 [M + H]⁺。

【0105】

実施例 7 b

2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸シクロペンチルメチル

(1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) 酢酸シクロペンチル (2.00 g ; 7.60 mmol) をテトラヒドロフラン (THF ; 45 ml) 中に溶解した。反応溶液を 0 に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラザン (THF 中 20% ; 6.33 ml, 7.60 mmol) を滴下しながら加えた。混合物を 0 で、更に 1 時間攪拌した。次いで、シアノギ酸メチル (0.66 ml, 8.36 mmol) を加えた。混合物を 0 で、10 分間攪拌し、次いで、室温で 7 時間攪拌した。反応溶液を NH_4Cl 飽和水溶液に加えた。EA で抽出し、有機相を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 120 g ; EtOAc / n - ヘプタン - 2 / 1) で精製し、2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸シクロペンチルメチル (0.46 g) を得た。

R_t (方法 B) = 1.01 分、MS (ES+) = 321 [M + H]⁺。

【0106】

実施例 7 c

2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - マロン酸シクロペンチルメチル

2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸シクロペンチルメチル (0.46 g ; 1.44 mmol) を無水 DMF (5 ml) に溶解した。0 で、水素化ナトリウム (50% ; 0.07 g ; 1.44 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、再び 0 に冷却した。次いで、(5 - プロモメチルピリジン - 2 - イル) カルバミド酸 tert - ブチル (0.41 g ; 1.44 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。氷で冷却している間、混合物を H_2O でクエンチし、EA で 2 回抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、カートリッジ (50 g のシリカゲル) を通して精製し、2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸シクロペンチルメチル (0.31 g) を得た。

R_t (方法 C) = 1.47 分、MS (ES+) = 527 [M + H]⁺。

【0107】

実施例 7 d

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イ

ミダゾール - 4 - イル) - マロン酸シクロペンチルメチル (0.30 g; 0.57 mmol) を無水のエタノール (5 ml) に溶解した。0 でエタノール性の HCl を加えた。反応溶液を 10 で 48 時間放置した。次いで、減圧下で濃縮し、残留物を 2 N の HCl に取り込んだ。電子レンジ (3 × 4 分; 180) で加熱した。これを EA で洗浄し、水溶液相を 1 N の NaOH で中和し、次いで、凍結乾燥した。残留物をメタノールに取り込み、カートリッジ (C18) を通して 2 回濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸 (0.10 g) を得た。

R_t (方法 C) = 0.64 分、MS (ES+) = 301 [M + H]⁺。

¹H - NMR (d⁶ - DMSO) : 1.60 (m, 2H); 1.73 (m, 4H); 2.18 (m, 2H); 2.87 (ddd, 1H); 3.58 (t, 1H); 3.78 (qt, 2H); 4.45 (t, 1H); 5.52 (s, 2H); 6.29 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.11 (dd; 1H); 7.55 (s, 1H); 7.65 (s, 1H)。

【0108】

実施例 8

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

実施例 8 a

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸エチル

無水の THF (1 ml) 中、実施例 1 g からの化合物 (60.1 mg、0.23 mmol)、4 - ブロモ - 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン (68.9 mg、0.23 mmol)、トリエチルアミン (97 μl、0.69 mmol) の溶液を電子レンジで 180、2 時間処理した。反応溶液を、EA / 水 (1 : 1) (2 ml) で混合し、そして、EA 相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、溶媒を除去し、RP シリカゲルを用い、移動相として CH₃CN / 水 / 0.1% TFA を用いたクロマトグラフィーで残留物を精製し、標題の化合物 (33 mg) をビス (トリフルオロ酢酸塩) として得た。

R_t (方法 A) = 1.18 分、MS (ES+) = 478 [M + H]⁺。

【0109】

実施例 8 b

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸・二塩酸塩

水 (0.5 ml) 中、実施例 2 a からの化合物 (17.7 mg、0.03 mmol) 及び 37% 強度塩酸 (0.5 ml) の溶液を電子レンジで 180、5 分間処理した。減圧下で、蒸発乾固し、残留物を少量の水に溶解し、溶液を凍結乾燥した。これにより、標題の化合物 (11.0 mg) を非晶性固体として得た。

R_t (方法 A) = 0.18 分、MS (ES+) = 316 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 1.27 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (m, 2H)。

【0110】

実施例 9

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

実施例 9 a

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピオン酸エチル

無水の DMF (1 ml) 中、実施例 (1 g) からの化合物 (60.1 mg、0.23 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (50%) (11 mg、0.23 mmol) と混合し

10

20

30

40

50

、室温で1時間撹拌した。その後、(+/-)-3-ブロモ-1-フェニル-2-ピロリジノン(55.5 mg、0.23 mmol)を加えた。混合物を室温で45分間撹拌した。反応溶液を水(1 ml)と混合し、EAで数回抽出した。集めたEAの抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、移動相としてCH₂Cl₂/メタノール(35分間で、92/8から85/15)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物(52.2 mg)を得た。

Rt(方法A) = 0.93分、MS(ES+) = 420 [M+H]⁺。

【0111】

実施例9b

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-[1-(2-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]プロピオン酸・二塩酸塩

10

水(0.5 ml)中、実施例9aから化合物(23.1 mg、0.06 mmol)の溶液、及び37%強度塩酸(0.5 ml)を電子レンジで、180℃で、3分間処理した。反応溶液をエタノールに取り込み、減圧下で数回濃縮した。水に取り込んだ残留物の凍結乾燥により、所望の化合物(19.0 mg)を非晶性固体として得た。

Rt(方法A) = 0.73分、MS(ES+) = 392 [M+H]⁺。

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.74(m, 1H), 3.00(dd, 1H), 3.12(dd, 1H), 4.91(m, 1H), 4.02(m, 3H), 5.48(dd, 1H), 6.85(d, 1H), 7.20(t, 1H), 7.38(m, 2H), 7.70(m, 5H), 7.95(広幅, 2H)。

20

【0112】

実施例10

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-{1-[(ベンズヒドリルカルバモイル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-プロピオン酸

実施例10a

N-ベンズヒドリル-2-プロモアセトアミド

無水のDMF(40 ml)中、プロモアセチルブロミド(2.91 g、14.39 mmol)の溶液を0℃に冷却し、その後、トリエチルアミン(2.1 ml、14.39 mmol)とベンズヒドリルアミン(2.64 g、14.39 mmol)を加えた。反応溶液を減圧下で蒸発乾固し、得られた残留物を、移動相としてEAを用いて、シリカゲルで精製した。生成物の画分から結晶化させた生成物を吸引濾過し、少量の冷ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥し、標題の化合物(0.85 g)を得た。

