

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年12月13日(13.12.2012)



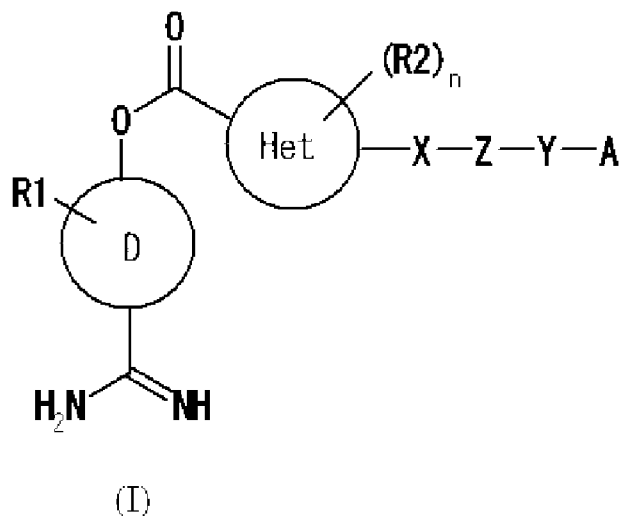
(10) 国際公開番号  
WO 2012/169579 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 307/68* (2006.01)    *A61P 3/06* (2006.01)  
*A61K 31/341* (2006.01)    *A61P 3/08* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)    *A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 31/4025* (2006.01)    *A61P 5/50* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)    *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01)    *C07D 333/38* (2006.01)  
*A61K 31/4365* (2006.01)    *C07D 405/06* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)    *C07D 409/06* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)    *C07D 417/06* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)    *C07D 495/04* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064664  
(22) 国際出願日: 2012年6月7日(07.06.2012)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願 2011-127700 2011年6月7日(07.06.2011) JP  
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).  
(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 鈴木 保(SUZUKI, Tamotsu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 小柴 隆宏(KOSHIBA, Takahiro) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 徳増 宗孝(TOKUMASU, Munetaka) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 大角 幸治(OHSUMI, Koji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP).  
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).  
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID ESTER DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体



(57) Abstract: The invention provides a glycemia elevation inhibitor having a serine protease-inhibiting effect which is a novel therapeutic or prophylactic for diabetes. A compound represented by the following general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is provided. (In the formula, each of the symbols is as stated in the specification.)

(57) 要約: 本発明は、新規な糖尿病の治療または予防薬であるセリンプロテアーゼ阻害作用を有する血糖上昇抑制剤を提供する。下記一般式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容しうる塩。(式中、各記号は明細書中に記載の通りである。)

WO 2012/169579 A1



SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,  
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ  
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッ  
パ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体

### 技術分野

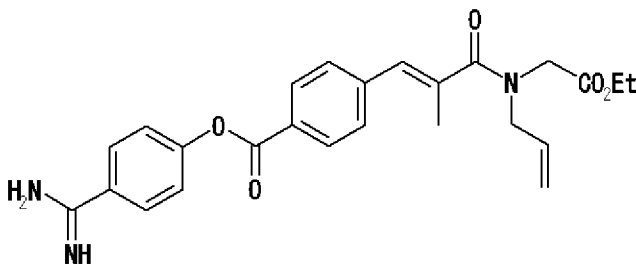
[0001] 本発明は、セリンプロテアーゼ（特にトリプシン及びエンテロペプチダーゼ）阻害活性を有する新規ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体、それを含有する医薬組成物、および糖尿病の治療または予防薬に関する。

### 背景技術

[0002] 現在、糖尿病治療薬として、インスリン分泌促進薬（スルホニルウレア剤）、ブドウ糖吸収阻害薬（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤）、インスリン抵抗性改善薬（ビグアナイド剤、チアゾリジン誘導体）などが臨床で用いられている。しかし、いずれも低血糖、下痢、乳酸アシドーシス、浮腫などの副作用を伴うことや、効果が十分でないなど、より臨床ニーズを満たす薬剤が依然として求められている。

[0003] 近年、タンパク質分解酵素阻害活性を有する下記化合物に代表される安息香酸エステルが、糖尿病動物モデルにおいて、血糖上昇抑制作用を示すことが報告された（特許文献1）。下記化合物は、トリプシン、スロンビン、膵および血漿カリクレイン、プラスミンなどに対する酵素阻害活性およびロイコトリエン受容体拮抗作用が認められるとされている。更に下記化合物のエンテロペプチダーゼ阻害活性も報告されている（非特許文献1）。しかし、それら作用と血糖上昇抑制作用との関係については不明な点が多い。

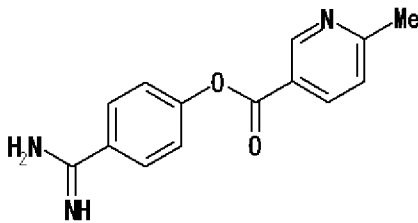
[0004] [化1]



[0005] 一方、ヘテロ環カルボン酸エステル構造については、特許文献2に膵炎治療薬として開示されている化合物がある。当該文献では、下記式に代表され

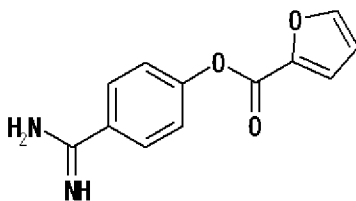
るように、ヘテロ環カルボン酸エステル化合物のヘテロ環カルボン酸部分の置換基はメチル基、メトキシ基、または無置換の化合物のみが開示されている。また、これらの化合物について、トリプシン、キモトリプシン及びスロンビンに対する阻害活性は開示されているが、エンテロペプチダーゼ阻害活性及び血糖上昇抑制作用については、一切記載されていない。

[0006] [化2]



[0007] また、非特許文献2にも下記式で表されるようなプロテアーゼ阻害活性を有するヘテロ環カルボン酸エステルが記載されている。しかし、ヘテロ環部分は無置換の化合物のみが開示されており、これら化合物について、エンテロペプチダーゼ阻害活性及び血糖上昇抑制作用については一切記載されていない。

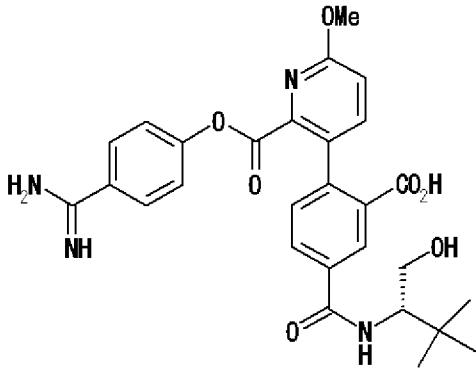
[0008] [化3]



[0009] さらに、特許文献3には、下記式で表されるような化合物が記載されているが、ヘテロ環部分にアリール基が直接結合した構造であり、本発明の化合物とは全く異なる。また、当該文献中で、血液凝固因子第VIIaに対する阻害活性が開示されているが、エンテロペプチダーゼ阻害活性及び血糖上昇抑制作用については、一切記載されていない。

[0010]

[化4]



[0011] 一方、トリプシンは、消化管内のセリンプロテアーゼのひとつであり、不活性なトリプシノーゲンがエンテロペプチダーゼにより分解されて生成する。また、トリプシンは、キモトリプシノーゲン、プロエラスターゼ、プロカルボキシエステラーゼ、プロコリパーゼ及びプロスクラーゼイソマルターゼ等に作用して、種々の消化酵素を活性化することが知られている。したがって、エンテロペプチダーゼ及びトリプシンの阻害剤は、タンパク質、脂質及び糖質の消化能力を低下させ、肥満症および高脂血症の治療および予防薬に有効であると考えられる。

[0012] 特許文献4では、体脂肪低下剤として、エンテロペプチダーゼとトリプシンを共に阻害する薬剤が興味深い旨の記載がある。また、特許文献5には、エンテロペプチダーゼ、トリプシン、プラスミン、カリクレインなどの阻害活性を有する化合物が、抗肥満薬として報告されている。しかし、何れも、エンテロペプチダーゼとトリプシンを共に阻害することによる血糖上昇抑制や血糖降下の効果については記載がなく、又、記載されているプロテアーゼ阻害剤は、本発明の化合物とは全く異なる構造である。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0013] 特許文献1：WO2006/057152号パンフレット  
特許文献2：特開昭55-161385号公報  
特許文献3：WO99/41231号パンフレット  
特許文献4：WO2006/050999号パンフレット

特許文献5：WO 2009/071601号パンフレット

## 非特許文献

[0014] 非特許文献1：Biomedical Research (2001), 22(5) 257-260

非特許文献2：Advances in Experimental Medicine and Biology (1989), 247B (Kinins 5, Pt. B), 271-6

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0015] したがって、効果や安全性等の観点から臨床ニーズをより満足するために、新たな糖尿病治療または予防薬であるセリンプロテアーゼ阻害作用を有する血糖上昇抑制剤が切望されている。

[0016] 本発明は、セリンプロテアーゼ阻害作用を有する新規化合物である、ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体を提供することを目的とする。

本発明は、また、セリンプロテアーゼ（特にトリプシン及びエンテロペプチダーゼ）阻害剤を提供することを目的とする。

本発明は、また、血糖上昇抑制剤、血糖降下剤を提供することを目的とし、更には糖尿病、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症、メタボリックシンドロームのいずれかの治療または予防薬を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0017] 上記現状を鑑み、本発明者らは鋭意検討し、トリプシンとエンテロペプチダーゼを同時に阻害することが血糖上昇抑制に特に有効と考えた。そして、新規化合物であるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体を種々合成し、トリプシン及びエンテロペプチダーゼ阻害活性を評価し、一定のヘテロ環カルボン酸エステル誘導体が、これらを共に阻害するタンパク質分解酵素阻害剤であることを見出し、本発明を完成した。更には、これらの代表的な化合物が、糖尿病動物モデルにおいて血糖上昇抑制効果を示すことも見出した。

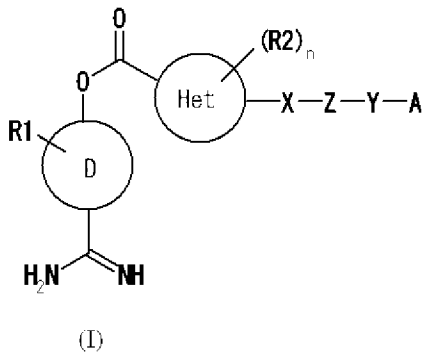
[0018] すなわち、本発明は、下記式（1）で示されるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体とその医薬的に許容し得る塩（以下、単に「本発明の化合物」と称

することもある)、それを含有する医薬組成物、並びにそれを有効成分とするセリンプロテアーゼ阻害剤を提供する。

[0019] 本発明は、以下に関する。

[1] 下記一般式(1)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0020] [化5]



[0021] (式中、

Dは、ベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を示し、

H e t は、ヘテロ環を示し、

R 1 は、水素原子、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、

nは0～3の整数を示し、

R 2 は、それぞれ独立して、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシ

シカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、

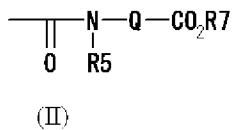
Xは、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し（但し、該低級アルキレン基が置換基を有し、Aが $-CO_2R_6$ であるとき、該置換基はオキソ基以外である。）

Zは、 $-N(R_3)-$ （式中、 $R_3$ は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、置換基を有しても良い低級アルキニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示す。）を示し、

Yは、単結合または $-(CH_2)_p-C(R_{4a})(R_{4b})-(CH_2)_q-$ （式中、 $R_{4a}$ および $R_{4b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $p$ および $q$ は、それぞれ0～5の整数を示し、 $p+q$ は0～5の整数である。）を示し、

Aは、 $-CO_2R_6$ （式中、 $R_6$ は、水素原子または低級アルキル基を示す。）または式（II）

[0022] [化6]



[0023] (式中、

$R_5$ は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級アルキニル基を示し、

$Q$ は、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、

$R_7$ は、水素原子または低級アルキル基を示す。)で表される基を示し、

$R_2$ と $R_3$ が結合して、ヘテロ環を構築しても良く、

$R_3$ と $R_{4a}$ 、または $R_3$ と $R_{4a}$ と $R_{4b}$ が結合して、ヘテロ環を構築しても良く、

$R_{4a}$ と $R_{4b}$ が結合して、低級シクロアルカンを構築しても良い。)



[0024] [2] Dが、ベンゼン環またはナフタレン環を示す、前記[1]に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

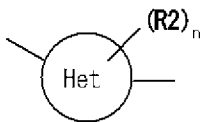
[0025] [3] Dが、ベンゼン環を示す、前記[1]に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0026] [4] R1が、水素原子またはハロゲン基を示す、前記[1]～[3]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0027] [5] Hetが、1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員の芳香環を示す、前記[1]～[4]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0028] [6] 一般式(1)において、

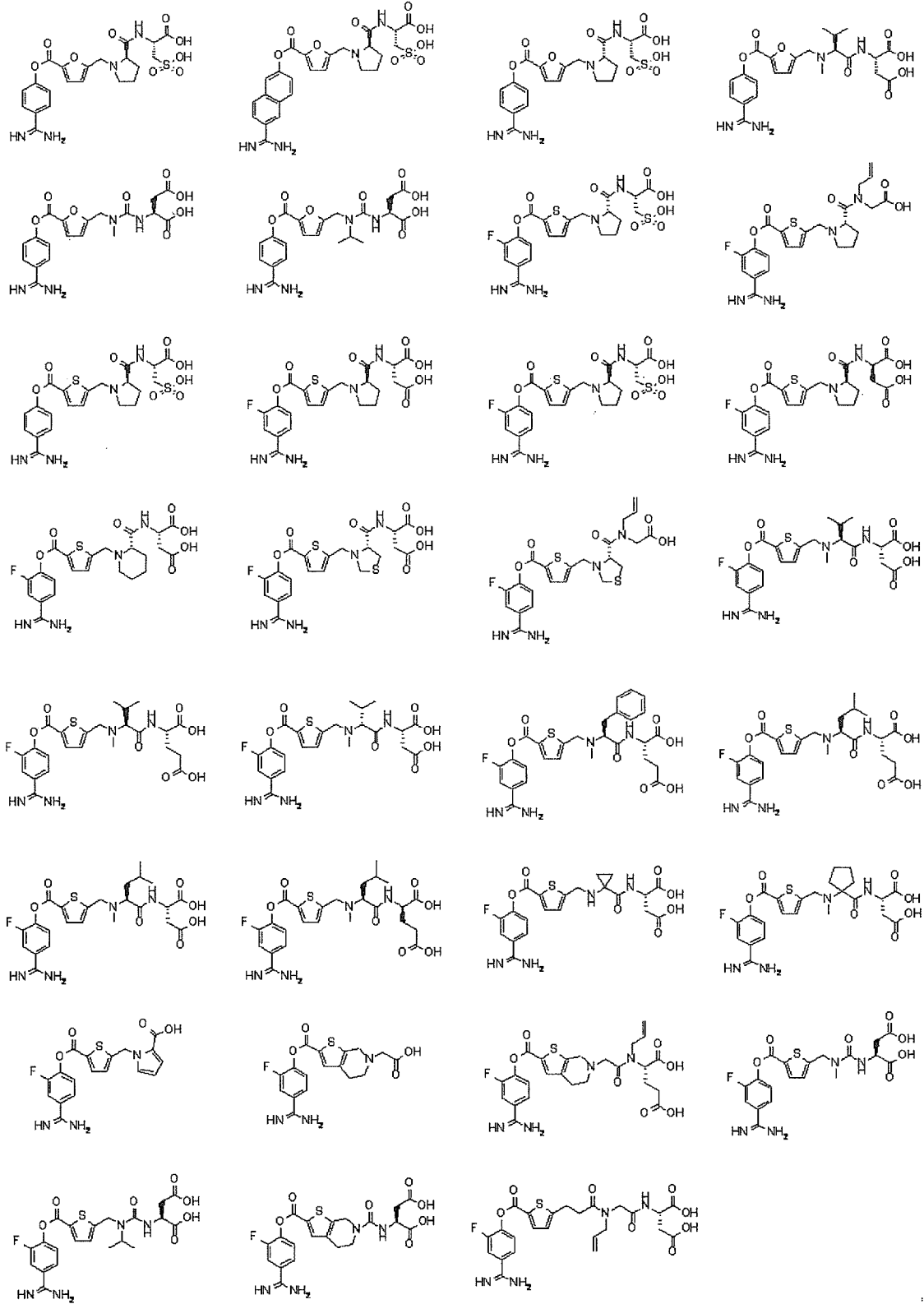
[0029] [化7]



[0030] で表される部分が、式(III-1)または(III-2)

[0031]

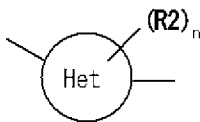
[化8]



[0032] (式中、Z 1 及び Z 2 は、それぞれ独立して、C R a または窒素原子を示し、Z 3 は、酸素原子、硫黄原子または N R b を示し、ここで、R a 及び R b は、同一又は異なってよく、それぞれ独立して、水素原子、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、R a と R 3、または R b と R 3 が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。) で表されるヘテロ環を示す、前記 [ 5 ] に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

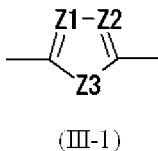
[0033] [ 7 ] 一般式 ( 1 ) において、

[0034] [化9]



[0035] で表される部分が、式 ( III-1 )

[0036] [化10]



[0037] で表されるヘテロ環を示し、Z 1 および Z 2 が、C R a を示し、Z 3 が、酸素原子または硫黄原子を示す、前記 [ 6 ] に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

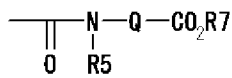
[0038] [ 8 ] X が、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルコキシル基、低級アシル基およびオキシ基からなる群より選択される、前記 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

- [0039] [9] nが0を示すか、またはnが1もしくは2を示し、R<sub>2</sub>が低級アルキル基を示す、前記[1]～[5]および[8]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0040] [10] R<sub>3</sub>が、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示し、該置換基は、カルボキシル基および-C(=O)NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される、前記[1]～[9]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0041] [11] R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が結合して、テトラヒドロピリジンを構築する、前記[1]～[5]および[8]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0042] [12] Yが、単結合または-C(R<sub>4a</sub>)(R<sub>4b</sub>)- (式中、R<sub>4a</sub>およびR<sub>4b</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)を示す、前記[1]～[11]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0043] [13] Yが、-C(R<sub>4a</sub>)(R<sub>4b</sub>)-を示し、R<sub>4b</sub>が水素原子を示し、R<sub>3</sub>とR<sub>4a</sub>が結合して、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンおよびテトラヒドロイソキノリンからなる群より選択されるヘテロ環を構築する、前記[1]～[9]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0044] [14] Yが、-C(R<sub>4a</sub>)(R<sub>4b</sub>)-を示し、R<sub>3</sub>とR<sub>4a</sub>とR<sub>4b</sub>が結合して、ピロールを構築する、前記[1]～[9]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0045] [15] Yが、-C(R<sub>4a</sub>)(R<sub>4b</sub>)-を示し、R<sub>4a</sub>とR<sub>4b</sub>が結合して、低級シクロアルカンを構築する、前記[1]～[11]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。
- [0046] [16] Aが、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (式中、R<sub>6</sub>は、水素原子または低級アルキル基を示す。)を示す、前記[1]～[15]のいずれか1つに記載の化合物

、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0047] [17] Aが、式 (II)

[0048] [化11]



(II)

[0049] (式中、

R5は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級アルキニル基を示し、

Qは、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、置換基を有しても良いアリールスルホニルアミノ基、置換基を有しても良い低級シクロアルキル基、置換基を有しても良いアリール基、置換基を有しても良いアリールオキシ基、置換基を有しても良いアリールチオ基、置換基を有しても良いアラルキル基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルチオ基、置換基を有しても良いヘテロ環基、置換基を有しても良いヘテロ環オキシ基、置換基を有しても良いヘテロ環チオ基およびオキソ基からなる群より選択され、