30

MS(ES+) = 305 [M+H]⁺。

【0113】

実施例10b

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-{1-[(ベンズヒドリルカルバモイル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}プロピオン酸エチル

無水のDMF(1 ml)中、実施例1gからの化合物(60.1 mg、0.23 mmol)の溶液を、水素化ナトリウム(50%)(11 mg、0.23 mmol)と混合し、室温で1時間撹拌した。次いで、実施例10aからの化合物(70.3 mg、0.23 mmol)を加えて、混合物を室温で1時間撹拌した。反応溶液に水(1 ml)を混合し、EAで数回抽出した。集めたEAの抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。移動相として、CH₂Cl₂/メタノール(9/1)を用いた、シリカゲルでのクロマトグラフィーで、残留物を精製し、標題の化合物(71.4 mg)を得た。

40

Rt(方法A) = 1.24分、MS(ES+) = 484 [M+H]⁺。

【0114】

実施例10c

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-{1-[(ベンズヒドリルカルバモイル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-プロピオン酸・ビストリフルオロ酢酸塩

THF(1 ml)中、実施例10bからの化合物(14 mg、0.03 mmol)の溶

50

液に、1 Nの水酸化リチウム(147 μ l)を混合し、室温で30分間撹拌した。更に1 Nの水酸化リチウム(100 μ l)を加えた後、終夜室温で撹拌した。溶液のpHを、1 Nの塩酸を加えて中性に調節し、この溶液を減圧下で蒸発乾固した。移動相として(0.1% TFA)/CH₃CN(5/100)を用いた分取型HPLCで残留物を精製し、所望の化合物(16 mg)を得た。

R_t(方法A) = 1.13分、MS(ES+) = 456 [M+H]⁺。

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): = 2.98(dd, 1H), 3.14(dd, 1H), 4.08(dd, 1H), 5.00(s, 2H), 6.08(d, 1H), 6.87(d, 1H), 7.27(m, 6H), 7.35(m, 4H), 7.50(広幅s, 1H), 7.72(m, 2H), 7.95(広幅, 2H), 9.38(d, 1H)。

10

実施例10cからの化合物の2つのエナンチオマーをキラル相分取型クロマトグラフィー; 相: キラルパックADH40; カラム寸法: 250 x 4 mm; 移動相: ヘプタン/エタノール/メタノール(1/1/1)プラス0.1%酢酸アンモニウム(無勾配); 流速: 1 ml/分; 温度: 30 °C; で分離した。

エナンチオマー1: R_t = 3.42分、エナンチオマー2: R_t = 12.35分。

【0115】

実施例11

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-{1-[(ベンズヒドリルカルバモイル)メチル]-1H-イミダゾール-4-イル}-プロピオン酸イソプロピル

イソプロパノール(5 ml)中、実施例10cからの化合物(50 mg、87.8 μ mol)の溶液に、HClで飽和させたエーテル(3 ml)の溶液を加え、室温で12時間撹拌した。溶液を濃縮乾燥し、得られた残留物を高真空下で乾燥した。標題の化合物(39 mg)を二塩酸塩として、非晶性固体の形態で得た。

20

R_t(方法A) = 1.31分、MS(ES+) = 498 [M+H]⁺。

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): = 1.15(d, 6H), 3.13(m, 2H), 4.25(dd, 1H), 4.92(dt, 1H), 5.10(s, 2H), 6.15(d, 1H), 6.94(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.33(m, 8H), 7.53(s, 1H), 7.75(m, 2H), 8.05(広幅, 1H), 9.50(d, 1H)。

【0116】

30

実施例12

3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-{1-[4-(3-フェニルウレイド)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル}プロピオン酸

実施例12a

(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)酢酸メチル

DMF(5 ml)中、実施例1cからの化合物(2.78 g、19.80 mmol)、トリフェニルメチルクロリド(5.52 g、19.80 mmol)及びトリエチルアミン(2.00 g、19.80 mmol)の溶液を室温で終夜撹拌し、次いで、水(200 ml)中に注ぎ、室温で1時間撹拌した。析出した沈殿物を吸引濾過した。濾液をEAで3回抽出した。集めた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。この沈殿物から得られた黄色の油状物質を集め、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物(4.2 g)を得た。

40

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): = 3.62(s, 2H), 3.69(s, 3H), 6.78(s, 1H), 7.10-7.18(m, 6H), 7.30-7.36(m, 9H), 7.38(s, 1H)。

【0117】

実施例12b

2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)マロン酸ジメチル

実施例12aからの化合物(3.50 g、9.15 mmol)を無水のTHF(50 ml)に溶解し、0 °Cに冷却した。THF中、20%強度のリチウムビス(トリメチルシリル

50

アミド溶液 (1.67 g、9.96 mmol) を、この溶液に攪拌しつつ滴下しながら加えた。得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌し、シアノギ酸メチル (0.86 g、10.07 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、更に 2 時間攪拌し、NH₄Cl 飽和水溶液 (400 ml) 中に注ぎ、そして、EA で 2 回抽出した。集めた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (1.92 g) を得た。得られた混合した画分を再度クロマトグラフィーで精製し、更に所望の化合物 (40 mg) を得た。

R_t (方法 C) = 2.17 分、MS (ES+) = 498 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 3.76 (s, 6H), 4.78 (s, 1H), 6.98 (s, 1H) 7.10 - 7.18 (m, 6H), 7.28 - 7.33 (m, 9H), 7.38 (s, 1H)。

10

【0118】

実施例 12c

2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - マロン酸ジメチル

水素化ナトリウム (0.12 g、5.12 mmol、50%) を、無水 DMF (40 ml) 中、実施例 12b からの化合物 (2.25 g、5.11 mmol) の溶液に 0 で加え、この温度で 5 分間攪拌した。混合物を室温に戻し、そして、1 時間攪拌し、再度、0 に冷却し、実施例 1b からの化合物 (1.47 g、5.11 mmol) を一度に加えた。この温度で、30 分間攪拌を継続し、氷で冷却しつつ水 (50 ml) を加え、混合物を CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。集めた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (3.15 g) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 1.53 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 6H), 7.28 - 7.37 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 2H)。

【0119】

実施例 12d

2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - マロン酸ジメチル

30

トリエチルシラン (0.20 g、1.70 mmol、272 μl) 及びトリフルオロ酢酸 (1.76 g、15.46 mmol、1.19 ml) を、CH₂Cl₂ (15 ml) 中、実施例 12c からの化合物 (1.00 g、1.55 mmol) の溶液に、氷で冷却しつつ加え、攪拌した。そして、攪拌を 0 で継続した。5 時間後、氷で冷却しつつ、水 (10 ml) を加え、pH を 2 N の NaOH で 9 に調節した。得られた沈殿物を吸引濾過し、約 20 ml の CH₂Cl₂ 中で粉碎し、吸引濾過し、乾燥した。所望の化合物 (0.55 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): = 1.49 (s, 9H), 3.58 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 3H)。

40

【0120】

実施例 12e

2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - [1 - (4 - ニトロフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] マロン酸ジメチル

DMF (10 ml) 中、実施例 12d からの化合物 (404 mg、1.00 mmol) の溶液を 0 に冷却し、攪拌しつつ、水素化ナトリウム (80 mg、2.00 mmol、60%) を分割して加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、4 - フルオロニトロベンゼン (423 mg、3 mmol) を加え、室温で転換が完了するまで攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を混合物に加えて、EA で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、

50

濃縮した。得られた残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (394 mg) を得た。

R_t (方法 B) = 1.30 分、MS (ES+) = 526 [M + H]⁺。

【0121】

実施例 12 f

2 - [1 - (4 - アミノフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) マロン酸ジメチル

塩化スズ (II) ・二水和物 (824 mg、3.66 mmol) を、DMF (10 ml) 中、実施例 12 e からの化合物 (384 mg、0.73 mmol) の溶液に加えて、終夜室温で撹拌した。溶媒を蒸発乾固し、残留物を、EA と NaHCO₃ 飽和水溶液間で分配した。水相を 2 回 EA で抽出した。集めた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。所望の化合物 (103 mg) を得た。

R_t (方法 B) = 0.93 分、MS (ES+) = 496 [M + H]⁺。

【0122】

実施例 12 g

2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - {1 - [4 - (3 - フェニルウレイド) - フェニル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} マロン酸ジメチル

実施例 12 f からの化合物 (50 mg、0.10 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶解した。得られた溶液を 0℃ に冷却し、そして、フェニルイソシアネート (14 mg、0.12 mmol、13.2 μl) 及びトリエチルアミン (20 mg、0.20 mmol、28 μl) を加えた。混合物を室温まで温め、スパチュラのチップ量の 4 - ジメチルアミノピリジンを加えた。反応混合物を終夜放置し、その後蒸発させた。残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (47 mg) を得た。

R_t (方法 B) = 1.28 分、MS (ES+) = 615 [M + H]⁺。

【0123】

実施例 12 h

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [4 - (3 - フェニルウレイド) フェニル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロパン酸

実施例 12 g からの化合物 (47 mg、75 μmol) を、50% の濃塩酸 (4 ml) 中、100℃ まで加熱した。1.5 時間後、混合物を水で希釈し、反応混合物を凍結乾燥した。分取型 HPLC で残留物を精製し、標題の化合物 (19 mg) をビス (トリフルオロ酢酸塩) として得た。

R_t (方法 B) = 0.85 分、MS (ES+) = 443 [M + H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ = 3.07 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.00 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.90 (s, 2H, 広幅), 8.82 (s, 1H, 広幅), 8.98 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

【0124】

実施例 13

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

実施例 13 a

1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2,2 - ジフェニルエタノン

2 - ピペリジン - 4 - イルエタノール (1.12 g、8.65 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF、10 ml) に加えた。次いで、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt、1.46 g、9.51 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (EDC・HCl、1.83 g、9.51 mmol) 及びジフェ

ニル酢酸 (2.02 g, 9.51 mmol) をこの順番に加えた。N,N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 1.67 ml; 9.51 mmol) を反応混合物に加え、室温で16時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残留物をEA中に取り込み、有機溶液を、NaHCO₃飽和水溶液、2NのHCl、そしてNaCl飽和水溶液で、連続して洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。この様にして得られた1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジフェニルエタノン (2.39 g; 8.11 mmol) を、更に精製することなく、次の反応に使用した。

R_f (方法B) = 1.33分、MS (ES+) = 324 [M + H]⁺。

【0125】

10

実施例 13b

1 - [4 - (2 - ブロモエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジフェニルエタノン
1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジフェニルエタノン (2.39 g; 8.11 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解させた。室温で、三臭化リン (1.6 ml; 8.92 mmol) を徐々に滴下しながら加えた。反応混合物を4時間還流した。冷却後、NaHCO₃飽和水溶液、2NのHCl及びNaCl飽和水溶液で、続けて洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をカートリッジ (シリカゲル) で精製し、1 - [4 - (2 - ブロモエチル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジフェニルエタノン (0.75 g; 2.13 mmol) を得た。

20

R_f (方法B) = 1.79分、MS (ES+) = 386 [M + H]⁺。

【0126】

実施例 13c

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル
3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (100 mg; 0.38 mmol) を無水のDMF (2 ml) 中に溶解した。水素化ナトリウム (50%; 19 mg; 0.38 mmol) を加えて、反応混合物を室温で1時間撹拌した。無水のDMF (1 ml) 中に溶解した1 - [4 - (2 - ブロモエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 2 - ジフェニルエタノン (148 mg; 0.38 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を1NのHClに取り込み、ジクロロメタン (CH₂Cl₂, ×2) で洗浄した。水相を1NのNaOHで塩基性にし、CH₂Cl₂ (×3) で抽出した。集めた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (71 mg; 0.12 mmol) を得た。

30

R_f (方法B) = 0.98分、MS (ES+) = 566 [M + H]⁺。

【0127】

実施例 13d

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸
3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸エチル (71 mg; 0.12 mmol) を無水のエタノール (600 µl) に溶解した。1NのNaOH (128 µl; 0.12 mmol) をそれに加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。1NのHCl (128 µl; 0.12 mmol) で中和し、減圧下で濃縮した。それをメタノールに取り込み、C₁₈カラムを通して濾過した。メタノールを除去し、アセトニトリルを加えて、2回デカンテーションし、残留物をジエチルエーテル中で粉砕した。沈殿物を濾過し、高真空下、40 °Cで乾燥した。3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル]

40

50

- 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸 (5 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を無色の固体として得た。