R7は、水素原子または低級アルキル基を示す。)で表される基を示す、前記[1]～[15]のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0050] [18] Xが、オキソ基で置換された低級アルキレン基を示す、前記[17]に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0051] [19] R5が、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、また

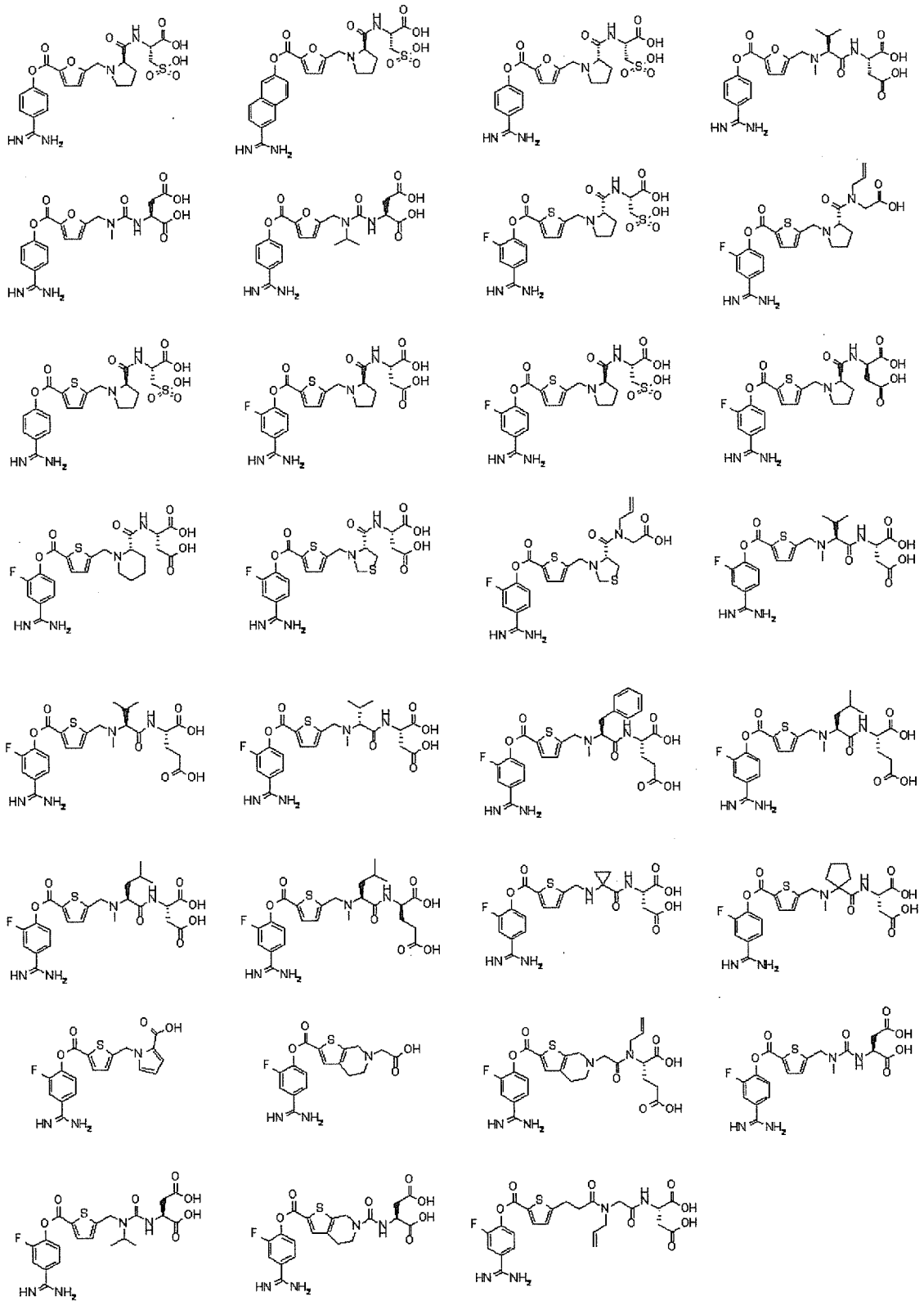
は置換基を有しても良い低級アルケニル基を示し、該置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基およびホスホノ基からなる群より選択される、前記 [1] ~ [15]、[17] および [18] のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0052] [20] Qが、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、カルボキシル基およびスルホ基からなる群より選択される、前記 [1] ~ [15]、[17]、[18] および [19] のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0053] [21] 下記いずれかの化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0054]

[化12]



[0055] [22] 前記 [1] ~ [21] のいずれか1つに記載の化合物またはその  
 医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [0056] [23] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するセリンプロテアーゼ阻害剤。
- [0057] [24] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する消化管内セリンプロテアーゼ阻害剤。
- [0058] [25] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するトリプシンおよびエンテロペプチダーゼの二重阻害剤。
- [0059] [26] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する血糖上昇抑制剤もしくは血糖降下剤。
- [0060] [27] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する糖尿病の治療または予防薬。
- [0061] [28] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するインスリン抵抗性改善薬。
- [0062] [29] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、肥満症、高脂血症、糖尿病性合併症またはメタボリックシンドロームの治療または予防薬。
- [0063] 本発明は、また、以下に関する。
- [30] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効量投与することを特徴とする、糖尿病の予防または治療方法。
- [0064] [31] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効量投与することを特徴とする、インスリン抵抗性の改善方法。
- [0065] [32] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその



医薬的に許容し得る塩を有効量投与することを特徴とする、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症またはメタボリックシンドロームの予防または治療方法。

[0066] [33] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の、糖尿病の予防または治療のための使用。

[0067] [34] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の、インスリン抵抗性の改善のための使用。

[0068] [35] 前記 [1] ~ [21] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の、肥満症、高脂血症、糖尿病合併症またはメタボリックシンドロームの予防または治療のための使用。

### 発明の効果

[0069] 本発明の化合物は、セリンプロテアーゼ阻害活性を有し、血糖上昇抑制作用を有するため、糖尿病の治療または予防薬として好適に使用することができる。

### 発明を実施するための形態

[0070] 以下、本発明について詳述する。

本明細書において、「置換基を有しても良い」とは、「置換または無置換である」ことを意味する。特に断りのない限り置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではない。2 個以上の置換基で置換されている場合、それらの置換基は同一であっても異なっても良い。置換基としては、例えば、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、フェニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基及び  $-CONH-CH_2-CO_2H$  等が挙げられる。

[0071] 本明細書において、「置換基を有しても良いアリールスルホニルアミノ基」、「置換基を有しても良いシクロアルキル基」、「置換基を有しても良い

アリアル基」、「置換基を有しても良いアリアルオキシ基」、「置換基を有しても良いアリアルチオ基」、「置換基を有しても良いアラルキル基」、「置換基を有しても良いアラルキルオキシ基」、「置換基を有しても良いアラルキルチオ基」、「置換基を有しても良いヘテロ環基」、「置換基を有しても良いヘテロ環オキシ基」及び「置換基を有しても良いヘテロ環チオ基」における該置換基としては、例えば、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基及び $-CONH-CH_2-CO_2H$ 等が挙げられる。

[0072] 本明細書において「ヘテロ環」とは窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子1～3個を含有する、5～10員のヘテロ環であり、単環もしくは2つの環が縮合してできる縮合ヘテロ環が挙げられる。

「ヘテロ環」としては「ヘテロ芳香環」が好ましい。「ヘテロ芳香環」とは窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子1～3個を含有する、5～10員の芳香環であり、単環もしくは2つの芳香環が縮合してできる縮合芳香環が挙げられる。単環の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンなどが挙げられ、縮合芳香環の例としては、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドリジン、キノリン、イソキノリン、プリン、1H-インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール及びベンゾイミダゾール等が挙げられる。

[0073] 本明細書において「環状アミノ基」とは、炭素数2～7の飽和または不飽和の環状アミノ基を示し、当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子

、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいても良い。例えばピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、チオモルホリニル基、ピペリジノニル基及びピペラジノニル基等が挙げられる。

[0074] 「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキル基を示す。例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-ヘキシル基、シクロプロピル基及びシクロペンチル基等が挙げられる。

[0075] 「低級アルケニル基」とは、各異性体を含む炭素数2～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基及びヘキセニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」とは、各異性体を含む炭素数2～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキニル基を示す。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基及びペンチニル基等が挙げられる。

[0076] 「低級アルキレン基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状のアルキレン基を示し、直鎖もしくは分岐鎖が好ましい。例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基 ( $-(\text{CH}_2)_3-$ )、テトラメチレン基 ( $-(\text{CH}_2)_4-$ )、ペンタメチレン基 ( $-(\text{CH}_2)_5-$ )、ヘキサメチレン基 ( $-(\text{CH}_2)_6-$ )、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 等が挙げられる。

「ハロゲノ基」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子等が挙げられる。

「低級アシル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または環状の

アルキル基またはアルケニル基を有するアシル基を示す。例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基、シクロペンタノイル基及びシクロヘキサノイル基等が挙げられる。

[0077] 「低級アルコキシル基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルコキシル基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状または環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を示す。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基及びシクロブチルチオ基等が挙げられる。

[0078] 「低級アルキルアミノ基」とは、前述の「低級アルキル基」で一置換もしくは二置換されたアミノ基を示す。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びエチルメチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アシルオキシ基」とは、前述の「低級アシル基」のカルボニル部分の炭素に酸素原子が結合した基を示す。例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基

及びイソクロトノイルオキシ基等が挙げられる。

[0079] 「低級アシルアミノ基」とは、前述の「低級アシル基」のカルボニル部分の炭素に窒素原子が結合した基を示す。例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基、アクリロイルアミノ基、メタクリロイルアミノ基、クロトノイルアミノ基及びイソクロトノイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前述の「低級アルコキシル基」を有するカルボニル基を示す。例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基及び*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0080] 「低級アルキルカルバモイル基」とは、前述の「低級アルキルアミノ基」または「環状アミノ基」の窒素原子とカルボニル基の炭素原子が結合した基を示す。例えば、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N,N*-ジメチルカルバモイル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ペリジニルカルボニル基及び4-モルホリニルカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前述の「低級アルキル基」が硫黄原子に結合したスルホニル基に窒素原子が結合した基を示す。例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基及びイソブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0081] 「低級シクロアルカン」とは、炭素数3~6のシクロアルカンを示す。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン及びシクロヘキサンが挙げられる。

[0082] 「アリールスルホニルアミノ基」とは、アリール基で置換されたスルホニル基の硫黄原子に窒素原子が結合した基を示す。例えば、フェニルスルホニ

ルアミノ基及びナフチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3～6のシクロアルキル基を示す。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「アリール基」とは、炭素数6～14のアリール基を示す。例えば、フェニル基及びナフチル基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、炭素数6～14のアリールオキシ基を示す。例えば、フェノキシ基及びナフチルオキシ基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、炭素数6～14のアリールチオ基を示す。例えば、フェニルチオ基及びナフチルチオ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、炭素数6～14のアリール部分及び炭素数1～6のアルキル部分を有するアリールアルキル基を示す。例えば、ベンジル基、フェネチル基及びナフチルメチル基等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」とは、炭素数6～14のアリール部分及び炭素数1～6のアルキル部分を有するアリールアルキルオキシ基を示す。例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基及びナフチルメチルオキシ基等が挙げられる。

「アラルキルチオ基」とは、炭素数6～14のアリール部分及び炭素数1～6のアルキル部分を有するアリールアルキルチオ基を示す。例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基及びナフチルメチルチオ基等が挙げられる。

[0083] 「ヘテロ環基」とは、環原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～14員の単環～3環式ヘテロ環基を示す。なお、環原子である任意の炭素原子がオキシ基で置換されていてもよく、硫黄原子または窒素原子が酸化されオキシドを形成してもよい。また、ベンゼン環と縮環していてもよい。例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル

基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズオキサゾリル基 (=ベンゾオキサゾリル基)、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基 (=ベンゾイミダゾリル基)、インダゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾフラザニル基、ベンゾチアジアゾリル基、プリニル基、キノリニル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、プテリジニル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾイミダゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、キヌクリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキサラニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、アザインドリル基等が挙げられ、好ましくは、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びチアゾリジニル基等が挙げられる。

「ヘテロ環オキシ基」とは、ヘテロ環部分が前述の「ヘテロ環基」であるヘテロ環オキシ基を示す。例えば、チアジアゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基及びチアゾリジニルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロ環チオ基」とは、ヘテロ環部分が前述の「ヘテロ環基」であるヘテロ環チオ基を示す。例えば、チアジアゾリルチオ基、イミダゾリルチオ基、テトラゾリルチオ基、ピペリジニルチオ基、ピペラジニルチオ基及びチアゾリジニルチオ基等が挙げられる。

[0084] 本明細書中において「セリンプロテアーゼ」とは、触媒残基として求核能を有するセリン残基を有するプロテアーゼを示す。例えば、トリプシン、キ

モトリプシン、エラスターゼ、エンテロペプチダーゼ、カリクレイン、スロンビン、Xa因子及びトリプターゼ等が挙げられる。また、本明細書において、「セリンプロテアーゼ阻害」とは、上述のセリンプロテアーゼ活性を低下又は消失することをいう。好ましくは、トリプシン、エンテロペプチダーゼ、キモトリプシン、エラスターゼ等の消化管内セリンプロテアーゼ活性の阻害が挙げられ、特に好ましくはトリプシン及びエンテロペプチダーゼ活性の阻害である。

本発明のセリンプロテアーゼ阻害剤は少なくともトリプシンおよびエンテロペプチダーゼを同時に阻害する二重阻害剤 (dual inhibitor) である。

本明細書中において糖尿病とは、I型糖尿病およびII型糖尿病を示し、II型糖尿病が好ましい。

[0085] 本発明において、一般式(1)で表されるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体またはその医薬的に許容し得る塩としては、式中、次のものが好ましい。

[0086] 一般式(1)において、Dは、ベンゼン環またはナフタレン環が好ましく、さらに、ベンゼン環がより好ましい。

[0087] 一般式(1)において、R1は、水素原子、ニトロ基及びハロゲン基等が好ましく、さらに、水素原子及びハロゲン基(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)等がより好ましく、特に水素原子及びフッ素原子等がきわめて好ましい。

[0088] 一般式(1)において、Hetで表されるヘテロ環は、1~3個のヘテロ原子を含有する5~10員の芳香環が好ましく、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール及びベンゾチアゾール等が挙げられ、5員のヘテロ芳香環がより好ましく、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール及びイソチアゾール等が挙げられ、さらに好ましくはフラン、チオフェン及びチアゾール等が挙げられ、特に好ましくはフラン及びチオフェン等が挙げられる。



ここに、ヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等が挙げられる。

[0089] R<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、好ましくは、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及びスルファモイル基等が挙げられ、より好ましくは、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシル基及び低級アルキルアミノ基等が挙げられ、特に好ましくは、低級アルキル基が挙げられる。

nは0～3の整数を示し、より好ましくは0～2の整数を示し、更に好ましくは0または1を示す。また、nが0であることも好ましい。

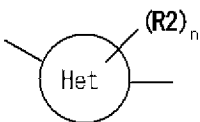
好ましい態様として、nが0を示すか、またはnが1もしくは2を示し、R<sup>2</sup>が低級アルキル基を示す態様が挙げられる。

また、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合して構築するヘテロ環の例としては、1または2個の窒素原子を有する5または6員ヘテロ環が挙げられ、好ましくは、1個の窒素原子を有する6員ヘテロ環（例、テトラヒドロピリジン等）が挙げられる。

[0090] 一般式(1)において、

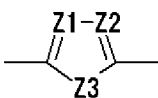
[0091]

[化13]

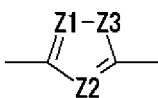


[0092] で表される部分は、下記式 (III-1) または (III-2) で表されるヘテロ環であることも好ましい。

[0093] [化14]



(III-1)



(III-2)

[0094] 式 (III-1) または (III-2) において、Z 1 及び Z 2 は、それぞれ独立して、C R a または窒素原子を示し、Z 3 は、酸素原子、硫黄原子または N R b を示し、ここで、R a 及び R b は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、R a と R 3、または R b と R 3 が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。

[0095] 式 (III-1) 及び (III-2) において、Z 1 は、C H または窒素原子が好ましく、C H が特に好ましい。

式 (III-1) 及び (III-2) において、Z 2 は、C H が好ましい。

式 (III-1) 及び (III-2) において、Z 3 は、酸素原子または硫黄原子が好ましい。

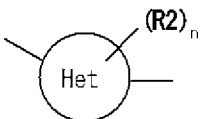
[0096] 式 (III-1) 及び (III-2) において、R a 及び R b は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、

スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及びスルファモイル基等が好ましく、水素原子、ハロゲン基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシル基及び低級アルキルアミノ基等がより好ましく、水素原子及び低級アルキル基がさらに好ましい。

また、R aとR 3、またはR bとR 3が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。R aとR 3、またはR bとR 3が結合して構築するヘテロ環の例としては、1または2個の窒素原子を有する5または6員ヘテロ環が挙げられ、好ましくは、1個の窒素原子を有する6員ヘテロ環（例、テトラヒドロピリジン等）が挙げられる。

[0097] 一般式（1）において、

[0098] [化15]



[0099] で表される部分が、前記式（III-1）で表されるヘテロ環を示し、Z 1およびZ 2が、C R aを示し、Z 3が、酸素原子または硫黄原子を示すものがさらに好ましい。

R aは、水素原子または低級アルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

また、R aとR 3が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。R aとR 3が結合して構築するヘテロ環の例としては、1または2個の窒素原子を有する5または6員ヘテロ環が挙げられ、好ましくは、1個の窒素原子を有する6員ヘテロ環（例、テトラヒドロピリジン等）が挙げられる。

[0100] 一般式（1）において、Xは、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖の低級アルキレン基が好ましく、炭素数1～5の直鎖若しくは分岐鎖の低級アルキレン基がより好ましく、メチレン基、エチレン基及びトリメチレン基がさらに好ましい。

一般式 (1) において、X が示す低級アルキレン基が置換基を有する場合、当該置換基としては、例えば、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、低級アルキル基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基及びオキソ基等が挙げられ、好ましくは、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基及びオキソ基等が挙げられる。但し、X が示す低級アルキレン基が置換基を有し、A が  $-CO_2R_6$  であるとき、該置換基はオキソ基以外である。置換基の数は、好ましくは 1~3 個であり、より好ましくは 1 または 2 個であり、更に好ましくは 1 個である。また、X が示す低級アルキレン基は、無置換であることも好ましい。

[0101] X が、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルコキシル基、低級アシル基およびオキソ基からなる群より選択される態様も好ましい。但し、X が示す低級アルキレン基が置換基を有し、A が  $-CO_2R_6$  であるとき、該置換基はオキソ基以外である。置換基の数は、好ましくは 1~3 個であり、より好ましくは 1 または 2 個であり、更に好ましくは 1 個である。また、X が示す低級アルキレン基は、無置換であることも好ましい。

[0102] X が、オキソ基を有していてもよい炭素数 1~6 の直鎖若しくは分岐鎖の低級アルキレン基 (例、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基) である態様も好ましい。但し、A が  $-CO_2R_6$  であるとき、X が示す低級アルキレン基は、無置換である。

[0103] 一般式 (1) において、Zは、 $-N(R_3)-$  (式中、 $R_3$ は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、置換基を有しても良い低級アルキニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示す。)を示す。

$R_3$ が示す基が置換基を有する場合、当該置換基としては、例えば、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、低級アルキル基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基及び $-CONH-CH_2-CO_2H$ 等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基及び $-CONH-CH_2-CO_2H$ 等が挙げられ、より好ましくは、カルボキシル基及び $-CONH-CH_2-CO_2H$ 等が挙げられる。置換基の数は、好ましくは1~3個であり、より好ましくは1または2個であり、更に好ましくは1個である。また、 $R_3$ が示す基は、無置換であることも好ましい。

$R_3$ が、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示し、該置換基は、カルボキシル基および $-CONH-CH_2-CO_2H$ からなる群より選択される態様が好ましい。置換基の数は、好ましくは1~3個であり、より好ましくは1または2個であり、更に好ましくは1個である。また、 $R_3$ が示す基は、無置換であることも好ましい。

[0104] 一般式 (1) において、Yは、単結合または $-(CH_2)_p-C(R_4a)(R_4b)-(CH_2)_q-$  (式中、 $R_4a$ および $R_4b$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $p$ および $q$ は、それぞれ0~5の整数を示し、 $p+q$ は0~5の整数である。)を示す。

$p$ および $q$ は、それぞれ0~2の整数が好ましく、0または1がより好ま

しく、Oがさらに好ましい。

Yが、単結合または $-C(R4a)(R4b)-$ （式中、R4aおよびR4bは、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。）を示す態様が好ましい。

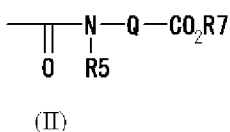
Yが、 $-C(R4a)(R4b)-$ を示し、R4bが水素原子を示し、R3とR4aが結合して、ヘテロ環を構築する態様も好ましい。R3とR4aが結合して構築するヘテロ環の例としては、1個の窒素原子を有し、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を有しても良い、5～10員ヘテロ環（例、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンおよびテトラヒドロイソキノリン等）が挙げられる。

Yが、 $-C(R4a)(R4b)-$ を示し、R3とR4aとR4bが結合して、ヘテロ環を構築する態様も好ましい。R3とR4aとR4bが結合して構築するヘテロ環の例としては、1個の窒素原子を有し、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を有しても良い、5または6員ヘテロ環が挙げられ、好ましくは、1個の窒素原子を有する5員ヘテロ環（例、ピロール等）が挙げられる。

Yが、 $-C(R4a)(R4b)-$ を示し、R4aとR4bが結合して、低級シクロアルカンを構築する態様も好ましい。R4aとR4bが結合して構築する低級シクロアルカンの例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。特にシクロプロパン及びシクロペンタンが好ましい。

[0105] 一般式（I）において、Aは、 $-CO_2R6$ （式中、R6は、水素原子または低級アルキル基を示す。）または式（II）

[0106] [化16]



[0107] （式中、

R5は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有して

も良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級アルキニル基を示し、

Qは、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、

R 7は、水素原子または低級アルキル基を示す。) で表される基を示す。

[0108] Aで表される基が $-CO_2R6$ である場合、R 6としては、水素原子が好ましい。

[0109] 式 (II) において、R 5は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基及び置換基を有しても良い低級アルケニル基が好ましい。特に、メチル基、エチル基、プロピル基、アリル基が好ましい。

式 (II) において、R 5が示す基が置換基を有する場合、当該置換基としては、例えば、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基及びホスホノ基等が挙げられ、カルボキシル基及びスルホ基等が好ましい。置換基の数は、好ましくは1~3個であり、より好ましくは1または2個であり、更に好ましくは1個である。また、R 5が示す基は、無置換であることも好ましい。

[0110] 式 (II) において、Qは、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキレン基が好ましく、炭素数1~3の直鎖または分岐鎖のアルキレン基がより好ましい。例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 等が挙げられる。

式 (II) において、Qが示す低級アルキレン基が置換基を有する場合、該置換基としては、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、置換基を有しても良いアリールスルホニルアミノ基、置換基を有しても良い低級シクロアルキル基、置換基を有しても良いアリール基、置換基を有しても良いアリールオキシ基、置換基を有しても良いアリールチオ基、置換基を有しても良いアラルキル基、置換基を有し

ても良いアラルキルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルチオ基、置換基を有しても良いヘテロ環基、置換基を有しても良いヘテロ環オキシ基、置換基を有しても良いヘテロ環チオ基及びオキソ基等が挙げられ、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基及びホスホノ基等が好ましく、カルボキシル基及びスルホ基がより好ましい。置換基の数は、好ましくは1～3個であり、より好ましくは1または2個であり、更に好ましくは1個である。また、Qが示す基は、無置換であることも好ましい。

Qとしては、カルボキシル基およびスルホ基から選択される1個の置換基で置換された炭素数1～3の直鎖または分岐鎖のアルキレン基が挙げられる。

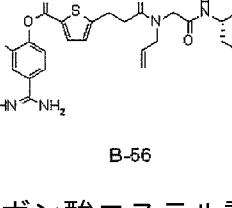
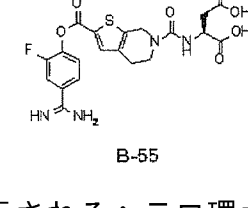
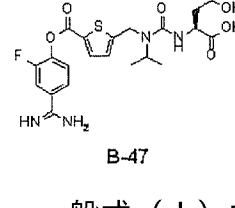
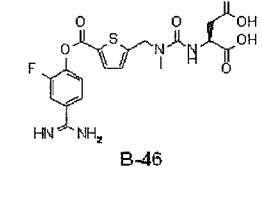
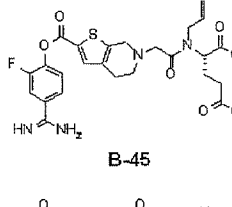
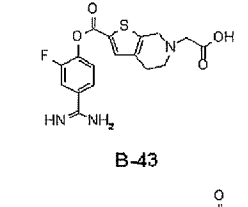
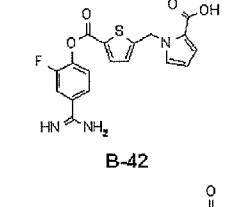
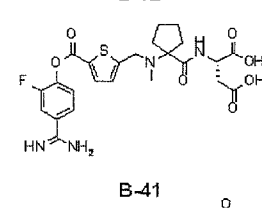
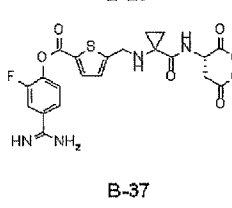
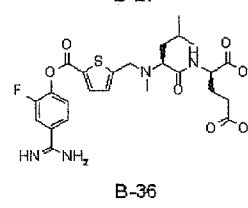
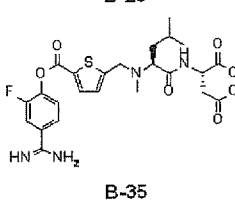
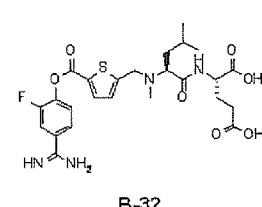
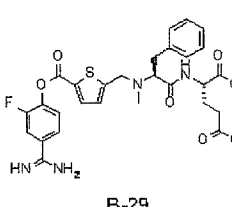
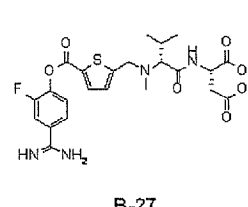
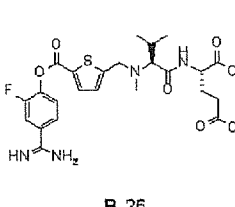
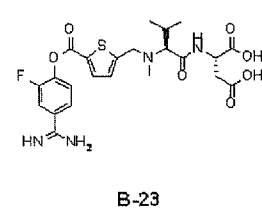
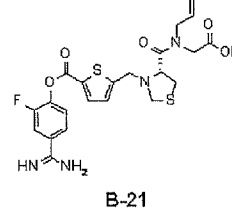
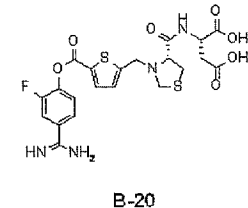
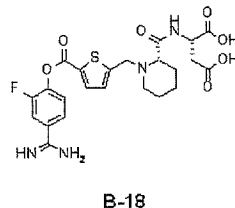
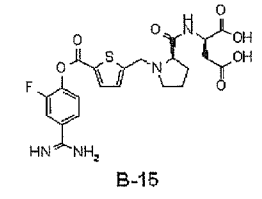
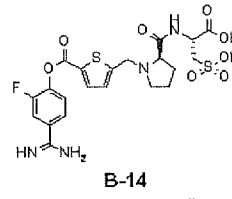
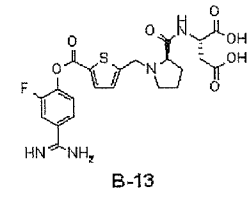
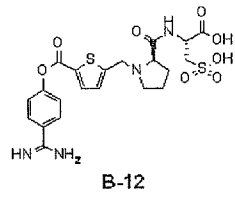
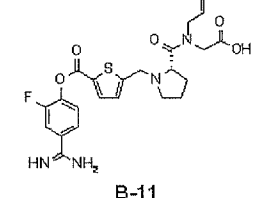
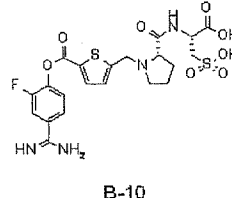
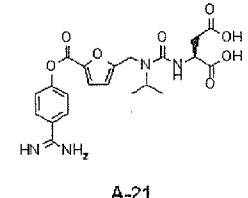
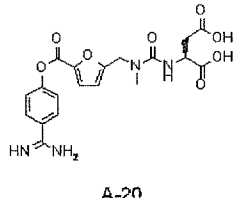
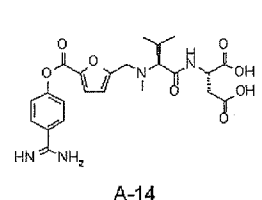
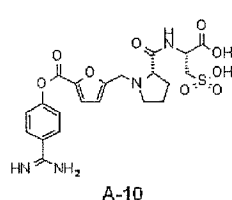
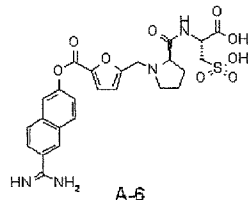
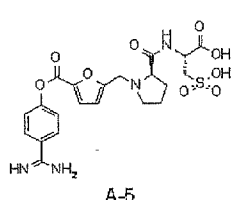
式(II)において、R<sub>7</sub>は、水素原子が好ましい。

[0111] 下記式のいずれかで示されるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体またはその医薬的に許容し得る塩が好ましい。

[0112]



[化17]



[0113] 一般式 (I) で示されるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体またはその医

薬的に許容し得る塩の好ましい態様としては、以下のものも挙げられる。

[化合物 a]

Dが、ベンゼン環またはナフタレン環を示し、

R<sub>1</sub>が、水素原子またはハロゲン基を示し、

H e t がフランまたはチオフェンを示し、

nが0を示すか、またはnが1もしくは2を示し、R<sub>2</sub>が低級アルキル基を示し、

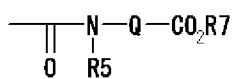
Xが、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ハロゲン基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルコキシル基、低級アシル基およびオキシ基からなる群より選択され（但し、該低級アルキレン基が置換基を有し、Aが-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>であるとき、該置換基はオキシ基以外である。）

Zは、-N(R<sub>3</sub>)-（式中、R<sub>3</sub>は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示し、該置換基は、カルボキシル基および-CONH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される。）を示し、

Yが、単結合または-C(R<sub>4a</sub>)(R<sub>4b</sub>)-（式中、R<sub>4a</sub>およびR<sub>4b</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。）を示し、

Aは、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>（式中、R<sub>6</sub>は、水素原子または低級アルキル基を示す。）または式(II)

[0114] [化18]



(II)

[0115] (式中、

R<sub>5</sub>は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、または置換基を有しても良い低級アルケニル基を示し、該置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基およびホスホノ基からなる群より選択され、

Qは、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、カルボ

キシル基およびスルホ基からなる群より選択され、

R 7 は、水素原子または低級アルキル基を示す。) で表される基を示し、

R 2 と R 3 が結合して、テトラヒドロピリジンを構築しても良く、

R 3 と R 4 a が結合して、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンおよびテトラヒドロイソキノリンからなる群より選択されるヘテロ環を構築しても良く、

R 3 と R 4 a と R 4 b が結合して、ピロールを構築しても良く、

R 4 a と R 4 b が結合して、低級シクロアルカンを構築しても良い、一般式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[0116] セリンプロテアーゼ阻害活性としては、トリプシン及びエンテロペプチダーゼを同時に阻害する活性であることが好ましい。

[0117] 本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容し得る塩が好ましい。このような医薬的に許容し得る塩としては、例えば、カルボキシル基等の酸性基を有する化合物に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。塩基性基を有する化合物に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、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等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。

[0118] 本発明の化合物には、光学異性体、立体異性体、互変異性体、回転異性体、あるいは、それらの任意比率による混合物も包含される。これらは自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例

例えば、光学異性体は、光学活性な合成中間体を用いる、または、合成中間体もしくは最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより得ることができる。

[0119] 本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

本発明の化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、活性本体がカルボキシル基やリン酸基を含む場合はそれらのエステル、アミド等が挙げられ、活性本体がカルボキシル基を含む場合は、酸化代謝によりカルボキシル基に変換されるような基、例えばヒドロキシメチル基等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明の化合物をプロドラッグ化するにはアミノ酸、糖類と結合していてもよい。

[0120] 本発明には、本発明の化合物の代謝物も含まれる。本発明の化合物の代謝物とは、本発明化合物が生体内の代謝酵素等で変換された化合物を示す。例えば本発明化合物のベンゼン環上に代謝によって水酸基が導入された化合物、本発明化合物のカルボン酸部分、あるいは代謝によって付加された水酸基にグルクロン酸、グルコース、アミノ酸が結合した化合物等が挙げられる。

[0121] 本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し優れた血糖上昇抑制作用を有するため、医薬として使用することができ、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬的に許容し得る担体とともに混合した医薬組成物として、通常経口が好ましいが、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、吸入等のルート）により投与することもできる。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 10$

g、非経口投与の場合で0.01 $\mu$ g~1gを用い、1日1回~数回投与する。また、上記医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の約0.01重量%~100重量%である。

[0122] 本発明の医薬組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

[0123] このような医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デポー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トローチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤（錠）、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、貼付剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

[0124] 本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、本発明の化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デポー剤、またはシロップ剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガカント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、

ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

[0125] 注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

また、本発明の化合物は前述のとおり、糖尿病の治療または予防剤として用いることが出来るが、通常用いられる他の糖尿病治療剤、糖尿病合併症の治療または予防剤と併用して用いることも出来る。通常用いられる糖尿病治療剤、糖尿病合併症の治療または予防剤とは、例えば、インスリン製剤、インスリン誘導體、インスリン様作用剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤、ビッグアニド剤、糖新生阻害剤、糖吸収阻害剤、腎糖再吸収阻害剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（7-37）、グルカゴン様ペプチド-1（7-37）類縁体、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、終末糖化産物生成阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、抗高脂血症薬、食欲抑制剤、リパーゼ阻害薬、血圧降下剤、末梢循環改善薬、抗酸化剤、糖尿病性神経障害治療薬などの1種又は2種以上の組み合わせや混合物が挙げられる。

[0126] 本発明の化合物と組み合わせて使用される薬剤は、混合して一剤とするか、それぞれを別途製剤化するか、またはそれぞれを別途製剤化したものを一つの容器に梱包した組み合わせ製剤（セット、キット、パック）としてもよい。

併用する場合の投与形態は特に限定されず、例えば、（1）単一の製剤としての投与、（2）別製剤の同一投与経路での同時投与、（3）別製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）別製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）別製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与等が挙

げられる。

[0127] また、本発明の化合物は食品に含有させて使用しても有用である。

本発明の化合物を含有する食品組成物は、糖尿病の治療または予防用食品として有用である。

[0128] 本発明の「食品」は、食品全般を意味するが、いわゆる健康食品を含む一般食品の他、消費者庁の保健機能食品制度に規定される特定保健用食品や栄養機能食品をも含むものであり、さらにダイエタリーサプリメントも包含される。

本発明の食品組成物の形態は特に限定はなく、経口摂取できる形態であればいずれの形態であってもよい。

例えば、粉末、顆粒、タブレット、ハードカプセル、ソフトカプセル、液体（飲料、ゼリー飲料など）、キャンディ、チョコレート等を挙げることができ、いずれも、当該技術分野で自体公知の方法により製造することができる。

食品組成物における本発明の化合物の含量は、指示された範囲の適当な用量が得られるように適宜決められる。

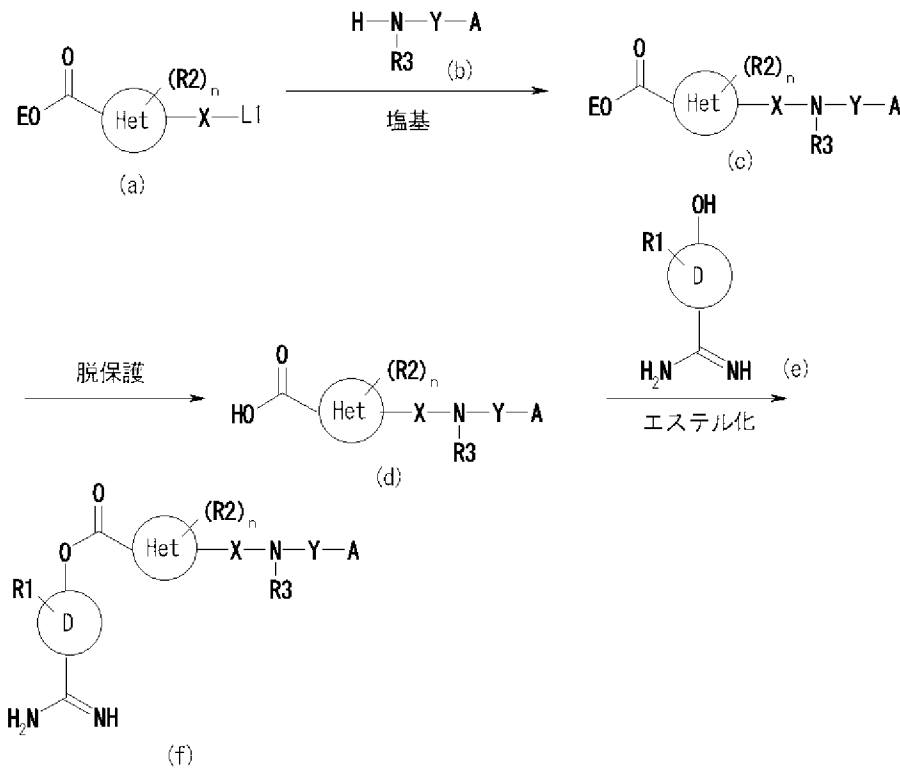
[0129] 本発明の食品組成物は、必要に応じて、他の食品添加剤を使用することができる。このような食品添加剤としては、味を調整改良する果汁、デキストリン、環状オリゴ糖、糖類（果糖、ブドウ糖等の単糖類及び多糖類）、酸味料、香料、抹茶粉末など、またテクスチャーを改善する乳化剤、コラーゲン、全粉乳、増粘多糖類や寒天など、更にはビタミン類、卵殻カルシウム、パントテン酸カルシウム、その他ミネラル類、ローヤルゼリー、プロポリス、蜂蜜、食物繊維、アガリクス、キチン、キトサン、フラボノイド類、カロテノイド類、ルテイン、漢方生薬、コンドロイチン、各種アミノ酸等の通常健康食品等の成分として使用されているものを挙げることができる。

[0130] 本発明の化合物である、一般式（I）で表されるヘテロ環カルボン酸エステル誘導体のうち代表的な化合物の製造方法を以下に示す。

一般式（I）においてYが $-(CH_2)_p-C(R_{4a})(R_{4b})-$ （C

H<sub>2</sub>)<sub>q</sub>— (式中、R<sub>4a</sub>およびR<sub>4b</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、pおよびqは、それぞれ0～5の整数を示し、p+qは0～5の整数である。)を示し、R<sub>3</sub>とR<sub>4a</sub>、またはR<sub>3</sub>とR<sub>4a</sub>とR<sub>4b</sub>が結合して、ヘテロ環を構築しても良く、R<sub>4a</sub>とR<sub>4b</sub>が結合して、低級シクロアルカンを構築しても良い、ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体 (f) は次のようにして製造することができる。

[0131] [化19]