R_t (方法 C) = 1 . 2 0 分、MS (ES +) = 5 3 8 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , d ⁶ - DMSO) : 0 . 9 0 (m , 1 H) ; 1 . 0 2 - 1 . 5 1 (m , 5 H) ; 1 . 6 1 (m , 2 H) ; 2 . 6 7 (m , 2 H) ; 2 . 9 4 (m , 1 H) ; 3 . 1 1 (m , 1 H) ; 3 . 1 8 - 3 . 5 6 (m , 3 H) , 3 . 6 5 (m , 1 H) ; 3 . 9 0 (m , 1 H) ; 4 . 0 9 (t ; 1 H) ; 5 . 5 4 (m ; 2 H) ; 6 . 2 9 (d , 1 H) ; 6 . 8 9 (s , 1 H) ; 7 . 2 3 (m , 1 2 H) ; 7 . 6 5 (m , 1 H) 。

【 0 1 2 8 】

実施例 1 4

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [2 - (1 - ベンゾイルペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸

標題の化合物 (5 4 m g ; 0 . 1 2 m m o l) を実施例 1 3 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 0 . 8 8 分、MS (ES +) = 4 4 8 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , d ⁶ - DMSO) : 1 . 1 0 (m , 2 H) ; 1 . 4 1 (m , 1 H) ; 1 . 6 0 (m , 3 H) ; 1 . 7 2 (m , 1 H) ; 2 . 7 1 (m , 2 H) ; 2 . 9 5 (m , 2 H) ; 3 . 4 8 (m , 3 H) ; 3 . 9 2 (t , 2 H) ; 4 . 4 5 (m , 1 H) ; 5 . 5 7 (s ; 2 H) ; 6 . 2 8 (d , 1 H) ; 6 . 9 0 (s , 1 H) ; 7 . 1 1 (d , 1 H) ; 7 . 3 2 (m , 2 H) ; 7 . 4 3 (m , 3 H) ; 7 . 4 9 (s , 1 H) ; 7 . 6 1 (s , 1 H) 。

【 0 1 2 9 】

実施例 1 5

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物 (4 1 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を実施例 1 3 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 0 . 8 1 分、MS (ES +) = 4 3 4 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , d ⁶ - DMSO) : 1 . 1 2 (m , 2 H) ; 1 . 3 9 (m , 1 H) ; 1 . 6 1 (m , 1 H) ; 1 . 9 2 (m , 1 H) ; 2 . 8 0 (m , 4 H) ; 3 . 4 8 (m , 5 H) ; 4 . 2 0 (m , 1 H) ; 5 . 6 0 (s ; 2 H) ; 6 . 2 8 (d , 1 H) ; 6 . 9 0 (m , 1 H) ; 7 . 1 0 (d , 1 H) ; 7 . 3 5 (m , 6 H) ; 7 . 6 1 (s , 1 H) 。

【 0 1 3 0 】

実施例 1 6

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - { 2 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) ピペリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

標題の化合物 (1 5 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を実施例 1 3 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 1 . 0 4 分、MS (ES +) = 4 7 6 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , d ⁶ - DMSO) : 1 . 1 5 (m , 3 H) ; 1 . 5 5 (m , 3 H) ; 1 . 7 5 (m , 1 H) ; 2 . 5 9 (m , 2 H) ; 2 . 7 7 (m , 2 H) ; 2 . 9 2 (m , 2 H) ; 3 . 4 0 (m , 4 H) ; 3 . 6 5 (m , 1 H) ; 3 . 8 9 (t , 2 H) , 4 . 1 5 (m , 1 H) ; 5 . 5 5 (s , 2 H) ; 6 . 2 8 (d , 1 H) ; 6 . 8 9 (m , 1 H) ; 7 . 1 3 (m , 2 H) ; 7 . 2 2 (m , 4 H) ; 7 . 4 5 (s , 1 H) ; 7 . 6 3 (m , 1 H) 。

【 0 1 3 1 】

実施例 1 7

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ジフェニルアセチルピペリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - プロピオン酸

標題の化合物 (1 9 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を実施例 1 3 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 1 . 1 3 分、MS (ES +) = 5 2 4 [M + H] ⁺。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , d ⁶ - DMSO) : 0 . 8 5 - 1 . 7 5 (m , 5 H) ; 2 .

5.5 - 3.07 (m, 4H); 3.07 - 3.83 (m, 6H); 4.09 (m, 1H); 5.62 (m, 2H); 6.29 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 7.23 (m, 1.2H); 7.65 (m, 1H)。

【0132】

実施例 18

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - {2 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) ピペリジン - 4 - イル] エチル} - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

標題の化合物 (81 mg、0.17 mmol) を実施例 13 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 1.00 分、MS (ES+) = 476 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0.92 (m, 2H); 1.32 (m, 1H); 1.55 (m, 4H); 2.55 (m, 2H); 2.85 (m, 4H); 3.40 (m, 4H); 3.79 (m, 1H); 3.88 (t, 2H), 4.33 (d, 1H); 5.65 (s, 2H); 6.29 (d, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.13 (m, 2H); 7.22 (m, 4H); 7.45 (s, 1H); 7.63 (m, 1H)。

【0133】

実施例 19

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - フェニルアセチルピペリジン - 3 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

標題の化合物 (28 mg、0.06 mmol) を実施例 13 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 0.93 分、MS (ES+) = 462 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0.90 (m, 2H); 1.35 (m, 1H); 1.58 (m, 4H); 2.80 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.69 (s, 1H); 3.85 (t, 2H), 4.33 (d, 1H); 5.60 (s, 2H); 6.29 (d, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.19 (m, 3H); 7.27 (m, 2H); 7.48 (s, 1H); 7.61 (m, 1H)。

【0134】

実施例 20

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [2 - (1 - フェニルアセチルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

標題の化合物 (41 mg; 0.08 mmol) を実施例 13 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 0.91 分、MS (ES+) = 462 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0.92 (m, 2H); 1.25 (m, 1H); 1.58 (m, 4H); 2.65 - 4.20 (m, 1.2H); 5.65 (m, 2H); 6.29 (m, 1H); 6.90 (m, H); 7.20 (6H); 7.60 (m, 2H)。

【0135】

実施例 21

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [1 - (4' - メチルビフェニル - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルメチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

標題の化合物 (33 mg; 0.06 mmol) を実施例 13 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 1.21 分、MS (ES+) = 524 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 1.12 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.80 - 3.60 (m, 6H); 3.71 (t, 1H); 3.85 (d, 2H); 4.45 (m, 1H); 6.49 (d, 1H); 6.60 (m, 2H); 6.87 (s, 1H); 7.29 (m, 4H); 7.58 (m, 4H); 7.65 (m, 1H); 7.72 (m, 2H)。