[0132] 脱離基を有する化合物 (a) (式中、Eはメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基のような保護基を示し、L1は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のようなハロゲン原子やメタンシルホニルオキシ基、p-トルエンシルホニルオキシ基のような脱離基を示す。)とアミン (b) とを、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基及びヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム等の触媒の存在下で反応させることでアミン誘導体 (c) を合成できる。アミン誘導体 (c) を、例えばテトラヒドロフラン、メタノール



、エタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水酸化ナトリウム等を用いるアルカリ加水分解、又は塩酸、トリフルオロ酢酸等を用いる酸加水分解、あるいはパラジウム触媒等の存在下での水素添加反応等の脱保護に付すことでカルボン酸誘導体（d）へと誘導することができる。カルボン酸誘導体（d）と4-アミノフェノール誘導体（e）とをエステル化することで、目的とする、Yが $-(CH_2)_p-C(R_{4a})(R_{4b})-(CH_2)_q-$ （式中、 $R_{4a}$ および $R_{4b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $p$ および $q$ は、それぞれ0～5の整数を示し、 $p+q$ は0～5の整数である。）を示し、 $R_3$ と $R_{4a}$ 、または $R_3$ と $R_{4a}$ と $R_{4b}$ が結合して、ヘテロ環を構築しても良く、 $R_{4a}$ と $R_{4b}$ が結合して、低級シクロアルカンを構築しても良い、ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体（f）を製造することができる。

[0133] エステル化反応は公知であり、例えば（1）酸ハライドを用いる方法、（2）縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

（1）酸ハライドを用いる方法は、カルボン酸を、例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中又は無溶媒で、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のような触媒の存在下又は非存在下で、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル等と反応させて得られた酸塩化物を、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン、トリエチルアミンのような塩基の存在下でアルコールと反応させることにより行われる。

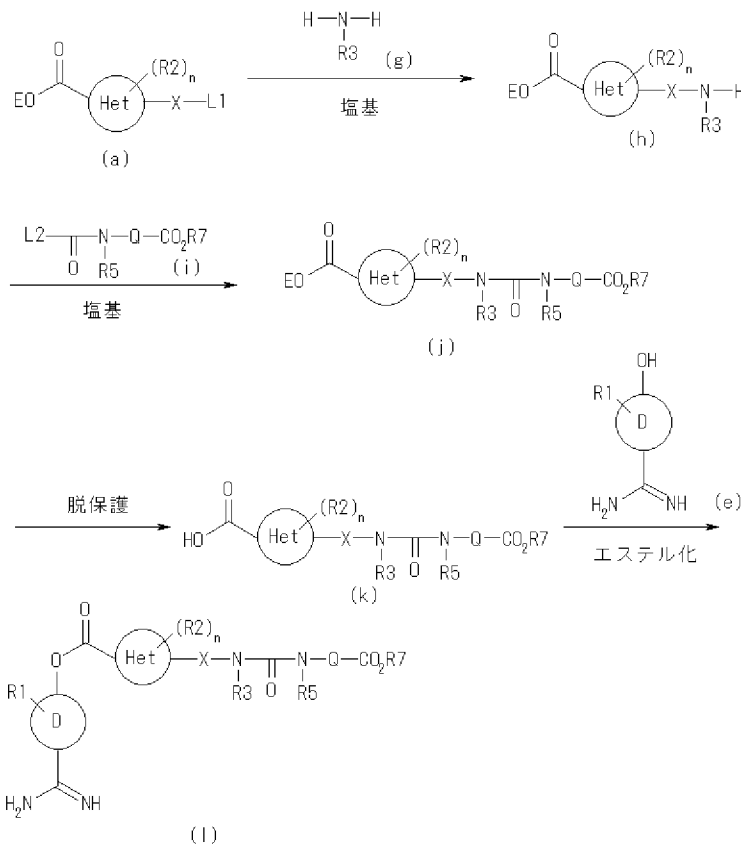
（2）縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアルコールを、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基や1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等の補助剤の存在下又は非存在下で、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,3-ジ

シクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて反応させることにより行われる。

[0134] R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が結合してヘテロ環を構築する場合、ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体（f）は、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>が結合してヘテロ環を構築する化合物（c）から、前記と同様の方法で製造することができる。

[0135] 一般式（1）においてYが単結合を示し、Aが式（11）で表される基を示すヘテロ環カルボン酸エステル誘導体（1）は次のようにして製造することができる。

[0136] [化20]



[0137] 脱離基を有する化合物（a）（式中、Eはメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基のような保護基を示し、L<sub>1</sub>は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のようなハロゲン原子やメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離基を示す。）とアミン（g）とを、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばN，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基

の存在下で反応させることでアミン誘導体 (h) を合成できる。得られるアミン誘導体 (h) を、例えばアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で、反応剤 (i) (式中、L 2 はイミダゾール-1-イル基、フェノキシ基等を示す。) と反応させることで尿素誘導体 (j) を得ることができる。ここで用いる反応剤 (i) は、対応するアミン誘導体と 1, 1'-カルボニルジイミダゾール又はクロロ蟻酸フェニルエステル等との反応により調製することができる。尿素誘導体 (j) を、例えばテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水酸化ナトリウム等を用いるアルカリ加水分解、又は塩酸、トリフルオロ酢酸等を用いる酸加水分解、あるいはパラジウム触媒等の存在下での水素添加反応等の脱保護に付すことでカルボン酸誘導体 (k) へと誘導することができる。カルボン酸誘導体 (k) と 4-アミジノフェノール誘導体 (e) とをエステル化することで、目的とする、Y が単結合を示し、A が式 (11) で表される基を示すヘテロ環カルボン酸エステル誘導体 (l) を製造することができる。

- [0138] R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> が結合してヘテロ環を構築する場合、ヘテロ環カルボン酸エステル誘導体 (l) は、R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> が結合してヘテロ環を構築する化合物 (h) から、前記と同様の方法で製造することができる。

## 実施例

- [0139] 以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様であり、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- [0140] 実施例 1 : 4-アミジノ-2-フルオロフェノール トリフルオロ酢酸塩 (M-1) の合成

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (3.0 g、22 mmol) にエタノール (3 mL) 及び 4 規定塩酸 / 1, 4-ジオキサン (27 mL) を加えて室温で攪拌した。18 時間後に反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥させた。次いで、残渣をエタノール (60 mL) に溶かし、炭酸アンモニウム (10.5 g、0.11 mol) を加えて室温で攪拌した。20 時間後

、エタノール（150 mL）を加えて固形物を濾別し、得られた溶液を濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（0.79 g、2.9 mmol、13%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.28 (1H, br s), 9.19 (2H, br s), 9.02 (2H, br s), 7.75 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 7.59 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4, 8.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  155 (M+H) $^+$

[0141] 実施例2：L-システイン酸 メチルエステル 塩酸塩 (M-2) の合成

L-システイン酸（300 mg、1.77 mmol）をメタノール（12 mL）に溶解し、0°Cにて塩化チオニル（2.5 mL、34 mmol）をゆっくりと滴下した。室温にて一晩攪拌した後、反応液を減圧濃縮して、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて懸濁させた。懸濁液を濾過して標題化合物の白色結晶（291 mg、1.33 mmol、75%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (3H, br s), 4.23 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.00 (1H, dd,  $J=14.3, 3.5$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.3, 8.0$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  184 (M+H) $^+$

[0142] 実施例3：N-アリル-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩 (M-3) の合成

(工程1) N-アリル-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステルの合成

L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩（1.0 g、3.5 mmol）をアセトニトリル（7 mL）に溶解させ、炭酸カリウム（0.98 g、7.1 mmol）及び臭化アリル（0.29 mL、3.4 mmol）を加えて室温で終夜攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=95/5）で精製して標題化合物（0.50 g、1.8 mmol）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 (1H, dddd,  $J=17.2, 10.2, 6.1, 5.9$  Hz), 5.16–5.21 (1H, m), 5.06–5.10 (1H, m), 3.47 (1H, dd,  $J=6.8, 5.9$  Hz), 3.30–3.36 (1H, m), 3.15–3.20 (1H, m), 2.60 (1H, dd,  $J=15.7, 5.9$  Hz), 2.51 (1H, dd,  $J=15.7, 6.8$  Hz), 1.47 (9H, s), 1.45 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  286 (M+H)<sup>+</sup>

[0143] (工程2) N-アリル-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩 (M-3) の合成

工程1で得られた化合物 (0.50 g, 1.8 mmol) に水 (17 mL) 及び1規定塩酸 (1.8 mL, 1.8 mmol) を加えた。アセトニトリル (10 mL) を加えて溶解させた後、減圧濃縮し、凍結乾燥して標題化合物 (0.54 g, 1.7 mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.25 (2H, br s), 5.84–5.94 (1H, m), 5.48 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 5.41 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.11 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 2.83–2.98 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  286 (M+H)<sup>+</sup>

[0144] 実施例4: N-アリル-L-グルタミン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩 (M-4) の合成

L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩の代わりに L-グルタミン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩を用い、実施例3と同様の操作によって標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.84 (1H, ddt,  $J=17.1, 10.2, 6.0$  Hz), 5.21–5.13 (1H, m), 5.11–5.04 (1H, m), 3.30–3.22 (1H, m), 3.16–3.04 (2H, m), 2.34 (2H, ddd,  $J=8.3, 6.9, 3.3$  Hz), 1.95–1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.44 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  300 (M+H)<sup>+</sup>

[0145] 実施例5: N-アリルグリシン tert-ブチルエステル (M-5) の合成

アリルアミン (10 mL, 0.13 mol) を0°Cに冷却し、ブromo酢酸

*tert*-ブチルエステル (1.0 mL、6.7 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液をゆっくりと加えた。0°Cで3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルに溶解させ、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた溶液を減圧濃縮して標題化合物の黄色液体 (1.15 g、6.7 mmol、99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.87 (1H, ddt, J=17.1, 10.2, 6.1 Hz), 5.19 (1H, ddt, J=17.1, 3.2, 1.7 Hz), 5.11 (1H, ddt, J=10.2, 3.2, 1.2 Hz), 3.29 (2H, s), 3.25 (2H, ddd, J=6.1, 1.7, 1.2 Hz), 1.47 (9H, s).

MS (ESI) m/z 172 (M+H)<sup>+</sup>

[0146] 実施例6：5-クロロメチル-2-チオフェンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (M-6) の合成

5-ホルミル-2-チオフェンカルボン酸 (25 g、160 mmol) を *tert*-ブチルアルコール (400 mL) とジクロロメタン (100 mL) に溶解し、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (42.0 g、192 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (2.0 g、16 mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて、水、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣のうち5 gをテトラヒドロフラン (50 mL) とメタノール (5 mL) に溶解し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (0.50 g、13 mmol) を加えて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、0.5規定塩酸と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、0°Cでメタンスルホニルクロリド (1.9 mL、24 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.7 mL、33 mmol) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加えて、水、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。乾燥剤を濾別して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して標題化合物（5.3 g、23 mmol）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 4.75 (2H, s), 1.57 (9H, s).

[0147] 実施例7：N- {[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリン 2トリフルオロ酢酸塩 (A-1) の合成  
(工程1) (R)-2- {[2-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]メチル}フラン-5-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

D-プロリン tert-ブチルエステル 塩酸塩 (1.0 g、4.8 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に5-クロロメチルフラン-2-カルボン酸 エチルエステル (0.37 mL、2.4 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL、8.4 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (10 mL) を加えて析出物を濾過して除いた後、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 mL、16 mmol)、水 (4 mL) 及びエタノール (5 mL) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液に1規定塩酸を加えて中性とし、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物 (0.71 g、1.7 mmol、72%) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  296 (M+H)<sup>+</sup>

[0148] (工程2) N- {[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリン 2トリフルオロ酢酸塩 (A-1) の合成  
工程1で得られた化合物 (0.71 g、1.7 mmol)、4-アミジノフェノール 塩酸塩 (0.39 g、2.3 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (0.43 g、2.3 mmol) にピリジン (10 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (5 mL

)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(0.40g、0.68mmol、40%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 4.12 (1H, dd,  $J=9.6, 6.6$  Hz), 3.71–3.76 (1H, m), 3.28–3.35 (1H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 1.90–2.14 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z$  358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[0149] 実施例8：N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリン)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (A-3)の合成

(工程1) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリン)-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 2トリフルオロ酢酸塩の合成

A-1 (50mg、0.085mmol)、L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩 (29mg、0.10mmol) 及びWSC 塩酸塩 (25mg、0.13mmol) にピリジン (1mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物 (51mg、0.062mmol、73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 4.56 (1H, dd,  $J=6.8, 5.0$  Hz), 4.50 (2H, br s), 4.21 (1H, br s), 4.16 (1H, dd,  $J=5.7, 4.4$  Hz), 3.67 (1H, br s), 2.95 (1H, dd,  $J=18.1, 5.7$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J=18.1, 4.4$  Hz), 2.49 (1H, br s), 2.15 (1H, br s), 1.99–2.07 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s).



MS (ESI) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>

[0150] (工程2) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (A-3) の合成

工程1で得られた化合物(51mg、0.040mmol)にトリフルオロ酢酸(1mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(21mg、0.030mmol、48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.84 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.73 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.53 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.52 (1H, dd, J=7.5, 4.9 Hz), 4.42 (1H, dd, J=9.5, 6.8 Hz), 3.79-3.85 (1H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=16.9, 4.9 Hz), 2.74 (1H, dd, J=16.9, 7.5 Hz), 2.49-2.56 (1H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 1.95-2.06 (2H, m).

MS (ESI) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>

[0151] 実施例9: N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリル)-D-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (A-4) の合成

(工程1) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリル)-D-アスパラギン酸 ジメチルエステル 2トリフルオロ酢酸塩の合成

L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩の代わりにD-アスパラギン酸 ジメチルエステル 塩酸塩を用い、実施例8工程1と同様の操作によって標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>

[0152] (工程2) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-D-プロリル)-D-アスパラギン酸 2トリフ

### ルオロ酢酸塩 (A-4) の合成

工程1で得られた化合物に4規定塩酸/1, 4-ジオキサン及び水(1/1)を加えて60°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(2工程収率5%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.85 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.49 (1H, dd,  $J=6.4, 5.0$  Hz), 4.42 (1H, dd,  $J=9.5, 6.9$  Hz), 3.81-3.86 (1H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 2.79 (1H, dd,  $J=17.2, 6.5$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J=17.2, 5.0$  Hz), 2.52-2.62 (1H, m), 1.97-2.22 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z$  473 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### [0153] 実施例10: N-{[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-N-メチルグリシン 2トリフルオロ酢酸塩 (A-12) の合成

(工程1) N-[5-エトキシカルボニルフラン-2-イル]メチル-N-メチルグリシン tert-ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

サルコシン tert-ブチルエステル 塩酸塩 (3.5 g, 19 mmol) にテトラヒドロフラン (30 mL) 及びアセトニトリル (10 mL) を加えて溶解させ、5-クロロメチルフラン-2-カルボン酸 エチルエステル (1.0 mL, 6.5 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.7 mL, 32 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(2.1 g, 5.2 mmol, 79%)を得た。

MS (ESI) m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>

[0154] (工程2) 5-[N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ]メチルフラン-2-カルボン酸の合成

工程1で得られた化合物(2.1g、5.2mmol)にテトラヒドロフラン(60mL)及び水(20mL)を加えて溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(13mL、13mmol)及びエタノール(5mL)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に1規定塩酸(2.6mL)を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。さらに水層に1規定塩酸(5.2mL)を加えて酢酸エチルで5回抽出した。ジクロロメタン層と酢酸エチル層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルとジエチルエーテルを加えて、析出した固体を濾取して標題化合物(1.3g、4.8mmol、94%)を得た。

MS (ESI) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>

[0155] (工程3) N-{[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-N-メチルグリシン 2トリフルオロ酢酸塩(A-12)の合成

工程2で得られた化合物(0.50g、1.9mmol)を用い、実施例7工程2と同様の操作により標題化合物(1.0g、1.8mmol、96%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.85 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.54 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.93 (3H, s).

MS (ESI) m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>

[0156] 実施例11: N-(N-{[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-バリル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩(A-14)の合成

(工程1) N-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルバリル]-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステルの合成

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-バリン (0.50 g、1.9 mmol)、L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル塩酸塩 (0.53 g、1.9 mmol)、WSC 塩酸塩 (0.43 g、2.3 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (0.35 g、2.3 mmol) にテトラヒドロフラン (10 mL) 及びトリエチルアミン (0.39 mL、2.8 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20) にて精製し標題化合物 (0.91 g、1.8 mmol、98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29–7.39 (5H, m), 6.63–6.84 (1H, br), 5.10–5.18 (2H, m), 4.62–4.67 (1H, m), 4.18 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 2.89 (3H, s), 2.83 (1H, dd,  $J=16.9, 4.8$  Hz), 2.62–2.68 (1H, m), 2.25–2.29 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.42 (9H, s), 0.99 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J=7.0$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>

[0157] (工程2) N-(N-メチル-L-バリン)-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (0.91 g、1.8 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液に触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。触媒を濾別した後、減圧濃縮して標題化合物 (0.66 g、1.8 mmol、99%) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  359 (M+H)<sup>+</sup>

[0158] (工程3) N-{N-[ (5-カルボキシフラン-2-イル) メチル] -N-メチル-L-バリン}-L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物 (0.23 g、0.65 mmol) にアセトニトリル (3 mL) を加えて溶解させ、5-クロロメチルフラン-2-カルボン酸 エチルエステル (0.10 mL、0.65 mmol) 及びN,N-ジイ

ソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.65 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に触媒量のヨウ化リチウムを加えさらに一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (3 mL) を加えて溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL、1.6 mmol)、水 (0.5 mL) 及びメタノール (1.5 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に1 規定塩酸 (1.6 mL、1.6 mmol) を加えた後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.17 g、0.29 mmol、45%) を得た。

MS (ESI) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>

[0159] (工程4) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-バリル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (A-14) の合成

工程3で得られた化合物 (30 mg、0.050 mmol) を用い、実施例7工程2と同様の操作により標題化合物 (23 mg、0.032 mmol、63%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.75 (1H, dd, J=10.3, 4.6 Hz), 4.57 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.47 (1H, d, J=15.0 Hz), 3.77 (1H, d, J=5.3 Hz), 2.99 (1H, dd, J=17.0, 4.6 Hz), 2.90 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=17.0, 10.3 Hz), 2.46-2.51 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz).

MS (ESI) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>

[0160] 実施例12: N-[ (N-{ [5-(4-アミノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (A-18) の合成

(工程1) N-[ (5-エトキシカルボニルフラン-2-イル)メチル]-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 ベンジルエステル  
の合成

1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンカルボン酸 ベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (2.1 g, 4.9 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に5-クロロメチルフラン-2-カルボン酸 エチルエステル (0.50 mL, 3.3 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL, 8.1 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=92/8) で精製して標題化合物 (1.1 g, 2.6 mmol, 81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28–7.32 (3H, m), 7.19–7.21 (2H, m), 7.07–7.14 (4H, m), 6.98–7.00 (1H, m), 6.33 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 5.11 (2H, s), 4.34 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.10 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4.01 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 3.90 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J=5.9, 4.0$  Hz), 3.24 (1H, dd,  $J=16.2, 5.9$  Hz), 3.14 (1H, dd,  $J=16.2, 4.0$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J=7.1$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  420 (M+H)<sup>+</sup>

[0161] (工程2) N-[(5-エトキシカルボニルフラン-2-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた化合物 (1.1 g, 2.6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾過して除き、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.74 g, 1.7 mmol, 64%) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  330 (M+H)<sup>+</sup>

[0162] (工程3) N-[(5-カルボキシフラン-2-イル)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル-L-アスパラギン酸ジ-tert-ブチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(0.20g、0.45mmol)のテトラヒドロフラン(2.5mL)溶液にL-アスパラギン酸ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩(0.13g、0.45mmol)、WSC 塩酸塩(0.10g、0.54mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(69mg、0.45mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.086mL、0.50mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン(2.5mL)及び1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.50mL、0.50mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に1規定塩酸(0.50mL、0.50mmol)を加えた後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(35mg、0.054mmol、12%)を得た。

MS (ESI)  $m/z$  529 (M+H)<sup>+</sup>

[0163] (工程4) N-[(N-{[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩(A-18)の合成

工程3で得られた化合物(35mg、0.054mmol)を用い、実施例7工程2と同様の操作により標題化合物(31mg、0.041mmol、76%)を得た。

MS (ESI)  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>

[0164] 実施例13: N-[(5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-

2-イル]メチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (A-19) の合成

(工程1) 1- {[5-(エトキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-ピロール-2-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

M-6の代わりに5-クロロメチル-2-フランカルボン酸 エチルエステル (0.300 mL, 1.97 mmol) を用い、実施例20工程1と同様の操作によって標題化合物 (416 mg, 1.18 mmol, 60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.29 (5H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 6.99-6.94 (1H, m), 6.26 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 6.17 (1H, dd,  $J=3.7, 2.6$  Hz), 5.59 (2H, s), 5.27 (2H, s), 4.34 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J=7.1$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  354 (M+H)<sup>+</sup>

[0165] (工程2) 1- [(5-カルボキシフラン-2-イル)メチル]-ピロール-2-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (416 mg, 1.18 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.24 mL, 1.24 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸 (1.24 mL) を加えた後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (76 mg, 0.23 mmol, 20%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.44-7.30 (5H, m), 7.28 (1H, dd,  $J=2.6, 1.8$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=3.9, 1.8$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.20 (1H, dd,  $J=3.9, 2.6$  Hz), 5.61 (2H, s), 5.25 (2H, s).

MS (ESI)  $m/z$  326 (M+H)<sup>+</sup>

[0166] (工程3) N- {[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)フラン-2-イル]メチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩



## (A-19) の合成

工程2で得られた化合物(31 mg、0.094 mmol)と4-アミノフェノール 塩酸塩(19 mg、0.11 mmol)及びWSC 塩酸塩(22 mg、0.11 mmol)をピリジン(0.5 mL)に溶解し、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣のエタノール(0.5 mL)／クロロホルム(0.1 mL)溶液に、触媒量の10%パラジウム／炭素を加え、水素雰囲気下で室温にて9時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(7.4 mg、0.016 mmol、17%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45-9.24 (2H, br), 9.12-8.93 (2H, br), 7.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.6, 1.8$  Hz), 6.87 (1H, dd,  $J=3.9, 1.8$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 6.18 (1H, dd,  $J=3.9, 2.6$  Hz), 5.70 (2H, s).

MS (ESI)  $m/z$  354 (M+H) $^+$

[0167] 実施例14 : N- { [5-(4-アミノフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル} -L-プロリン 2トリフルオロ酢酸塩 (B-1) の合成

(工程1) N-[ (5-tert-ブトキシカルボニルチオフェン-2-イル)メチル] -L-プロリン メチルエステルの合成

M-6 (0.51 g、2.2 mmol) のアセトニトリル(9 mL)溶液にL-プロリン メチルエステル 塩酸塩(0.36 g、2.2 mmol)、ヨウ化リチウム(59 mg、0.44 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.76 mL、4.4 mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル=85／15)にて精製し標題化合物(0.55 g、1.7 mmol、77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=3.7$

Hz), 4.09 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.87 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.71 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=8.8, 5.8 Hz), 3.10 (1H, ddd, J=8.7, 7.8, 3.5 Hz), 2.54 (1H, ddd, J=8.7, 8.0, 7.7 Hz), 1.75–2.18 (4H, m), 1.56 (9H, s).

MS (ESI) m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>

[0168] (工程2) N- { [5- (4-アミノフェノキシカルボニル) チオフェン-2-イル] メチル} -L-プロリン メチルエステル 2トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた化合物 (0.55 g, 1.7 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にピリジン (10 mL)、4-ヒドロキシベンズアミン 塩酸塩 (0.35 g, 2.0 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (0.48 g, 2.5 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.30 g, 0.49 mmol, 29%) を得た。

MS (ESI) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>

[0169] (工程3) N- { [5- (4-アミノフェノキシカルボニル) チオフェン-2-イル] メチル} -L-プロリン 2トリフルオロ酢酸塩 (B-1) の合成

工程2で得られた化合物 (0.30 g, 0.49 mmol) に4規定塩酸 (5 mL) を加え60℃で5時間攪拌した後、反応液に1,4-ジオキサン (5 mL) を加えて55℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.12 g, 0.20 mmol, 41%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.95 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.67 (2H, s), 4.07 (1H, dd, J=9.6, 6.4 Hz), 3.71–3.77 (1H, m), 3.28–3.35 (1H, m), 2.41–

2.50 (1H, m), 1.90-2.16 (3H, m).

MS (ESI) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>

[0170] 実施例 15 : N - ( N - { [ 5 - ( 4 - アミジノフェノキシカルボニル ) チオフェン - 2 - イル ] メチル } - L - ピペコリニル ) - L - アスパラギン酸 2 トリフルオロ酢酸塩 ( B - 17 ) の合成

(工程 1) N - ( N - { [ 5 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) チオフェン - 2 - イル ] メチル } - L - ピペコリニル ) - L - アスパラギン酸 ジメチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

L - ピペコリン酸 ( 0.28 g, 2.1 mmol ) にアセトニトリル ( 8 mL ) を加えて溶解させ、M-6 ( 0.50 g, 2.1 mmol ) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.37 mL, 2.1 mmol ) 及びヨウ化リチウム ( 0.058 g, 0.43 mmol ) を加えて室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に L - アスパラギン酸 ジメチルエステル 塩酸塩 ( 0.85 g, 4.3 mmol )、WSC 塩酸塩 ( 0.82 g, 4.3 mmol ) 及びピリジン ( 5 mL ) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0.1% トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 0.17 g, 0.29 mmol, 14% ) を得た。

MS (ESI) m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>

[0171] (工程 2) N - { N - [ ( 5 - カルボキシチオフェン - 2 - イル ) メチル ] - L - ピペコリニル } - L - アスパラギン酸 ジメチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 で得られた化合物 ( 0.17 g, 0.29 mmol ) にトリフルオロ酢酸 ( 3 mL ) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加えて凍結乾燥させて標題化合物 ( 0.15 g, 0.28 mmol, 95% ) を得た。

MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>

[0172] (工程 3) N - ( N - { [ 5 - ( 4 - アミジノフェノキシカルボニル ) チオ

フェン-2-イル]メチル}-L-ピペコリニル)-L-アスパラギン酸ジメチルエステル 2トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(73 mg、0.14 mmol)に4-アミノフェノール 塩酸塩(33 mg、0.19 mmol)、WSC 塩酸塩(42 mg、0.22 mmol)及びピリジン(3 mL)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(53 mg、0.070 mmol、50%)を得た。

MS (ESI) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>

[0173] (工程4) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)チオフエン-2-イル]メチル}-L-ピペコリニル)-L-アスパラギン酸2トリフルオロ酢酸塩(B-17)の合成

工程3で得られた化合物(53 mg、0.070 mmol)に4規定塩酸(2 mL)及び1,4-ジオキサン(2 mL)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(26 mg、0.036 mmol、51%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.99 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.67 (1H, dd, J=8.1, 4.5 Hz), 4.59 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.51 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.90 (1H, dd, J=11.9, 3.4 Hz), 3.62 (1H, br d, J=11.3 Hz), 3.14 (1H, br dd, J=12.8, 9.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J=16.8, 4.5 Hz), 2.83 (1H, dd, J=16.8, 8.1 Hz), 2.22 (1H, br d, J=13.4 Hz), 1.68-1.92 (4H, m), 1.46-1.51 (1H, m).

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

[0174] 実施例16: N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)チオフエン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-バリル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩(B-22)の合成

(工程1) N-(N-メチル-L-バリル)-L-アスパラギン酸 ジメチルエステル  
の合成

L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル 塩酸塩の代わりに  
L-アスパラギン酸 ジメチルエステル 塩酸塩を用い、実施例11工程1  
及び2と同様の操作により標題化合物を得た(収率41%)。

MS (ESI) m/z 275 (M+H)<sup>+</sup>

[0175] (工程2) N-[N-{(5-tert-ブトキシカルボニルチオフェン-  
2-イル)メチル}-N-メチル-L-バリル]-L-アスパラギン酸 ジ  
メチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(0.90g、3.9mmol)にアセトニトリル  
(15mL)を加えて溶解させ、M-6(1.1g、3.9mmol)、  
N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.67mL、3.9mmol)及  
びヨウ化リチウム(0.10g、0.77mmol)を加えて35℃にて3  
時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて溶  
解させ、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル(15  
mL)、ヨウ化リチウム(0.10g、0.77mmol)及びN,N-ジ  
イソプロピルエチルアミン(0.67mL、3.9mmol)を加えて35  
℃で2時間攪拌した。反応液にさらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン  
(0.67mL、3.9mmol)を加えて35℃で13時間攪拌した。反  
応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(  
ヘキサン/酢酸エチル=75/25)にて精製し標題化合物(1.6g、3  
.4mmol、87%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.89 (1H, d, J=3.7  
Hz), 6.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.92 (1H, ddd, J=4.8, 4.5, 3.6 Hz), 3.95  
(1H, d, J=14.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.66 (1H, d, J=14.7  
Hz), 3.08 (1H, dd, J=17.1, 4.8 Hz), 2.89 (1H, dd, J=17.1, 4.5 Hz), 2.  
71 (1H, d, J=8.2 Hz), 2.29 (3H, s), 2.14-2.19 (1H, m), 1.57 (9H, s),

1.06 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI) m/z 471 (M+H)<sup>+</sup>

[0176] (工程3) N- {N- [ (5-カルボキシチオフエン-2-イル) メチル] -N-メチル-L-バリル} -L-アスパラギン酸 ジメチルエステルの合成

工程2で得られた化合物 (1.6 g, 3.4 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加えて室温で30分間攪拌した後、減圧濃縮して標題化合物を含む粗生成物 (2.45 g) を得た。

MS (ESI) m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>

[0177] (工程4) N- (N- { [5- (4-アミジノフェノキシカルボニル) チオフエン-2-イル] メチル} -N-メチル-L-バリル) -L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-22) の合成

工程3で得られた粗生成物 (1.2 g)、4-アミジノフェノール 塩酸塩 (0.30 g, 1.7 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (0.33 g, 1.7 mmol) にピリジン (17 mL) を加えて30℃で1時間攪拌した。反応液に4-アミジノフェノール 塩酸塩 (0.30 g, 1.7 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (0.33 g, 1.7 mmol) を加えて30℃でさらに15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に4規定塩酸 (8 mL) 及び1,4-ジオキサン (8 mL) を加え、55℃にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.60 g, 0.82 mmol, 2工程収率48%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.72-4.79 (1H, m), 4.69 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.60 (1H, d, J=14.6 Hz), 3.79 (1H, d, J=5.3 Hz), 3.02 (1H, dd, J=17.3, 4.4 Hz), 2.90 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J=17.3, 8.3 Hz), 2.45-2.50 (1H, m), 1.10 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz).

MS (ESI) m/z 505 (M+H)<sup>+</sup>

[0178] 実施例 17 : N - ( N - { [ 5 - ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシカルボニル ) チオフェン - 2 - イル ] メチル } - N - メチル - D - バリル ) - L - アスパラギン酸 2 トリフルオロ酢酸塩 ( B - 27 ) の合成

(工程 1) N - { N - [ ( 5 - t e r t - ブトキシカルボニルチオフェン - 2 - イル ) メチル ] - N - メチル - D - バリル } - L - アスパラギン酸 ジメチルエステルの合成

N - ( D - バリル ) - L - アスパラギン酸 ジメチルエステル ( 1. 2 g 、 4. 6 m m o l ) 、 M - 6 ( 1. 1 g 、 4. 6 m m o l ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2. 0 m L 、 12 m m o l ) をアセトニトリル ( 80 m L ) に溶解し、ヨウ化ナトリウム ( 0. 76 g 、 5. 1 m m o l ) を加えて、60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣に N , N - ジメチルホルムアミド ( 50 m L ) 、炭酸カリウム ( 0. 70 g 、 5. 1 m m o l ) 及びヨウ化メチル ( 0. 37 m L 、 6. 0 m m o l ) を加えて60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し標題化合物 ( 0. 68 g 、 1. 4 m m o l 、 31% ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.57 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.05-4.81 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.79 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=14.8 Hz), 3.68 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J=17.2, 4.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J=17.2, 4.5 Hz), 2.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 2.34 (3H, s), 2.22-2.10 (1H, m), 1.57 (9H, s), 1.06 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI) m/z 471 (M+H)<sup>+</sup>

[0179] (工程2) N-(N-{[5-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-バリン)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-27) の合成

工程1で得られた化合物及びM-1を用い、実施例16工程3及び4と同様の操作により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=10.2, 2.1$  Hz), 7.69-7.62 (1H, m), 7.60-7.50 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 4.81-4.74 (1H, m), 4.70 (2H, s), 3.80 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 3.06-2.95 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.87 (1H, dd,  $J=17.1, 8.4$  Hz), 2.51-2.40 (1H, m), 1.02 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  523 (M+H)<sup>+</sup>

[0180] 実施例18: N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-ロイシン)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-34) の合成

(工程1) N-[ (5-tert-ブトキシカルボニルチオフェン-2-イル)メチル]-N-メチル-L-ロイシン メチルエステルの合成

L-ロイシン メチルエステル 塩酸塩 (0.84 g, 4.6 mmol) にアセトニトリル (80 mL) を加えて溶解させ、M-6 (1.1 g, 4.6 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL, 12 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.76 g, 5.1 mmol) を加えて60°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL)、炭酸カリウム (0.67 g, 4.8 mmol) 及びヨウ化メチル (0.36 mL, 5.7 mmol) を加えて60°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ



— (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し標題化合物 (0.87 g、2.4 mmol、53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.55 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J=14.9$  Hz), 3.79 (1H, d,  $J=14.9$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.44 (1H, dd,  $J=8.6, 6.8$  Hz), 2.31 (3H, s), 1.87–1.72 (1H, m), 1.73–1.60 (1H, m), 1.56 (9H, s), 1.60–1.48 (1H, m), 0.94 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  356 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0181] (工程2) N-[(5-tert-ブトキシカルボニルチオフエン-2-イル)メチル]-N-メチル-L-ロイシン リチウム塩の合成

工程1で得られた化合物 (0.87 g、2.4 mmol) をメタノール (2.7 mL) とテトラヒドロフラン (5.4 mL) に溶解し、1規定水酸化リチウム水溶液 (2.7 mL) を加えて、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて凍結乾燥して標題化合物 (0.83 g) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  342 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0182] (工程3) N-{N-[(5-tert-ブトキシカルボニルチオフエン-2-イル)メチル]-N-メチル-L-ロイシル}-L-アスパラギン酸ジメチルエステルの合成

工程2で得られた化合物 (0.20 g、0.58 mmol)、アスパラギン酸ジメチルエステル 塩酸塩 (0.12 g、0.58 mmol)、WSC 塩酸塩 (0.17 g、0.87 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (0.090 g、0.58 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.39 mL、2.8 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加えて飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し標題化合物 (0.15 g、0.31 mmol、53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.65 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 4.95–4.77 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J=14.5$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.75 (1H, d,  $J=14.5$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.28–3.15 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=16.9$ , 4.9 Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=16.9$ , 4.7 Hz), 2.26 (3H, s), 1.81–1.62 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.49–1.38 (1H, m), 0.95 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  485 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0183] (工程4) N-(N-{[5-(4-アミノフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-N-メチル-L-ロイシル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-34) の合成

工程3で得られた化合物を用い、実施例16工程3及び4と同様の操作により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.00 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 4.71 (2H, s), 4.65–4.59 (1H, m), 3.92 (1H, dd,  $J=10.9$ , 4.4 Hz), 2.97 (1H, dd,  $J=16.9$ , 4.5 Hz), 2.88 (3H, s), 2.83 (1H, dd,  $J=16.9$ , 8.8 Hz), 2.03–1.74 (2H, m), 1.62 (1H, s), 0.90 (6H, d,  $J=6.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  519 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0184] 実施例19: N-(1-{[5-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチルアミノ}シクロプロパンカルボニル)-L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-37) の合成

(工程1) 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボニル-L-アスパラギン酸 ジベンジルエステルの合成

1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロプロパンカルボン酸 (257 mg, 1.28 mmol)、L-アスパラギン酸 ジベンジルエステル トシル酸塩 (806 mg, 1.66 mmol)、WSC 塩酸塩 (367 mg, 1.92 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (291 mg, 1.92 mmol) のジクロロメタン (4.0 mL) 溶液にN,

N-ジイソプロピルエチルアミン (1.30 mL、7.66 mmol) を加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで3回抽出し、得られたジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (598 mg、1.20 mmol、94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.23 (10H, m), 5.14 (2H, s), 5.11-4.96 (2H, m), 4.93-4.82 (1H, m), 3.08 (1H, dd,  $J=17.1, 4.3$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=17.1, 3.8$  Hz), 1.60-1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.09-0.96 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>

[0185] (工程2) N-(1-{[5-(tert-ブトキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチルアミノ}シクロプロパンカルボニル)-L-アスパラギン酸 ジベンジルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (598 mg、1.20 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4.0 mL) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にM-6 (302 mg、1.19 mmol)、炭酸セシウム (1.07 g、3.27 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで3回抽出して得られた酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (100 mg、0.168 mmol、14%) を得た。

MS (ESI)  $m/z$  593 (M+H)<sup>+</sup>

[0186] (工程3) N-(1-{[5-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチルアミノ}シクロプロパンカルボニル)

ル) -L-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-37) の合成

工程2で得られた化合物 (100 mg、0.168 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) に溶解し、室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣、M-1 (32.4 mg、0.168 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (32.6 mg、0.168 mmol) をピリジン (0.5 mL) に溶解し、終夜室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣のエタノール (0.5 mL) 溶液に、触媒量の10%水酸化パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下で室温にて9時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (11 mg、0.022 mmol、8%) を得た。

MS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>

[0187] 実施例20: N- {[5-(4-アミジノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸  
トリフルオロ酢酸塩 (B-42) の合成

(工程1) 1- {[5-(tert-ブトキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-ピロール-2-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

1H-ピロール-2-カルボン酸 ベンジルエステル (283 mg、1.41 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 溶液を氷浴にて0°Cに冷却し、水素化ナトリウム (52 mg、1.3 mmol、60% in oil) を加えた。0°Cにて10分間攪拌した後、M-6 (300 mg、1.08 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (2.6 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (146 mg、0.367 mmol、34%) を得た。

MS (ESI) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>

[0188] (工程2) N- { [5- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシカルボニル) チオフェン-2-イル] メチル} -1H-ピロール-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (B-42) の合成

工程1で得られた化合物 (146 mg、0.367 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣、M-1 (90.9 mg、0.477 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (106 mg、0.551 mmol) をピリジン (1.5 mL) に溶解し、5時間室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣のエタノール (1.2 mL) / クロロホルム (0.3 mL) 溶液に、触媒量の10%水酸化パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下で室温にて9時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (78 mg、0.16 mmol、42%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63-9.07 (4H, br), 7.93 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J=13.2, 1.2$  Hz), 7.73-7.63 (2H, m), 7.28-7.20 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 6.17-6.11 (1H, m), 5.81 (2H, s).