【0136】

実施例 22

10

20

30

40

50

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物 (46 mg ; 0.10 mmol) を実施例 13 と類似の方法で合成した。

R_t (方法 C) = 0.81 分、MS (ES⁺) = 434 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz , d⁶ - DMSO) : 1.10 (m , 2 H) ; 1.45 (m , 2 H) ; 1.95 (m , 1 H) ; 2.80 - 3.10 (m , 4 H) ; 3.50 (m , 2 H) ; 3.62 (t , 1 H) ; 3.82 (d , 2 H) ; 4.48 (m , 1 H) ; 6.03 (m , 2 H) ; 6.48 (d , 1 H) ; 6.90 (d , 1 H) ; 7.19 (d , 1 H) ; 7.35 (m , 2 H) ; 7.42 (m , 3 H) ; 7.55 (s , 1 H) ; 7.61 (s , 1 H) 。

【 0137 】

10

実施例 23

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ベンズヒドリル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

水素化ナトリウム (11 mg , 0.23 mmol , 50%) を、DMF (0.5 ml) 中 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (実施例 1 g) (50 mg , 0.19 mmol) の溶液に室温で加え、1 時間撹拌した。次いで、プロモジフェニルメタン (48 mg , 0.19 mmol) を加えた。混合物を室温で 3.5 時間撹拌した。その後、60 で 2 時間加熱し、冷却後水 (1 ml) を加えた。混合物を EA で抽出し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ベンズヒドリル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチルを得た。この様にして得られた生成物を、50% 濃塩酸 (0.4 ml) に取り込み、180 で 3 分間電子レンジで処理した。反応混合物を冷却後、凍結乾燥し、標題の化合物 (5 mg) を二塩酸塩として得た。

20

R_t (方法 A) = 1.04 分、MS (ES⁺) = 399 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz , d⁶ - DMSO) : 3.05 (dd , 1 H) ; 3.11 (dd , 1 H) ; 3.70 (m , 1 H) ; 4.12 (m , 1 H) ; 6.38 (dd , 1 H) ; 7.02 (s , 1 H) , 7.12 (dd , 1 H) , 7.23 - 7.51 (m , 6 H) , 7.67 (d , 1 H) , 7.72 (m , 1 H) ; 8.02 (s , br , 2 H) , 9.03 (s , 1 H) 。

30

【 0138 】

実施例 24

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - [1,2,4] トリアゾール - 1 - イルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

水素化ナトリウム (11 mg , 0.23 mmol , 50%) を、DMF (0.5 ml) 中 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (実施例 1 g) (60 mg , 0.1023 mmol) に室温で加え、1 時間撹拌した。その後、1 - [4 - (プロモメチル) フェニル] - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (55 mg , 0.23 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。この後、水 (1 ml) を加え、混合物を EA で抽出し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - [1,2,4] トリアゾール - 1 - イルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチルを得た。この様にして得られた生成物を 50% の濃塩酸 (0.4 ml) に取り込み、電子レンジで、180 で 3 分間処理した。反応混合物を冷却した後凍結乾燥し、標題の化合物 (5 mg) を二塩酸塩として得た。

40

R_t (方法 A) = 0.16 分、MS (ES⁺) = 390 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz , d⁶ - DMSO) : 3.03 (dd , 1 H) ; 3.21 (dd , 1 H) ; 4.21 (m , 1 H) ; 5.45 (s , 2 H) ; 6.91 (d , 1 H) ; 7.50 (d , 2 H) ; 7.60 (s , 1 H) ; 7.70 - 7.78 (m , 2 H) ; 7.86 (d , 1 H) ; 7.95 (d , 2 H) ; 8.08 (s , br , 2 H) ; 8.26 (s , 1 H) ; 9.

50

2.8 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)。

【0139】

実施例 25

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物を実施例 24 と類似の方法で製造した。

R_t (方法 A) = 1.04 分、MS (ES+) = 407 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : 2.98 (dd, 1H) ; 3.12 (dd, 1H) ; 4.02 (m, 1H) ; 5.33 (s, 2H) ; 6.84 (d, 1H) ; 7.30 (dd, 1H) ; 7.35 - 7.46 (m, 4H) ; 7.68 (m, 2H) ; 7.93 (s, br, 2H) , 8.75 (s, br, 1H)。

10

【0140】

実施例 26

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (1,1 - ジオキソ - 1H - 1,6 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物を実施例 24 と類似の方法で製造した。

R_t (方法 A) = 0.88 分、MS (ES+) = 411 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : 2.10 (s, 2H) ; 3.06 (dd, 1H) ; 3.18 (dd, 1H) ; 3.99 (m, 1H) ; 7.40 (d, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.70 - 7.82 (m, 5H) ; 7.98 (s, br, 2H) ; 7.99 (s, 1H) ; 8.46 (s, 1H)。

20

【0141】

実施例 27

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物を実施例 24 と類似の方法で製造し、分取型 HPLC で精製後、ビストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_t (方法 A) = 0.98 分、MS (ES+) = 413 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : 2.98 (dd, 1H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 4.06 (m, 1H) ; 5.61 (s, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.42 - 7.53 (m, 2H) ; 7.63 (d, 1H) ; 7.70 (s, 1H) ; 7.84 - 7.98 (m, 3H) ; 8.02 (s, 1H) ; 8.09 (d, 1H) ; 8.92 (s, br, 1H)。

30

【0142】

実施例 28

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ)ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

標題の化合物を実施例 24 と類似の方法で製造し、分取型 HPLC で精製後、ビストリフルオロ酢酸塩として得た。

40

R_t (方法 A) = 1.09 分、MS (ES+) = 433 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : 2.98 (dd, 1H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 4.08 (m, 1H) ; 5.30 (s, 2H) ; 6.81 (d, 1H) ; 6.95 (dd, 2H) ; 7.07 (m, 3H) ; 7.23 (dd, 2H) ; 7.40 (dd, 1H) ; 7.44 (m, 1H) ; 7.69 (m, 2H) ; 7.93 (s, br, 2H) ; 8.87 (s, br, 1H)。

【0143】

実施例 29

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (2 - フェノキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