MS (ESI)  $m/z$  388 (M+H) $^+$

[0189] 実施例21: {2- [(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] -4, 5-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-6 (7H) -イル} 酢酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-43) の合成

(工程1) 2- [(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン 2トリフルオロ酢酸塩の合成

6- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボン酸 (202 mg、0.713 mmol)、M-1 (163 mg、0.856 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (178 mg、0.927 mmol) をピリジン (2.0 mL) に溶解し

、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (197 mg、0.360 mmol、51%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51-9.40 (2H, br), 9.38-9.26 (2H, br), 9.26-9.14 (2H, br), 8.01-7.90 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 4.50 (2H, s), 3.59-3.49 (2H, m), 2.96 (2H, dd,  $J=6.4, 5.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  320 (M+H) $^+$

[0190] (工程2) {2-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル ] -4, 5-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-6 (7H) -イル} 酢酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-43) の合成

工程1で得られた化合物 (138 mg、0.251 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.131 mL、0.754 mmol) を加えた後、ブromo酢酸 tert-ブチルエステル (0.0387 mL、0.264 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (71.9 mg、0.119 mmol、47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.53-9.33 (2H, br), 9.33-9.12 (2H, br), 8.00-7.88 (2H, m), 7.82-7.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.07-3.84 (2H, m), 3.47-3.24 (2H, m), 3.05-2.81 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  378 (M+H) $^+$

[0191] 実施例22: N- ( {2-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル ] -4, 5-ジヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-6 (7H) -イル} アセチル) -L-グルタミン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-44

）の合成

B-43 (32.8 mg, 0.0542 mmol)、L-グルタミン酸 tert-ブチルエステル 塩酸塩 (17.6 mg, 0.0596 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (13.5 mg, 0.0704 mmol) をピリジン (0.5 mL) に溶解し、50°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (33.2 mg, 0.0452 mmol, 83%) を得た。

MS (ESI) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup>

[0192] 実施例23：N-アリル-N-（{2-〔（4-アミノ-2-フルオロフェノキシ）カルボニル〕-4,5-ジヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン-6（7H）-イル} アセチル）-L-グルタミン酸 2トリフルオロ酢酸塩（B-45）の合成

（工程1）4,5,6,7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン-2-カルボン酸 (315 mg, 1.11 mmol) 及びWSC 塩酸塩 (426 mg, 2.22 mmol) をピリジン (3.5 mL) に溶解した後、2,2,2-トリクロロエタノール (0.160 mL, 1.67 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸 (3.5 mL) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (204 mg, 0.475 mmol, 43%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.30–9.14 (2H, br), 7.80 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.41 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=6.0$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>

[0193] (工程2) {2-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた化合物(63.5 mg、0.148 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0568 mL、0.326 mmol)とブromo酢酸 tert-ブチルエステル(0.0239 mL、0.163 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸(0.5 mL)に溶解し、60℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(63.6 mg、0.131 mmol、88%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73–7.64 (1H, br), 4.94 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.69–3.55 (2H, m), 3.16–3.01 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>

[0194] (工程3) N-アリル-N-({2-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル}アセチル)-L-グルタミン酸 tert-ブチルエステルの合成

工程2で得られた化合物(62.3 mg、0.128 mmol)、M-4(55.9 mg、0.166 mmol)及びWSC 塩酸塩(36.8 mg、0.192 mmol)をピリジン(0.5 mL)に溶解し、60℃にて5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(72.6 mg、0.0945 mmol、74%)を



得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (1H, s), 5.95–5.74 (1H, m), 5.39–5.24 (1H, m), 5.24–5.10 (1H, m), 4.93 (2H, s), 4.71–4.60 (1H, m), 4.57–4.48 (1H, m), 4.40–4.05 (3H, m), 4.04–3.79 (2H, m), 3.77–3.60 (2H, m), 3.06 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.33–2.26 (3H, m), 2.11–1.88 (1H, m), 1.49–1.39 (9H, m).

MS (ESI)  $m/z$  655 (M+H)<sup>+</sup>

[0195] (工程4) N-アリル- ( { 2 - [ ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシ ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 ( 7 H ) - イル } アセチル ) - L - グルタミン酸 2 トリフルオロ酢酸塩 ( B - 4 5 ) の合成

工程3で得られた化合物 ( 6 7 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l ) の酢酸 ( 0 . 5 m L ) 溶液に活性化亜鉛粉末 ( 1 5 m g ) を懸濁させ、室温にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣、M-1 ( 2 1 . 6 m g 、 0 . 1 1 3 m m o l ) 及びWSC 塩酸塩 ( 2 5 . 0 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l ) をピリジン ( 0 . 5 m L ) に溶解し、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸 ( 1 . 0 m L ) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ 0 . 1 % トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 1 8 . 5 m g 、 0 . 0 2 3 9 m m o l 、 2 7 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.48–9.35 (2H, br), 9.25–9.08 (2H, br), 8.02–7.84 (1H, m), 7.82–7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.12–7.01 (1H, m), 5.99–5.74 (1H, m), 5.45–5.02 (2H, m), 4.59–4.20 (3H, m), 4.17–3.97 (2H, m), 3.96–3.83 (2H, m), 3.14–2.83 (2H, m), 2.40–2.25 (2H, m), 2.25–2.12 (2H, m), 2.12–1.89 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  547 (M+H)<sup>+</sup>

[0196] 実施例24 : N - [ N - { [ 5 - ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシ

カルボニル} チオフェン-2-イル] メチル} -N- (2-メチルプロピル)  
アミノカルボニル] -L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-49)  
の合成

(工程1) 5- { [ (2-メチルプロピル) アミノ] メチル} チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成

M-6 (1.0 g、4.3 mmol)、イソブチルアミン (2.1 mL、22 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.90 mL、5.2 mmol) をアセトニトリル (80 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (0.70 g、4.7 mmol) を加えて、60°Cで2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 3.96 (2H, s), 2.46 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.87-1.67 (1H, m), 1.56 (9H, s), 0.92 (6H, d,  $J=6.7$  Hz).

[0197] (工程2) N-フェノキシカルボニル-L-アスパラギン酸 ジメチルエステルの合成

L-アスパラギン酸 ジメチルエステル 塩酸塩 (2.0 g、10 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、0°Cでクロロギ酸フェニル (1.3 mL、11 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.4 mL、25 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61-6.98 (5H, m), 6.06 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.68 (1H, dt,  $J=8.7, 4.5$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.10 (1H, dd,  $J=17.3, 4.4$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J=17.3, 4.5$  Hz).

[0198] (工程3) N- {N- [ (5-tert-ブトキシカルボニルチオフェン-2-イル) メチル] -N- (2-メチルプロピル) アミノカルボニル} -L

## - アスパラギン酸 ジメチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(1.1g、4.1mmol)と工程2で得られた化合物(1.2g、4.1mmol)をアセトニトリル(40mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.71mL、4.1mmol)を加えて60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加えて水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 5.64 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 4.85-4.75 (1H, m), 4.68 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 3.75 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.10-2.99 (3H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=17.1, 4.6$  Hz), 2.03-1.92 (1H, m), 1.55 (9H, s), 0.96 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J=6.6$  Hz).

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

[0199] (工程4) N-[N-{[5-(4-アミジノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-N-(2-メチルプロピル)アミノカルボニル]-L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-49) の合成

工程3で得られた化合物に対し、4-ヒドロキシベンズアミジン 塩酸塩の代わりにM-1を用いて実施例14工程2及び3と同様の操作を行い標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.41 (2H, s), 9.13 (2H, s), 7.96-7.89 (2H, m), 7.80-7.71 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 6.61 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 4.53-4.36 (1H, m), 3.11-2.93 (2H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.58 (1H, dd,  $J=16.2, 7.0$  Hz), 2.01-1.85 (1H, m), 0.91-0.76 (6H, m).

MS (ESI)  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>

[0200] 実施例25: N-[N-{[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]メチル}-N-(カルボキシメチル)アミノカルボニル]

ル] -L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-52) の合成

(工程1) 5 - { [N - (tert-ブトキシカルボニルメチル) アミノ] メチル} チオフェン-2-カルボン酸 ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

グリシン tert-ブチルエステル 塩酸塩 (0.45 g、2.7 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (0.518 mL) を加えて10分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、ジクロロメタンを加えて、セライト濾過した。得られた濾液に5-ホルミル-2-チオフェンカルボン酸 ベンジルエステル (0.49 g、2.0 mmol)、酢酸 (20 mg、0.33 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g、3.0 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製して標題化合物 (0.38 g、0.8 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.52-7.27 (6H, m), 5.32 (2H, s), 4.45 (2H, s), 3.63 (2H, s), 1.43 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>

[0201] (工程2) N - (1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) -L-アスパラギン酸 tert-ブチルエステルの合成

L-アスパラギン酸 tert-ブチルエステル (0.84 g、3.0 mmol) と1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.4 g、15 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加えて1規定塩酸 (15 mL) と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (0.72 g、2.1 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.69 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=17.3, 4.1$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J=17.3, 4.3$  Hz), 1.49 (9H, s), 1.46 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  340 (M+H)<sup>+</sup>

[0202] (工程3) N- {N- [ (5-ベンジルオキシカルボニルチオフエン-2-イル) メチル] -N- (tert-ブトキシカルボニルメチル) アミノカルボニル} -L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステルの合成

工程1で得られた化合物 (0.10 g, 0.21 mmol) と工程2で得られた化合物 (94 mg, 0.28 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、80°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加えて1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (0.10 g, 0.16 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 7.46-7.29 (5H, m), 7.01 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 5.79 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 5.31 (2H, s), 4.72 (1H, d,  $J=16.8$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J=16.9$  Hz), 4.61-4.56 (1H, m), 3.90 (2H, s), 2.87 (1H, dd,  $J=17.0, 4.3$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J=17.0, 4.5$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.39 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  633 (M+H)<sup>+</sup>

[0203] (工程4) N- [N- { [5- (4-アミノフェノキシカルボニル) チオフエン-2-イル] メチル} -N- (カルボキシメチル) アミノカルボニル] -L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-52) の合成

工程3で得られた化合物 (0.1 g, 0.16 mmol) をメタノール (9 mL) とクロロホルム (1 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (20 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に、実施例7工程2と同様の操作を行

うことにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (2H, s), 8.96 (2H, s), 8.01-7.74 (3H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 4.69 (2H, s), 4.58-4.28 (1H, m), 3.96 (2H, s), 2.87-2.60 (1H, m), 2.62-2.51 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$  493 (M+H) $^+$

[0204] 実施例 26 : N - { [ 2 - ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシカルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル ] カルボニル } - L - アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 ( B - 5 5 ) の合成

6 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 6 1 . 5 m g , 0 . 2 1 7 m m o l ) をトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 m L ) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣と実施例 25 工程 2 で得られた化合物 ( 8 8 . 4 m g , 0 . 2 6 0 m m o l ) をアセトニトリル ( 0 . 5 m L ) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 1 m L , 0 . 6 5 m m o l ) を加え、60°Cにて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にジクロロメタン、1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られたジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にM-1 ( 5 3 . 8 m g , 0 . 2 8 2 m m o l ) 、WSC 塩酸塩 ( 6 2 . 4 m g , 0 . 3 2 6 m m o l ) 及びピリジン ( 0 . 5 m L ) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 m L ) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー ( 水 - アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り ) にて精製して標題化合物 ( 5 4 . 2 m g , 0 . 0 9 1 5 m m o l , 4 2 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.50-9.24 (2H, br), 9.24-8.99 (2H, br), 7.

93-7.78 (2H, m), 7.74-7.62 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.62 (2H, s), 4.42-4.31 (1H, m), 3.64-3.54 (2H, m), 2.74-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (2H, m).

MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>

[0205] 実施例 27 : N - [ N - アリル - N - ( 3 - { 5 - [ ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシ ) カルボニル ] チオフェン - 2 - イル } プロパノイル ) グリシル ] - L - アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 ( B - 5 6 ) の合成  
(工程 1) (E) - 3 - [ 5 - (ベンジルオキシカルボニル) チオフェン - 2 - イル ] プロペン酸 tert - ブチルエステルの合成

ジエチルホスホノ酢酸 tert - ブチルエステル ( 1 2 g、4 8 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) に溶解し、0 ° C で 6 0 % 水素化ナトリウム ( 1 . 6 g、4 1 m m o l ) を加えて 3 0 分間攪拌した。反応液に 5 - ホルミル - 2 - チオフェンカルボン酸 ベンジルエステル ( 8 . 8 g、3 6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 m L ) 溶液を加えて、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルと 1 規定塩酸で分液後、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノール - 酢酸エチル) で精製し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 7.51-7.32 ( 5 H , m ) , 7.28 ( 1 H , d , J = 17.2 H z ) , 7.20 ( 1 H , d , J = 3.6 H z ) , 6.62 ( 1 H , d , J = 3.6 H z ) , 6.49 ( 1 H , d , J = 17.2 H z ) , 5.35 ( 2 H , s ) , 1.52 ( 9 H , d , J = 1.3 H z ) .

[0206] (工程 2) 3 - [ 5 - ( 4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシカルボニル ) チオフェン - 2 - イル ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 で得られた化合物 ( 0 . 5 0 g、1 . 5 m m o l ) をメタノール ( 4 m L ) とクロロホルム ( 1 m L ) に溶解し、触媒量の水酸化パラジウムを加えて、1 a t m の水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、セライト濾過にて水酸化パラジウムを除去したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をピリジン ( 5 m L ) に溶解し、M - 1 ( 0 . 2 8 g、1 . 5 m m o l ) と W S C 塩酸塩 ( 0 . 4 1 g、2 . 1 m m o l ) を加えて 3 時

間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して凍結乾燥した。得られた固体にトリフルオロ酢酸（3 mL）を加えて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（0.11 g、0.24 mmol）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (2H, br), 9.09 (2H, br), 8.08-7.81 (2H, m), 7.75 (2H, t,  $J=4.1$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 3.15 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J=7.2$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  337 (M+H) $^+$

[0207] (工程3) N-アリル-N-(3-{5-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)カルボニル]チオフェン-2-イル}プロパノイル)グリシントリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物（44.8 mg、0.100 mmol）を塩化チオニル（0.5 mL）に溶解し、室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣とM-5（20.5 mg、0.120 mmol）のジクロロメタン（0.3 mL）溶液にピリジン（0.3 mL）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトリフルオロ酢酸（0.5 mL）を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（23.8 mg、0.0435 mmol、44%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77-9.10 (4H, br), 8.01-7.86 (2H, m), 7.82-7.66 (2H, m), 7.14 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 5.94-5.63 (1H, m), 5.22-5.05 (2H, m), 4.10-3.86 (4H, m), 3.15 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.79 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.70 (1H, t,  $J=7.0$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  434 (M+H) $^+$

[0208] (工程4) N-[N-アリル-N-(3-{5-[ (4-アミノ-2-フ



ルオロフェノキシ)カルボニル]チオフェン-2-イル}プロパノイル)グリシル]-L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-56) の合成

工程3で得られた化合物(18mg、0.032mmol)、L-アスパラギン酸 ジ-tert-ブチルエステル(14mg、0.048mmol)及びWSC 塩酸塩(9.2mg、0.048mmol)をピリジン(0.5mL)に溶解し、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(12mg、0.019mmol、58%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51-9.32 (2H, br), 9.26-9.09 (2H, br), 8.47 (0.5H, d, J=8.1 Hz), 8.23 (0.5H, d, J=8.1 Hz), 7.97-7.89 (2H, m), 7.81-7.69 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.84 (0.5H, ddd, J=22.4, 10.4, 5.2 Hz), 5.70 (0.5H, ddd, J=16.1, 10.9, 5.8 Hz), 5.21-5.02 (2H, m), 4.63-4.49 (1H, m), 4.06-3.82 (4H, m), 3.20-3.08 (2H, m), 2.88-2.47 (4H, m).

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

[0209] 実施例28: N-アリル-N-[N-アリル-N-(3-{5-[ (4-アミジノフェノキシ)カルボニル]-3-メチルチオフェン-2-イル}プロパノイル)グリシル]-L-グルタミン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-57) の合成

(工程1) 3-[5-(4-アミジノフェノキシカルボニル)-3-メチルチオフェン-2-イル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

5-ホルミル-2-チオフェンカルボン酸 ベンジルエステルの代わりに5-ホルミル-3-メチル-2-チオフェンカルボン酸 ベンジルエステルを、M-1の代わりに4-アミジノフェノール 塩酸塩を用いて実施例27工程1及び2と同様の方法にて標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.35 (2H, br), 9.05 (2H, br), 7.93-7.86 (2

H, m), 7.81 (1H, s), 7.58-7.51 (2H, m), 3.05 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.21 (3H, s).

MS (ESI) m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>

[0210] (工程2) N-アリル-N-(3-{5-[ (4-アミノフェノキシ) カルボニル] -3-メチルチオフェン-2-イル} プロパノイル) グリシン トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた化合物(100mg、0.224mmol)、M-5(49.9mg、0.291mmol)及びWSC 塩酸塩(64.4mg、0.336mmol)をピリジン(0.5mL)に溶解し、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトリフルオロ酢酸(1.0mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(98.5mg、0.181mmol、81%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42-9.29 (2H, br), 9.10-8.93 (2H, br), 7.94-7.85 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 5.94-5.61 (1H, m), 5.22-5.06 (2H, m), 4.12-3.89 (4H, m), 3.04 (2H, dd, J=7.1 Hz), 2.72 (1H, t, J=7.1 Hz), 2.62 (1H, t, J=7.2 Hz), 2.20 (3H, s).

MS (ESI) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>

[0211] (工程3) N-アリル-N-[N-アリル-N-(3-{5-[ (4-アミノフェノキシ) カルボニル] -3-メチルチオフェン-2-イル} プロパノイル) グリシル] -L-グルタミン酸 トリフルオロ酢酸塩 (B-57) の合成

工程2で得られた化合物(47mg、0.086mmol)、M-4(37.8mg、0.112mmol)及びWSC 塩酸塩(24.9mg、0.130mmol)をピリジン(0.5mL)に溶解し、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた

残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（44.8mg、0.0629mmol、73%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.46-9.22 (2H, br), 9.16-8.91 (2H, br), 7.92-7.86 (2H, m), 7.80-7.76 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 5.97-5.61 (2H, m), 5.40-4.97 (4H, m), 4.57-3.77 (7H, m), 3.10-2.97 (2H, m), 2.78-2.65 (1H, m), 2.37-2.19 (4H, m), 2.18-2.04 (1H, m), 2.02-1.84 (1H, m).  
MS (ESI)  $m/z$  603 (M+H)<sup>+</sup>

[0212] 実施例29：N-[N-{5-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)カルボニル]チオフェン-2-イル}メチル-N-(2-メチルプロピル)カルバモイル]-N-プロピルグリシン トリフルオロ酢酸塩 (B-58)の合成

(工程1) N-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)-ア릴アミンの合成

ア릴アミン (1.0g、17.5mmol) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (7.37g、15mmol) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルと1規定塩酸で分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  152 (M+H)<sup>+</sup>

[0213] (工程2) 5-{ [N-(ア릴カルバモイル)-N-(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成

実施例24工程1で得られた5-{ [(2-メチルプロピル)アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.55g、2.0mmol) と工程1で得られたN-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)-ア릴アミン (0.49g、3.2mmol) をアセトニトリル (20mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0

、56 mL、3.2 mmol) を加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して標題化合物 (0.72 g、2.0 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.57 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.92-5.83 (1H, m), 5.17-5.08 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.44 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.88 (2H, m), 3.02 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 1.95 (1H, m), 1.56 (9H, s), 0.94 (6H, d,  $J=6.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  353 (M+H) $^+$

[0214] (工程3) 5 - ( {N - [N - アリル - N - (ベンジルオキシカルボニルメチル) カルバモイル] - N - (2 - メチルプロピル) アミノ } メチル) チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成

工程2で得られた化合物 (0.59 g、1.66 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解して-78°Cに冷却した後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/1.0Mテトラヒドロフラン溶液 (2.28 mL、2.28 mmol) を滴下し、-78°Cで30分間攪拌した。反応液にブromo酢酸ベンジルエステル (0.42 g、1.83 mmol) を滴下して室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと1規定塩酸を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製し、標題化合物 (0.31 g、0.62 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.54 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.38-7.28 (5H, m), 6.88 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.85-5.75 (1H, m), 5.27-5.19 (2H, m), 5.17 (2H, s), 4.52 (2H, s), 3.95 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 3.93 (2H, s), 2.93 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 1.95 (1H, m), 1.56 (9H, s), 0.84 (6H, d,  $J=6.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  501 (M+H) $^+$

[0215] (工程4) N - アリル - N - [N - {5 - [ (4 - アミジノ - 2 - フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン - 2 - イル } メチル - N - (2 - メチ

ルプロピル) カルバモイル] グリシン ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩の合成

工程3で得られた化合物(0.31g、0.62mmol)にトリフルオロ酢酸(3mL)を加えて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣、M-1(120mg、0.63mmol)及びWSC 塩酸塩(240mg、1.25mmol)をピリジン(3mL)に溶解し、50°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(67mg、0.096mmol)を得た。

MS (ESI) m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>

[0216] (工程5) N-[N-{5-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン-2-イル} メチル-N-(2-メチルプロピル) カルバモイル]-N-プロピルグリシン トリフルオロ酢酸塩 (B-58) の合成

工程4で得られた化合物(67mg、0.096mmol)をイソプロパノール(4mL)と水(4mL)に溶解し、触媒量の20%水酸化パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下で室温にて3時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り)にて精製して標題化合物(22mg、0.036mmol)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (2H, br s), 9.22 (2H, br s), 8.00-7.95 (2H, m), 7.80-7.75 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.55 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.65-1.45 (2H, m), 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.82 (6H, d, J=6.8 Hz).