50

標題の化合物を実施例 2 4 と類似の方法で製造し、分取型 H P L C で精製後、ピストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_t (方法 A) = 1.05 分、MS (ES+) = 415 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) : 2.97 (dd, 1H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 4.03 (m, 1H) ; 5.37 (s, 2H) ; 6.82 (m, 2H) ; 6.90 (d, 2H) ; 7.17 (m, 2H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.32 - 7.43 (m, 4H) ; 7.69 (m, 2H) ; 7.92 (s, br, 2H) ; 8.82 (s, br, 1H))。

【0144】

実施例 3 0

10

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

標題の化合物を実施例 2 4 と類似の方法で製造し、分取型 H P L C で精製後、ピストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_t (方法 A) = 1.08 分、MS (ES+) = 415 [M+H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) : 2.99 (dd, 1H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 4.07 (m, 1H) ; 5.28 (s, 2H) ; 6.84 (d, 1H) ; 7.01 (m, 3H) ; 7.17 (dd, 1H) ; 7.32 (d, 2H) ; 7.40 (m, 3H) ; 7.48 (m, 1H) ; 7.68 (m, 2H) ; 7.90 (s, br, 2H) ; 8.88 (s, br, 1H))。

20

【0145】

実施例 3 1

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - プロパ - 2 - イニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

実施例 3 1 a

2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1 - プロパ - 2 - イニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸ジメチル

炭酸セシウム (322 mg、0.99 mmol) 及びプロパルギルプロミド (20 µl、0.27 mmol、トルエン中、80% 純度) を、DMF (2 ml) 中 2 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) マロン酸ジメチル (実施例 1 2 d) (100 mg、0.25 mmol) の溶液に連続して加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、水に注ぎ入れ、EA で抽出した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (27 mg) を得た。

30

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.49 (s, 9H) ; 1.52 (d, 1H) ; 2.52 (m, 1H) ; 3.60 (s, 2H) ; 4.67 (d, 2H) ; 6.98 (d, 1H) ; 7.12 (s, 1H) ; 7.21 (s, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.68 (d, 1H))。

【0146】

実施例 3 1 b

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - プロパ - 2 - イニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

40

50% の濃塩酸 (1.4 ml) 中、実施例 3 1 a からの化合物 (40 mg、0.09 mmol) の溶液を、95 ° で 9 時間加熱した。冷却後凍結乾燥し、標題の化合物 (21 mg) を二塩酸塩として得た。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) : 3.11 (dd, 1H) ; 3.20 (dd, 1H) ; 3.78 (s, 1H) ; 4.21 (t, 1H) ; 5.12 (d, 2H) ; 6.92 (d, 1H) ; 7.54 (s, 1H) ; 7.75 (m, 2H) ; 8.04 (s, br, 2H) ; 9.03 (s, 1H))。

【0147】

実施例 3 2

50

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ブタ - 2 - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

実施例 3 2 a

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ブタ - 2 - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル

水素化ナトリウム (11 mg、0.23 mmol、50%) を DMF (0.5 ml) 中 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ブタ - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (実施例 1 g) (60 mg、0.23 mmol) の溶液に室温で加え、1 時間撹拌した。次いで、1 - ブロモ - 2 - プチン (31 mg、37 μ l、0.23 mmol) を加えて、混合物を、室温で 1 時間撹拌した。水 (1 ml) を加えて、混合物を EA で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィーで残留物を精製し、標題の化合物 (28 mg) を得た。

R_t (方法 A) = 0.69 分、MS (ES+) = 313 [M + H]⁺。

【0148】

実施例 3 2 b

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - ブタ - 2 - イニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸

THF (2 ml) 中、実施例 3 2 a からの化合物 (25 mg、0.08 mmol) の溶液に、1 N の NaOH (88 μ l) を混合し、室温で 4 時間撹拌した。そして、再び終夜撹拌した後、NaOH (40 μ l) を加えた。更に 24 時間撹拌した後、反応混合物を 2 N の HCl で中和し、凍結乾燥した。分取型 HPLC で、標題の化合物 (5 mg) をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_t (方法 A) = 0.23 分、MS (ES+) = 285 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : δ = 1.88 (s, 3H) ; 3.12 (m, 2H) ; 4.18 (m, 1H) ; 5.02 (s, 2H) ; 6.93 (d, 1H) ; 7.56 (s, 1H) ; 7.78 (m, 2H) ; 8.04 (s, br, 2H) ; 8.97 (s, br, 1H)。

【0149】

以下の化合物を実施例 1 と類似の方法で製造した。

実施例 3 3

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (4,4 - ジメチルシクロヘキシル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸・二塩酸塩

R_t (方法 C) = 0.93 分、MS (ES+) = 343 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : δ = 0.93 (s, 3H) ; 1.00 (s, 3H) ; 1.33 (m, 2H) ; 1.48 (m, 2H) ; 1.85 (m, 4H) ; 3.04 (dd, 1H) ; 3.20 (dd, 1H) ; 4.11 (t, 1H) ; 4.16 (m, 1H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.73 (d, 2H) ; 7.81 (s, 1H) ; 8.02 (s, 2H, br) ; 9.14 (s, 1H)。

【0150】

以下の化合物を実施例 10 と類似の方法で製造した。

実施例 3 4 ~ 3 6

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [(ベンズヒドリルメチルカルバモイル)メチル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸・ピストリフルオロ酢酸塩 ; R_t (方法 C) = 1.18 分、MS (ES+) = 470 [M + H]⁺、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - ({[(4 - クロロフェニル)フェニルメチル]カルバモイル}メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸・ピストリフルオロ酢酸塩 ; R_t (方法 C) = 1.22 分、MS (ES+) = 490 [M + H]⁺、及び、

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - ({[ビス - (4 - メトキシフェニル)メチル]カルバモイル}メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸・

ピストリフルオロ酢酸塩； R_t （方法B）＝0.92分、 $MS(E S +) = 516 [M + H]^+$ 。

【0151】

実施例37

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - プロピルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸

実施例37a

3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル

THF (100 ml) 中、(1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (実施例1d) (1.00 g、3.39 mmol) の溶液を - 78 に冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (3.74 ml、3.74 mmol、THF 中 1 M) を3分間かけて、3回に分けて加えた。混合物をこの温度で5分間攪拌し、次いで、(5 - プロモメチルピリジン - 2 - イル) カルバミド酸 tert - ブチル (実施例1b) (0.65 g、2.26 mmol) を1度に加えた。混合物を - 78 で1時間攪拌し、次いで、室温に戻した。この混合物をEA及びNaHCO₃飽和水溶液の混合物に注いだ。振盪した後、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾燥した。残留物をEA/ヘプタンから再結晶した。生成した結晶を吸引濾別し、少量のEAとヘプタンで洗浄し、乾燥した。標題の化合物 (0.66 g) を得た。

R_t (方法B) = 1.30分、 $MS(E S +) = 501 [M + H]^+$ 。

【0152】

実施例37b

3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸メチル

1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (0.80 g、5.24 mmol) を、メタノール (25 ml) 中、3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) - 2 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (実施例37a) (0.65 g、1.29 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、移動相としてCH₂Cl₂及び10%強度のアンモニア/メタノールの混合物を用いたシリカゲルで精製した。

二回目のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで、標題の化合物 (341 mg) を得た。

R_t (方法B) = 0.78分、 $MS(E S +) = 347 [M + H]^+$ 。

¹H - NMR (400 MHz, d⁶ - DMSO) : = 1.46 (s, 9H), 3.08 (m, 2H); 3.52 (s, 3H); 3.87 (t, 1H); 6.92 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.98 (s, 1H)。

【0153】

実施例37c

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - プロピルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸

実施例12eから12gと類似の方法で、実施例37bからの化合物を反応させ、次いで、保護基をCH₂Cl₂/TFA (1/1) 中で、文献に記載の慣例的な方法で脱離し、標題の化合物を得た。置換は、実施例10cと同様に行った。分取型HPLCで、標題の化合物 (8 mg) をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_t (方法B) = 0.73分、 $MS(E S +) = 409 [M + H]^+$ 。

¹H - NMR (400 MHz, d⁶ - DMSO) : = 0.88 (t, 3H); 1.45 (dt, 2H); 3.07 (m, 3H); 3.18 (m, 1H); 3.97 (t, 1H); 6.28 (t, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.51 (m, 4H); 7.21 (d, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.86 (s, 2H, br); 8.19 (s, 1H)。

【0154】

10

20

30

40

50

実施例 38

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [4 - トルエン - 4 - スルホニルアミノ]フェニル} - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

実施例 38 a

3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [ビス(4 - (トルエン - 4 - スルホニル)アミノ)フェニル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸メチル

2 - [1 - (4 - アミノフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) プロピオン酸メチル (115 mg、0.26 mmol) の溶液 (実施例 37 b から得られた) を、 CH_3CN (20 ml) 中に溶解した。溶液を 0 ° に冷却し、p - トルスルホニルクロリド (p-tolusulfonyl chloride) (60 mg、0.32 mmol)、トリエチルアミン (73 μl 、53 mg、0.53 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.3 mg、2.6 μmol) を加えた。この混合物を室温まで温め、終夜放置した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (112 mg) を得た。

R_f (方法 B) = 1.45 分、MS (ES+) = 746 [M + H]⁺。

【0155】

実施例 38 b

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ)フェニル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

THF (1 ml) 中、実施例 38 a からの化合物 (109 mg、0.146 mmol) の溶液に、1N の LiOH の水溶液 (190 μl 、0.190 mmol) を混合した。混合物を 40 ° まで温め、この温度で 2 日間攪拌した。60 ° で数時間加熱後、溶液を室温に冷却し、1N の HCl で中和し、そして、THF を減圧下で除去した。得られた水溶液を分取型 HPLC で精製し、純粋な 3 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ)フェニル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸を得た。化合物を TFA (1 ml) 中に溶解し、室温で攪拌した。30 分後、TFA を減圧下で蒸発し、残留物を水に溶解し、そして、凍結乾燥した。標題の化合物 (24 mg) をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

R_f (方法 B) = 0.84 分、MS (ES+) = 487 [M + H]⁺。

¹H - NMR (400 MHz, d⁶ - DMSO) : δ = 1.22 (s, 3H) ; 3.02 (dd, 1H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 3.92 (t, 1H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.21 (d, 2H) ; 7.88 (d, 2H) ; 7.53 (d, 2H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.68 (d, 2H) ; 7.72 (s, 1H) ; 7.77 (d, 1H) ; 7.88 (s, 2H, br) ; 8.44 (s, 1H, br)。

【0156】

実施例 39

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (3 - プロピルウレイド)ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

標題の化合物を実施例 38 と類似の方法で製造した。カルボン酸エステル中間体の加水分解のみ異なっていた。

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (3 - プロピルウレイド)ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸メチル (120 mg、0.275 mmol) を THF に溶解した。LiOH (1N、275 μl) 及び過酸化水素水溶液 (30%、27 μl) を加えた。溶液を室温で終夜、次いで、50 ° で 4 時間攪拌した。反応溶液を HCl (1N) 水溶液で中和し、溶媒を除去した。残留物を少量のメタノールに取り込み、C₁₈ カラム (500 mg) で濾過した。メタノールを除去し、生成物 (100 mg、0.237 mmol) をジエチルエーテルから結晶化した。

R_f (方法 C) = 0.93 分、MS (ES+) = 423 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO) : δ = 0.85 (t, 3H) , 1.42 (

q, 2H); 2.65 (m, 1H), 2.92 (m, 1H); 3.02 (m, 2H); 3.45 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 5.50 (s, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 9.12 (s, 1H)。

【0157】

実施例40

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (3 - フェネチルウレイド) ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

この化合物を実施例39と類似の方法で製造した。

R_t (方法B) = 0.86分、MS (ES+) = 485 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO): = 2.72 (m, 2H); 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 4.95 (s, 1H); 5.05 (s, 1H); 5.45 (s, 1H); 5.55 (s, 1H); 6.28 (dd, 1H); 6.65 (t, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.08 - 7.31 (m, 9H); 7.62 (m, 2H); 9.15 (s, 1H)。

【0158】

実施例41

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (3 - ベンジルウレイド) ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

この化合物を実施例39と類似の方法で製造した。

R_t (方法B) = 0.84分、MS (ES+) = 471 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO): = 2.65 (m, 1H); 2.92 (m, 1H), 3.45 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.25 (d, 2H); 5.00 (s, 2H); 5.50 (s, 2H); 6.25 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.08 - 7.40 (m, 9H); 7.62 (m, 2H); 9.45 (s, 1H)。

【0159】

実施例42

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - {1 - [3 - (3 - ビニルウレイド) ベンジル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

この化合物を実施例39と類似の方法で製造した。

R_t (方法B) = 0.60分、MS (ES+) = 407 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO): = 2.68 (m, 1H); 2.92 (m, 1H), 3.45 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 5.50 (s, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.62 - 6.77 (m, 3H); 7.09 (m, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.45 (m, 1H); 7.62 (m, 2H)。