MS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>

[0217] 実施例30: N-(N-{5-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン-2-イル} メチル-N-メチル-D-フェニルアラニル)-D-アスパラギン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (B-59) の合

成

M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 16 と同様の操作で標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=10.4$ , 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8$ , 1.6 Hz), 7.56 (1H, t,  $J=3.6$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.35-7.25 (3H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 4.75 (2H, s), 4.38 (1H, dd,  $J=8.0$ , 3.6 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J=10.8$ , 5.2 Hz), 3.51 (1H, dd,  $J=12.8$ , 5.2 Hz), 3.10 (1H, t,  $J=12.8$  Hz), 2.99 (3H, s), 2.85 (1H, dd,  $J=17.2$ , 4.8 Hz), 2.50 (1H, dd,  $J=17.2$ , 8.0 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  571 (M+H)<sup>+</sup>

[0218] 実施例 31 : N- {5- [ (4-アミジノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン-2-イル} メチル-D-プロリン N-(2-カルボキシエチル) -N-カルボキシメチルアミド 2トリフルオロ酢酸塩 (B-60) の合成

(工程 1) 3-(メトキシカルボニルメチルアミノ) プロパン酸 メチルエステル 塩酸塩の合成

3-アミノプロパン酸 メチルエステル (4.0 g、28.7 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解し、ブromo酢酸 メチルエステル (0.8 mL、8.6 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (7 mL、41 mmol) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ 0.1% トリフルオロ酢酸入り) にて精製し、凍結乾燥した。得られた残渣に 0.1 規定塩酸 (100 mL) を加えて凍結乾燥し、標題化合物 (2.26 g、10.7 mmol) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.42 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J=7.2$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  176 (M+H)<sup>+</sup>

[0219] (工程 2) N-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリン N-(2-

メトキシカルボニルエチル) -N-メトキシカルボニルメチルアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

N-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリン (1.1 g、5.1 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、WSC 塩酸塩 (1.25 g、6.5 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (0.84 g、5.5 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に工程1で得られた3-(メトキシカルボニルメチルアミノ) プロパン酸メチルエステル 塩酸塩 (1.06 g、5.0 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL、6.5 mmol) を加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルと水で分液し、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (20 mL) を加えて1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、M-6 (0.69 g、3.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (445 mg、3.0 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL、6.8 mmol) を加え、60℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルと5%炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (0.21 g、0.45 mmol) を得た。

MS (ESI) m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>

[0220] (工程3) N-{5-[ (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン-2-イル} メチル-D-プロリン N-(2-メトキシカルボニルエチル) -N-メトキシカルボニルメチルアミド 2トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物 (0.21 g、0.45 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加えて1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得ら

れた残渣をピリジン（10 mL）に溶解し、M-1（86 mg、0.45 mmol）とWSC 塩酸塩（86 mg、0.45 mmol）を加えて50°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（306 mg、0.39 mmol）を得た。

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

[0221] (工程4) N- {5- [ (4-アミジノ-2-フルオロフェノキシ) カルボニル] チオフェン-2-イル} メチル-D-プロリン N-(2-カルボキシエチル)-N-カルボキシメチルアミド 2トリフルオロ酢酸塩 (B-60) の合成

工程3で得られた化合物（306 mg、0.39 mmol）を4規定塩酸（4 mL）に溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製して標題化合物（153 mg、0.20 mmol）を得た。

MS (ESI) m/z 521 (M+H)<sup>+</sup>

[0222] 下記表2記載の化合物A-2及びA-16については、市販の試薬を用いて、上記実施例7と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0223] 下記表2記載の化合物B-2~4及びB-19については、M-1及び市販の試薬を用いて、上記実施例14と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0224] 下記表2記載の化合物A-7、A-9、A-13、A-17、B-5、B-7、B-8、B-11、B-13、B-16、B-20及びB-21については、M-5、A-2、A-12、A-16、B-1、B-3、B-4、B-19及び市販の試薬を用いて、上記実施例8と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0225] 下記表2記載の化合物A-5、A-6、A-8、A-10、A-11、B-6、B-9、B-10、B-12、B-14及びB-15については、M-2、A-1、A-2、B-1~3及び市販の試薬を用いて、上記実施例9



と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0226] 下記表 2 記載の化合物 A-15 については、市販の試薬を用いて、上記実施例 11 と同様の操作を行い合成した。

[0227] 下記表 2 記載の化合物 B-18 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 15 と同様の操作を行い合成した。

[0228] 下記表 2 記載の化合物 B-23~25、B-28~31 及び B-38~40 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 16 と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0229] 下記表 2 記載の化合物 B-26 及び B-41 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 17 と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0230] 下記表 2 記載の化合物 B-32、B-33、B-35 及び B-36 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 18 と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

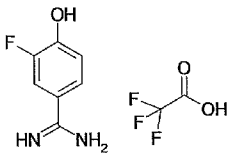
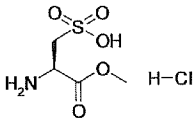
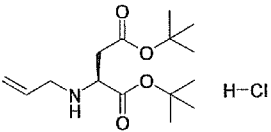
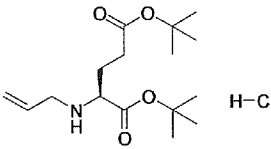
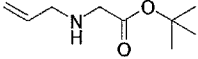
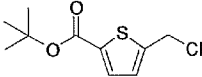
[0231] 下記表 2 記載の化合物 A-20、A-21、B-46~48、B-50、B-53 及び B-54 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 24 と同様の操作を行い、各化合物を合成した。

[0232] 下記表 2 記載の化合物 B-51 については、M-1 及び市販の試薬を用いて、上記実施例 25 と同様の操作を行い合成した。

[0233] 合成中間体化合物 M-1~M-6 の構造式と物性値を表 1 に示す。

[0234]

[表1]

Compound No.	Structure	Analysis data	実施例番号
M-1		<p><sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28(1H, br s), 9.19(2H, br s), 9.02(2H, br s), 7.75(1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.59(1H, m), 7.18(1H, dd, J=8.4, 8.7Hz). MS(ESI) m/z 155(M+H)<sup>+</sup></p>	1
M-2		<p><sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(3H, br s), 4.23(1H, m), 3.72(3H, s), 3.00(1H, dd, J=14.3, 3.5Hz), 2.92(1H, dd, J=14.3, 8.0Hz). MS(ESI) m/z 184(M+H)<sup>+</sup></p>	2
M-3		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (2H, br s), 5.84-5.94 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.41 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.11 (1H, br s), 3.65 (1H, br s), 2.83-2.98 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s). MS(ESI) m/z 286(M+H)<sup>+</sup></p>	3
M-4		<p><sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.84 (1H, ddt, J=17.1, 10.2, 6.0 Hz), 5.21-5.13 (1H, m), 5.11-5.04 (1H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.16-3.04 (2H, m), 2.34 (2H, ddd, J=8.3, 6.9, 3.3 Hz), 1.95-1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.44 (9H, s) MS(ESI) m/z 300(M+H)<sup>+</sup></p>	4
M-5		<p><sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.87(1H, ddt, J=17.1, 10.2, 6.1Hz), 5.19(1H, ddt, J=17.1, 3.2, 1.7Hz), 5.11(1H, ddt, J=10.2, 3.2, 1.2Hz), 3.29(2H, s), 3.25(2H, ddd, J=6.1, 1.7, 1.2 Hz), 1.47(9H, s). MS(ESI) m/z 172(M+H)<sup>+</sup></p>	5
M-6		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.03 (1H, d, J=3.8 Hz), 4.75 (2H, s), 1.57 (9H, s)</p>	6

[0235] 化合物A-1～A-21、B-1～B-60の構造式と物性値を表2に示す。

[0236]

[表2-1]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
A-1		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.84(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 4.58(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.52(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.12(1H, dd, $J=9.6, 6.6\text{Hz}$ ), 3.71-3.76(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 1.90-2.14(3H, m). MS(ESI) $m/z$ 358(M+H) <sup>+</sup>	-
A-2		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.84(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 4.58(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.52(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.12(1H, dd, $J=9.6, 6.6\text{Hz}$ ), 3.71-3.76(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 2.40-2.50(1H, m), 1.90-2.14(3H, m). MS(ESI) $m/z$ 358(M+H) <sup>+</sup>	7
A-3		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.84(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 4.73(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.53(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.52(1H, dd, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$ ), 4.42(1H, dd, $J=9.5, 6.8\text{Hz}$ ), 3.79-3.85(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 2.86(1H, dd, $J=16.9, 4.9\text{Hz}$ ), 2.74(1H, dd, $J=16.9, 7.5\text{Hz}$ ), 2.49-2.56(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 1.95-2.06(2H, m). MS(ESI) $m/z$ 473(M+H) <sup>+</sup>	-
A-4		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.85(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d, $J=3.6\text{Hz}$ ), 4.68(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.51(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.49(1H, dd, $J=6.4, 5.0\text{Hz}$ ), 4.42(1H, dd, $J=9.5, 6.9\text{Hz}$ ), 3.81-3.86(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 2.79(1H, dd, $J=17.2, 6.5\text{Hz}$ ), 2.69(1H, dd, $J=17.2, 5.0\text{Hz}$ ), 2.52-2.62(1H, m), 1.97-2.22(3H, m). MS(ESI) $m/z$ 473(M+H) <sup>+</sup>	-
A-5		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.85(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.45(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$ ), 4.65(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.63(1H, dd, $J=8.7, 3.7\text{Hz}$ ), 4.54(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.45(1H, dd, $J=9.4, 6.9\text{Hz}$ ), 3.78-3.84(1H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.36(1H, dd, $J=14.6, 3.7\text{Hz}$ ), 3.16(1H, dd, $J=14.6, 8.7\text{Hz}$ ), 2.47-2.55(1H, m), 1.96-2.20(3H, m). MS(ESI) $m/z$ 509(M+H) <sup>+</sup>	9
A-6		MS(ESI) $m/z$ 559(M+H) <sup>+</sup>	9

[表2-2]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
A-7		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=3.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=3.6Hz), 4.68(1H, d, J=14.6Hz), 4.51(1H, d, J=14.6Hz), 4.49(1H, dd, J=6.4, 5.0Hz), 4.42(1H, dd, J=9.5, 6.9Hz), 3.81-3.86(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 2.79(1H, dd, J=17.2, 6.5Hz), 2.69(1H, dd, J=17.2, 5.0Hz), 2.52-2.62(1H, m), 1.97-2.22(3H, m). MS(ESI) m/z 473(M+H) <sup>+</sup>	8
A-8		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.46(1H, d, J=3.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 6.88(1H, d, J=3.6Hz), 4.73(1H, d, J=14.3Hz), 4.53(1H, d, J=14.3Hz), 4.52(1H, dd, J=7.5, 4.9Hz), 4.42(1H, dd, J=9.5, 6.8Hz), 3.79-3.85(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 2.86(1H, dd, J=16.9, 4.9Hz), 2.74(1H, dd, J=16.9, 7.5Hz), 2.49-2.56(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 1.95-2.06(2H, m). MS(ESI) m/z 473(M+H) <sup>+</sup>	9
A-9		MS(ESI) m/z 487(M+H) <sup>+</sup>	8
A-10		MS(ESI) m/z 509(M+H) <sup>+</sup>	9
A-11		MS(ESI) m/z 415(M+H) <sup>+</sup>	9
A-12		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.85(2H, d, J=8.9Hz), 7.53(1H, d, J=3.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz), 4.54(2H, s), 3.79(2H, s), 2.93(3H, s). MS(ESI) m/z 332(M+H) <sup>+</sup>	-

[0238]

[表2-3]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
A-13		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.85(2H, d, J=8.9Hz), 7.53(1H, d, J=3.6Hz), 7.44(1H, d, J=8.9Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz), 4.61(1H, dd, J=6.3, 5.6Hz), 4.57(2H, s), 4.12(1H, d, J=15.9Hz), 4.06(1H, d, J=15.9Hz), 2.97(3H, s), 2.85(1H, dd, J=17.4, 5.6Hz), 2.81(1H, dd, J=17.4, 6.3Hz). MS(ESI) m/z 447(M+H) <sup>+</sup>	8
A-14		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, d, J=3.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz), 4.75(1H, dd, J=10.3, 4.6Hz), 4.57(1H, d, J=15.0Hz), 4.47(1H, d, J=15.0Hz), 3.77(1H, d, J=5.3Hz), 2.99(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 2.90(3H, s), 2.86(1H, dd, J=17.0, 10.3Hz), 2.46-2.51(1H, m), 1.08(3H, d, J=6.9Hz), 0.96(3H, d, J=6.7Hz). MS(ESI) m/z 489(M+H) <sup>+</sup>	-
A-15		MS(ESI) m/z 539(M+H) <sup>+</sup>	11
A-16		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.34(2H, s), 8.95(2H, s), 7.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.564(2H, d, J=8.8Hz), 7.563(1H, d, J=3.5Hz), 6.66(1H, d, J=3.5Hz), 4.02(2H, s), 3.49(4H, s). MS(ESI) m/z 376(M+H) <sup>+</sup>	7
A-17		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(1H, d, J=3.6Hz), 7.43(2H, d, J=8.8Hz), 6.70-6.79(1H, m), 4.14-4.27(2H, m), 3.80(4H, s), 3.65-3.83(2H, m). MS(ESI) m/z 490(M+H) <sup>+</sup>	8
A-18		MS(ESI) m/z 535(M+H) <sup>+</sup>	-

[0239]

[表2-4]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
A-19		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.45 – 9.24 (2H, br), 9.12 – 8.93 (2H, br), 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=2.6, 1.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=3.9, 1.8$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J=3.9, 2.6$ Hz), 5.70 (2H, s). $\text{MS(ESI)}$ $m/z$ 354(M+H) <sup>+</sup>	-
A-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.34 (2H, s), 9.08 (2H, s), 7.96 – 7.84 (2H, m), 7.62 – 7.47 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 4.50 – 4.36 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J=16.3, 5.8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J=16.3, 7.6$ Hz). $\text{MS(ESI)}$ $m/z$ 433 (M+H) <sup>+</sup>	24
A-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.33 (2H, s), 8.96 (2H, s), 7.89 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61 – 7.37 (3H, m), 6.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.46 (2H, s), 4.32 – 4.12 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $J=16.3, 5.8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J=16.3, 7.4$ Hz), 1.09 (6H, t, $J=6.3$ Hz). $\text{MS(ESI)}$ $m/z$ 461 (M+H) <sup>+</sup>	24

[0240]

[表2-5]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-1		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 7.38(1H, d, J=3.9Hz), 4.67(2H, s), 4.07(1H, dd, J=9.6, 6.4Hz), 3.71-3.77(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 2.41-2.50(1H, m), 1.90-2.16(3H, m). MS(ESI) m/z 374(M+H) <sup>+</sup>	-
B-2		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.44(2H, d, J=8.9Hz), 7.38(1H, d, J=3.9Hz), 4.67(2H, s), 4.07(1H, dd, J=9.6, 6.4Hz), 3.71-3.77(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 2.41-2.50(1H, m), 1.90-2.16(3H, m). MS(ESI) m/z 374(M+H) <sup>+</sup>	14
B-3		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.99(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.3, 2.1Hz), 7.65(1H, ddd, J=8.4, 2.1, 1.0Hz), 7.54(1H, dd, J=8.4, 7.5Hz), 4.69(2H, s), 4.07-4.12(1H, m), 3.71-3.77(1H, m), 3.29-3.35(1H, m), 2.42-2.51(1H, m), 1.91-2.16(3H, m). MS(ESI) m/z 392(M+H) <sup>+</sup>	14
B-4		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.99(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.3, 2.1Hz), 7.65(1H, ddd, J=8.4, 2.1, 1.0Hz), 7.54(1H, dd, J=8.4, 7.5Hz), 4.69(2H, s), 4.07-4.12(1H, m), 3.71-3.77(1H, m), 3.29-3.35(1H, m), 2.42-2.51(1H, m), 1.91-2.16(3H, m). MS(ESI) m/z 392(M+H) <sup>+</sup>	14
B-5		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.92(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=3.9Hz), 4.83(1H, d, J=14.0Hz), 4.62(1H, d, J=14.0Hz), 4.35-4.40(2H, m), 3.84-3.89(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 2.70(1H, dd, J=17.2, 6.0Hz), 2.54-2.61(1H, m), 2.47(1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.15-2.21(1H, m), 1.99-2.12(2H, m). MS(ESI) m/z 489(M+H) <sup>+</sup>	8
B-6		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.92(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.46(2H, d, J=8.9Hz), 7.37(1H, d, J=3.9Hz), 4.78(1H, d, J=14.1Hz), 4.66(1H, d, J=14.1Hz), 4.32-4.40(2H, m), 3.78-3.83(1H, m), 3.35-3.42(1H, m), 2.80(1H, dd, J=16.5, 4.8Hz), 2.62(1H, dd, J=16.5, 7.8Hz), 2.47-2.54(1H, m), 2.14-2.21(1H, m), 1.94-2.04(2H, m). MS(ESI) m/z 489(M+H) <sup>+</sup>	9

[0241]

[表2-6]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-7		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(2H, d, J=8.8Hz), 7.39(1H, d, J=3.9Hz), 4.85(1H, d, J=14.0Hz), 4.61(1H, d, J=14.0Hz), 4.39(1H, dd, J=9.6, 6.2Hz), 4.39(1H, dd, J=8.5, 5.0Hz), 3.85-3.89(1H, m), 3.36-3.42(1H, m), 2.53-2.59(1H, m), 1.97-2.22(5H, m), 1.84-1.92(1H, m), 1.67-1.77(1H, m). MS(ESI) m/z 503(M+H) <sup>+</sup>	8
B-8		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.90(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=3.9Hz), 4.79(1H, d, J=13.9Hz), 4.64(1H, d, J=13.9Hz), 4.37(1H, dd, J=9.3, 7.1Hz), 4.04(1H, dd, J=8.4, 5.1Hz), 3.79-3.84(1H, m), 3.39(1H, ddd, J=11.4, 8.5, 7.8Hz), 2.51-2.56(1H, m), 2.17-2.29(3H, m), 2.00-2.08(3H, m), 1.79-1.89(1H, m). MS(ESI) m/z 503(M+H) <sup>+</sup>	8
B-9		MS(ESI) m/z 525(M+H) <sup>+</sup>	9
B-10		MS(ESI) m/z 543(M+H) <sup>+</sup>	9
B-11		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta$ 9.54 - 9.38 (2H, br), 9.38 - 9.05 (2H, br), 8.04 (1H, dd, J=6.5, 3.9 Hz), 7.95 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.86 - 7.70 (2H, m), 7.59 - 7.37 (1H, m), 5.89 - 5.46 (1H, m), 5.30 - 4.98 (2H, m), 4.83 - 4.41 (3H, m), 4.27 - 3.74 (6H, m), 2.19 - 1.99 (2H, m), 1.98 - 1.73 (2H, m). MS(ESI) m/z 489(M+H) <sup>+</sup>	8
B-12		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 7.92(1H, d, J=3.9Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, d, J=3.9Hz), 4.79(1H, d, J=14.0Hz), 4.66(1H, d, J=14.0Hz), 4.58(1H, dd, J=8.8, 3.6Hz), 4.41(1H, dd, J=9.5, 6.9Hz), 3.78-3.84(1H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.34(1H, dd, J=14.1, 3.6Hz), 3.11(1H, dd, J=14.1, 8.8Hz), 2.46-2.54(1H, m), 1.97-2.21(3H, m). MS(ESI) m/z 525(M+H) <sup>+</sup>	9