【0160】

実施例43

3 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - {1 - [(ベンズヒドリルカルバモイル) メチル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル} プロピオン酸

この化合物を実施例37aから37bおよび10bと類似の方法で製造した。保護基の脱離は、記載された通りに行った。

R_t (方法C) = 1.13分、MS (ES+) = 462 [M + H]⁺。

¹H - NMR (500 MHz, d⁶ - DMSO): = 2.75 (m, 1H), 3.10 (m, 1H); 3.50 (s, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.98 (d, 2H); 6.07 (s, 1H); 6.10 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 7.20 - 7.35 (m, 9H); 7.39 (s, 1H); 7.40 (t, 1H); 8.78 (d, 1H)。

【0161】

実施例 4 4

3 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - [1 - ({ [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] カルバモイル } メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] プロピオン酸

この化合物を実施例 3 7 a から 3 7 b 及び 1 0 b と類似の方法で製造した。保護基の脱離は、記載された通りに行った。

R_t (方法 C) = 1.26 分、 $MS (ES^+) = 496 [M + H]^+$ 。

1H - NMR (500 MHz , d^6 - DMSO) : = 2.78 (m , 1 H) , 3.10 (m , 1 H) ; 3.50 (s , 2 H) ; 3.75 (m , 1 H) ; 3.95 (d , 2 H) ; 6.08 (s , 1 H) ; 6.11 (d , 1 H) ; 6.65 (s , 1 H) ; 7.20 - 7.41 (m , 9 H) ; 7.60 (t , 1 H) ; 8.85 (d , 1 H) 。

【 0 1 6 2 】

実施例 4 5 及び 4 6 は上記の説明と類似の方法で製造した。

実施例 4 5

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - tert - ブチルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸・ピストリフルオロ酢酸塩

R_t (方法 B) = 0.75 分、 $MS (ES^+) = 423 [M + H]^+$ 。

1H - NMR (400 MHz , d^6 - DMSO) : = 1.29 (s , 9 H) ; 3.10 (dd , 1 H) ; 3.28 (dd , 1 H) ; 4.09 (t , 1 H) ; 6.72 (d , 2 H) ; 7.28 (d , 1 H) ; 7.33 (d , 2 H) ; 7.56 (d , 1 H) ; 7.85 (s , 1 H) ; 7.92 (s , 1 H) ; 7.99 (s , 1 H) ; 9.03 (s , 1 H) ; 9.28 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 3 】

実施例 4 6

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - { 1 - [4 - (3 - ベンジルウレイド) フェニル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } プロピオン酸・ピストリフルオロ酢酸塩

R_t (方法 B) = 0.81 分、 $MS (ES^+) = 457 [M + H]^+$ 。

1H - NMR (400 MHz , d^6 - DMSO) : = 3.03 (dd , 1 H) ; 3.18 (dd , 1 H) ; 3.99 (t , 1 H) ; 4.32 (d , 2 H) ; 6.79 (t , 1 H) ; 6.90 (d , 1 H) ; 7.22 (m , 1 H) ; 7.32 (m , 4 H) ; 7.49 (d , 2 H) ; 7.53 (d , 2 H) ; 7.72 (s , 2 H) ; 7.28 (d , 1 H) ; 7.88 (s , 2 H , br) ; 8.71 (s , 1 H , br) ; 8.86 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 4 】

実施例 4 7

3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル

標題の化合物を、実施例 2 と類似の方法で塩酸塩として合成した。

R_t (方法 C) = 0.87 分、 $MS (ES^+) = 343 [M + H]^+$ 。

1H - NMR (500 MHz , d^6 - DMSO) : 1.12 (t , 3 H) , 1.13 - 1.27 (m , 1 H) , 1.31 - 1.41 (m , 2 H) , 1.61 - 1.73 (m , 3 H) , 1.80 - 1.86 (m , 2 H) , 1.98 - 2.05 (m , 2 H) , 3.12 (dd , 1 H) , 3.18 (dd , 1 H) , 4.12 (m , 2 H) , 4.21 - 4.27 (m , 2 H) , 6.93 (d , 1 H) , 7.72 - 7.78 (m , 3 H) , 8.08 (s , 2 H) , 9.12 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 5 】

薬理学的実施例

製造した物質の TAFI a 阻害活性は、American Diagnostica から販売されている Acti chrome plasma TAFI activity kit (Pr. No. 874) を用いて試験した。本物質の 5 mM DMSO 溶液 1 μ L に、29 μ L のアッセイ緩衝液 (20 mM Hepes 、 150 mM

NaCl、pH 7.4) 及び 10 μ L の TAFIa (American Diagnostica Pr. No. 874 TAFIa; 2.5/ml) を加え、96 ハーフウェル・マイクロタイタープレート内で、室温で 15 分間インキュベートした。酵素反応は、10 μ L の TAFIa 展開剤 (予め水で 1 : 2 に希釈) を添加して開始した。反応の経時変化は、マイクロタイタープレート読み取り機 (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) で、420 nm で 15 分間追跡した。

IC₅₀ は、Grafit 4 ソフトウェア (Erithacus Software, UK) を使い、本物質の連続希釈の平均値 (二重測定) から算出した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 6 】

【表 1】

表 1

由来化合物	TAFIa 酵素アッセイ IC ₅₀ [μ M]
実施例 1	0.030
実施例 7	0.016
実施例 8	1.13
実施例 9	0.439
実施例 10	0.023
実施例 12	0.015
実施例 13	0.012
実施例 15	0.012
実施例 16	0.038
実施例 17	0.011
実施例 18	0.021
実施例 25	10.51
実施例 27	1.11
実施例 28	1.44
実施例 31	0.87
実施例 33	0.003
実施例 37	0.049
実施例 38	0.050

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
			A 6 1 P	17/02	
			A 6 1 P	43/00	1 0 5

(72)発明者 クリストファー・カールス

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ゴーテンシュトラッセ 1

(72)発明者 ホルガー・ハイチュ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 5 2 マインツ - カステル・カステルムシュトラッセ 5 2

(72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット

ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 2 パートゾーデン・ブラームシュトラッセ 4

(72)発明者 スヴェン・グリュネベルク

ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム・ハイングレーベン 1 1

(72)発明者 ハウケ・シラト

ドイツ連邦共和国 6 5 9 3 1 フランクフルト・アム・マイン・アム・カペレンベルク 2 6

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)