[0242]



[表2-7]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-13		1H-NMR(400MHz, D2O) $\delta$ 7.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.2, 2.1Hz), 7.66(1H, ddd, J=8.4, 2.1, 0.9Hz), 7.56(1H, dd, J=8.4, 7.5Hz), 7.39(1H, d, J=3.9Hz), 4.80(1H, d, J=14.2Hz), 4.66(1H, d, J=14.2Hz), 4.44(1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 4.39(1H, dd, J=9.5, 6.8Hz), 3.82(1H, ddd, J=11.3, 7.1, 4.5Hz), 3.39(1H, ddd, J=11.3, 8.5, 7.7Hz), 2.84(1H, dd, J=16.9, 4.9Hz), 2.68(1H, dd, J=16.9, 7.6Hz), 2.48-2.55(1H, m), 2.15-2.22(1H, m), 1.94-2.05(2H, m). MS(ESI) m/z 507(M+H) <sup>+</sup>	8
B-14		1H-NMR(400MHz, D2O) $\delta$ 7.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.2, 2.1Hz), 7.66(1H, ddd, J=8.5, 2.1, 0.9Hz), 7.57(1H, dd, J=8.5, 7.4Hz), 7.39(1H, d, J=3.9Hz), 4.79(1H, d, J=14.0Hz), 4.74(1H, d, J=14.0Hz), 4.62(1H, dd, J=8.6, 3.6Hz), 4.41(1H, dd, J=9.5, 6.9Hz), 3.79-3.84(1H, m), 3.36-3.43(1H, m), 3.35(1H, dd, J=14.6, 3.7Hz), 3.14(1H, dd, J=14.6, 8.6Hz), 2.47-2.54(1H, m), 1.97-2.21(3H, m). MS(ESI) m/z 543(M+H) <sup>+</sup>	9
B-15		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 7.96 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 1.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J=10.3, 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.84 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.63 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.54 - 4.43 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J=9.6, 6.4 Hz), 3.93 - 3.79 (1H, m), 3.49 - 3.32 (1H, m), 2.87 - 2.70 (1H, m), 2.65 - 2.46 (2H, m), 2.27 - 2.13 (1H, m), 2.13 - 1.94 (2H, m). MS(ESI) m/z 507(M+H) <sup>+</sup>	9
B-16		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J=9.1, 1.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.55 (1H, dd, J=9.1, 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.87 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.63 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.40 (1H, dd, J=9.7, 6.2 Hz), 4.21 - 4.06 (1H, m), 3.94 - 3.78 (1H, m), 3.50 - 3.32 (1H, m), 2.66 - 2.48 (1H, m), 2.31 - 2.12 (3H, m), 2.12 - 1.90 (3H, m), 1.87 - 1.69 (1H, m). MS(ESI) m/z 521(M+H) <sup>+</sup>	8
B-17		1H-NMR(400MHz, D2O) $\delta$ 7.99(1H, d, J=3.9Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=3.9Hz), 4.67(1H, dd, J=8.1, 4.5Hz), 4.59(1H, d, J=14.3Hz), 4.51(1H, d, J=14.3Hz), 3.90(1H, dd, J=11.9, 3.4Hz), 3.62(1H, br d, J=11.3Hz), 3.14(1H, br dd, J=12.8, 9.8Hz), 2.95(1H, dd, J=16.8, 4.5Hz), 2.83(1H, dd, J=16.8, 8.1Hz), 2.22(1H, br d, J=13.4Hz), 1.68-1.92(4H, m), 1.46-1.51(1H, m). MS(ESI) m/z 503(M+H) <sup>+</sup>	-
B-18		1H-NMR(400MHz, D2O) $\delta$ 8.02(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.3, 2.2Hz), 7.66(1H, ddd, J=8.5, 2.2, 1.0Hz), 7.56(1H, dd, J=8.5, 7.4Hz), 7.38(1H, d, J=3.9Hz), 4.64-4.69(1H, m), 4.60(1H, d, J=14.4Hz), 4.51(1H, d, J=14.4Hz), 3.90(1H, dd, J=11.8, 3.0Hz), 3.61(1H, br d, J=12.2Hz), 3.14(1H, br dd, J=12.2, 9.9Hz), 2.80-2.98(2H, m), 2.23(1H, br d, J=13.2Hz), 1.68-1.92(4H, m), 1.45-1.52(1H, m). MS(ESI) m/z 521(M+H) <sup>+</sup>	15

[表2-8]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-19		MS(ESI) m/z 410(M+H)+	14
B-20		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.42 (2H, br), 9.10 (2H, br), 8.15 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.82 - 7.71 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.60 - 4.48 (2H, m), 4.24 - 3.86 (4H, m), 3.14 - 2.99 (2H, m), 2.82 - 2.67 (2H, m). MS(ESI) m/z 525(M+H)+	8
B-21		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.47 - 9.36 (2H, br), 9.16 - 9.03 (2H, br), 7.99 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J=10.7, 1.4 Hz), 7.82 - 7.70 (2H, m), 7.29 - 7.23 (1H, m), 5.96 - 5.59 (1H, m), 5.30 - 5.04 (2H, m), 4.57 - 4.27 (2H, m), 4.20 - 3.71 (5H, m), 3.39 - 3.14 (2H, m), 3.10 - 2.93 (2H, m). MS(ESI) m/z 507(M+H)+	8
B-22		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D2O) $\delta$ 8.00(1H, d, J=3.9Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, d, J=3.9Hz), 4.72-4.79(1H, m), 4.69(1H, d, J=14.6Hz), 4.60(1H, d, J=14.6Hz), 3.79(1H, d, J=5.3Hz), 3.02(1H, dd, J=17.3, 4.4Hz), 2.90(3H, s), 2.89(1H, dd, J=17.3, 8.3Hz), 2.45-2.50(1H, m), 1.10(3H, d, J=6.8Hz), 0.96(3H, d, J=6.7Hz). MS(ESI) m/z 505(M+H)+	-
B-23		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D2O) $\delta$ 8.04(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, dd, J=10.3, 2.2Hz), 7.66(1H, ddd, J=8.5, 2.2, 1.0Hz), 7.55(1H, dd, J=8.5, 7.5Hz), 7.42(1H, d, J=3.9Hz), 4.75-4.79(1H, m), 4.70(1H, d, J=14.4Hz), 4.60(1H, d, J=14.4Hz), 3.79(1H, d, J=5.3Hz), 3.02(1H, dd, J=17.3, 4.3Hz), 2.91(3H, s), 2.90(1H, dd, J=17.3, 8.5Hz), 2.43-2.51(1H, m), 1.09(3H, d, J=6.8Hz), 0.96(3H, d, J=6.7Hz). MS(ESI) m/z 523(M+H)+	16
B-24		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.93 - 7.73 (2H, m), 7.54 - 7.36 (3H, m), 4.70 (2H, s), 4.32 (1H, dd, J=9.1, 5.3 Hz), 3.79 (1H, d, J=5.6 Hz), 2.93 (3H, s), 2.66 - 2.39 (3H, m), 2.31 - 2.05 (1H, m), 2.05 - 1.83 (1H, m), 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.7 Hz). MS(ESI) m/z 519 (M+H)+	16

[0244]

[表2-9]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-25		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.70 (2H, s), 4.67 - 4.62 (1H, m), 3.79 (1H, d, J=5.4 Hz), 3.00 - 2.91 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J=16.9, 8.5 Hz), 2.46 (1H, m), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.7 Hz). MS(ESI) m/z 505 (M+H)+	16
B-26		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.69 - 7.62 (1H, m), 7.59 - 7.50 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.70 (2H, s), 4.49 - 4.26 (1H, m), 3.80 (1H, d, J=5.3 Hz), 2.92 (3H, s), 2.54 - 2.46 (1H, m), 2.46 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.30 - 2.04 (1H, m), 2.08 - 1.81 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz). MS(ESI) m/z 537 (M+H)+	17
B-27		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.04 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.69 - 7.62 (1H, m), 7.60 - 7.50 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.81 - 4.74 (1H, m), 4.70 (2H, s), 3.80 (1H, d, J=5.5 Hz), 3.06 - 2.95 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J=17.1, 8.4 Hz), 2.51 - 2.40 (1H, m), 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.7 Hz). MS(ESI) m/z 523 (M+H)+	-
B-28		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.05 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 2.1 Hz), 7.69 - 7.61 (1H, m), 7.62 - 7.50 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.38 - 7.24 (3H, m), 7.23 - 7.13 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.33 (1H, dd, J=8.1, 4.9 Hz), 4.16 (1H, dd, J=10.8, 5.3 Hz), 3.50 (1H, dd, J=13.1, 5.3 Hz), 3.21 - 3.03 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J=17.1, 4.9 Hz), 2.49 (1H, dd, J=17.1, 8.1 Hz). MS(ESI) m/z 571 (M+H)+	16
B-29		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.05 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.69 - 7.62 (1H, m), 7.61 - 7.50 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.37 - 7.25 (3H, m), 7.24 - 7.14 (2H, m), 4.73 - 4.66 (2H, m), 4.26 - 4.12 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=8.6, 4.9 Hz), 3.50 (1H, dd, J=12.9, 5.4 Hz), 3.18 - 3.03 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.17 - 2.01 (1H, m), 2.03 - 1.85 (2H, m), 1.82 - 1.65 (1H, m). MS(ESI) m/z 584 (M+H)+	16
B-30		1H-NMR (400 MHz, D2O) $\delta$ 8.01 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 - 7.40 (3H, m), 7.35 - 7.24 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.71 (2H, s), 4.36 - 4.24 (1H, m), 4.22 - 4.02 (1H, m), 3.61 - 3.39 (1H, m), 3.23 - 3.05 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J=17.0, 4.9 Hz), 2.48 (1H, dd, J=17.0, 8.1 Hz). MS(ESI) m/z 553 (M+H)+	16

[0245]

[表2-10]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.01 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.52 – 7.40 (3H, m), 7.36 – 7.25 (3H, m), 7.25 – 7.10 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.27 – 4.12 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=8.8, 4.8 Hz), 3.51 (2H, dd, J=13.2, 5.0 Hz), 3.20 – 3.02 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.13 – 2.01 (1H, m), 2.02 – 1.85 (2H, m), 1.74 (1H, d, J=8.6 Hz). MS(ESI) m/z 567 (M+H) <sup>+</sup>	16
B-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.04 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 2.1 Hz), 7.69 – 7.61 (1H, m), 7.60 – 7.48 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.70 (2H, s), 4.31 (1H, dd, J=8.5, 5.6 Hz), 4.01 – 3.82 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.27 – 2.08 (1H, m), 2.08 – 1.75 (3H, m), 1.70 – 1.46 (1H, m), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.7 Hz). MS(ESI) m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>	18
B-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.70 (2H, s), 4.36 – 4.16 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J=10.6, 4.4 Hz), 2.89 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.11 (1H, s), 2.05 – 1.72 (3H, m), 1.72 – 1.44 (1H, m), 0.91 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8 Hz). MS(ESI) m/z 533 (M+H) <sup>+</sup>	18
B-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.00 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.71 (2H, s), 4.65 – 4.59 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J=10.9, 4.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J=16.9, 4.5 Hz), 2.88 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J=16.9, 8.8 Hz), 2.03 – 1.74 (2H, m), 1.62 (1H, s), 0.90 (6H, d, J=6.5 Hz). MS(ESI) m/z 519 (M+H) <sup>+</sup>	-
B-35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.03 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 2.1 Hz), 7.69 – 7.60 (1H, m), 7.60 – 7.48 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.70 (2H, s), 4.67 – 4.63 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=10.9, 4.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J=17.1, 4.6 Hz), 2.93 – 2.79 (4H, m), 2.01 – 1.71 (2H, m), 1.70 – 1.51 (1H, m), 0.90 (6H, d, J=6.5 Hz). MS(ESI) m/z 537 (M+H) <sup>+</sup>	18
B-36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.03 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.68 – 7.63 (1H, m), 7.58 – 7.51 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.70 (2H, s), 4.37 (1H, dd, J=9.7, 5.0 Hz), 3.96 (1H, dd, J=11.1, 4.4 Hz), 2.90 (3H, s), 2.52 – 2.32 (2H, m), 2.27 – 2.09 (1H, m), 2.05 – 1.69 (3H, m), 1.54 – 1.43 (1H, m), 0.93 (3H, d, J=3.9 Hz), 0.91 (3H, d, J=3.9 Hz). MS(ESI) m/z 551 (M+H) <sup>+</sup>	18

[0246]

[表2-11]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-37		MS(ESI) m/z 493(M+H)+	-
B-38		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 7.99 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.70 (2H, s), 4.54 - 4.36 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 2.89 (1H, dd, J=16.8, 8.5 Hz), 2.83 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.64 (3H, s). MS(ESI) m/z 491 (M+H)+	16
B-39		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.02 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 2.1 Hz), 7.69 - 7.61 (1H, m), 7.60 - 7.50 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.71 (2H, s), 4.52 - 4.35 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=16.7, 4.9 Hz), 2.87 (1H, dd, J=16.7, 8.5 Hz), 2.83 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.63 (3H, s). MS(ESI) m/z 509 (M+H)+	16
B-40		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.02 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.3, 2.1 Hz), 7.68 - 7.62 (1H, m), 7.61 - 7.50 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.70 (2H, s), 4.50 - 4.38 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.35 - 2.20 (1H, m), 2.17 - 1.99 (1H, m), 1.66 (6H, s). MS(ESI) m/z 523 (M+H)+	16
B-41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ 8.02 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.69 - 7.62 (1H, m), 7.58 - 7.51 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.75 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.47 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.04 (1H, dd, J=16.7, 5.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J=16.7, 8.4 Hz), 2.85 (3H, s), 2.43 - 2.11 (4H, m), 1.99 - 1.72 (4H, m), 1.00 - 0.96 (1H, m). MS(ESI) m/z 493 (M+H)+	17
B-42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.63-9.07 (4H, br), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J=13.2, 1.2 Hz), 7.73-7.63 (2H, mm), 7.28-7.20 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 6.17-6.11 (1H, m), 5.81 (2H, s). MS(ESI) m/z 388 (M+H)+	-

[0247]

[表2-12]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.53–9.33 (2H, br), 9.33–9.12 (2H, br), 8.00–7.88 (2H, m), 7.82–7.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.07–3.84 (2H, m), 3.47–3.24 (2H, m), 3.05–2.81 (2H, m). MS(ESI) $m/z$ 378(M+H) <sup>+</sup>	-
B-44		MS(ESI) $m/z$ 507(M+H) <sup>+</sup>	-
B-45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.48 – 9.35 (2H, br), 9.25 – 9.08 (2H, br), 8.02 – 7.84 (1H, m), 7.82 – 7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.12 – 7.01 (1H, m), 5.99 – 5.74 (1H, m), 5.45 – 5.02 (2H, m), 4.59 – 4.20 (3H, m), 4.17 – 3.97 (2H, m), 3.96 – 3.83 (2H, m), 3.14 – 2.83 (2H, m), 2.40 – 2.25 (2H, m), 2.25 – 2.12 (2H, m), 2.12 – 1.89 (2H, m). MS(ESI) $m/z$ 547(M+H) <sup>+</sup>	-
B-46		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (2H, s), 9.10 (2H, s), 7.97 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.96 – 7.90 (1H, m), 7.80 – 7.70 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 4.66 (2H, s), 4.56 – 4.35 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J=16.3$ , 5.9 Hz), 2.60 (1H, dd, $J=16.2$ , 7.6 Hz). MS(ESI) $m/z$ 467 (M+H) <sup>+</sup>	24
B-47		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.40 (2H, s), 9.06 (2H, s), 8.02 – 7.86 (2H, m), 7.88 – 7.65 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.74 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.53 – 4.34 (1H, m), 4.25 – 4.01 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J=16.3$ , 7.4 Hz), 2.61 (1H, dd, $J=16.3$ , 7.6 Hz), 1.22 – 1.00 (6H, m). MS(ESI) $m/z$ 495 (M+H) <sup>+</sup>	24
B-48		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.34 (2H, s), 8.94 (2H, s), 7.97 – 7.73 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.63 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.47 – 4.26 (1H, m), 4.26 – 3.91 (1H, m), 2.75 – 2.63 (1H, m), 2.63 – 2.54 (1H, m), 1.11 (6H, t, $J=7.0$ Hz). MS(ESI) $m/z$ 477 (M+H) <sup>+</sup>	24

[0248]

[表2-13]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-49		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (2H, s), 9.13 (2H, s), 7.96 – 7.89 (2H, m), 7.80 – 7.71 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.61 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 4.53 – 4.36 (1H, m), 3.11 – 2.93 (2H, m), 2.78 – 2.64 (1H, m), 2.58 (1H, dd, $J=16.2, 7.0$ Hz), 2.01 – 1.85 (1H, m), 0.91 – 0.76 (6H, m). MS(ESI) $m/z$ 509 (M+H) <sup>+</sup>	-
B-50		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D $_2$ O) $\delta$ 7.89 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.71 (2H, s), 4.22 (1H, dd, $J=9.7, 4.6$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J=14.8, 7.7$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J=14.8, 7.5$ Hz), 2.30 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.10 (2H, dd, $J=13.3, 5.8$ Hz), 2.00 – 1.77 (3H, m), 0.85 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 0.83 (3H, d, $J=6.2$ Hz). MS(ESI) $m/z$ 505 (M+H) <sup>+</sup>	24
B-51		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (2H, s), 9.12 (2H, s), 7.99 – 7.87 (2H, m), 7.80 – 7.67 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.49 – 4.39 (1H, m), 3.97 (2H, s), 2.71 (1H, dd, $J=16.4, 6.3$ Hz), 2.59 – 2.52 (1H, m). MS(ESI) $m/z$ 511 (M+H) <sup>+</sup>	25
B-52		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.34 (2H, s), 8.96 (2H, s), 8.01 – 7.74 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.58 – 4.28 (1H, m), 3.96 (2H, s), 2.87 – 2.60 (1H, m), 2.62 – 2.51 (1H, m). MS(ESI) $m/z$ 493 (M+H) <sup>+</sup>	-
B-53		MS(ESI) $m/z$ 517(M+H) <sup>+</sup>	24
B-54		MS(ESI) $m/z$ 535(M+H) <sup>+</sup>	24

[0249]

[表2-14]

Compound No.	Structure	Analysis data	類似実施例
B-55		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 – 9.24 (2H, br), 9.24 – 8.99 (2H, br), 7.93 – 7.78 (2H, m), 7.74 – 7.62 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.62 (2H, s), 4.42 – 4.31 (1H, m), 3.64 – 3.54 (2H, m), 2.74 – 2.62 (2H, m), 2.58 – 2.45 (2H, m). MS(ESI) m/z 479(M+H) <sup>+</sup>	-
B-56		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.51 – 9.32 (2H, br), 9.26 – 9.09 (2H, br), 8.47 (0.5H, d, J=8.1 Hz), 8.23 (0.5H, d, J=8.1 Hz), 7.97 – 7.89 (2H, m), 7.81 – 7.69 (2H, m), 7.14 (1H, d J=3.9 Hz), 5.84 (0.5H, ddd, J=22.4, 10.4, 5.2 Hz), 5.70 (0.5H, ddd, J=16.1, 10.9, 5.8 Hz), 5.21 – 5.02 (2H, m), 4.63 – 4.49 (1H, m), 4.06 – 3.82 (4H, m), 3.20 – 3.08 (2H, m), 2.88 – 2.47 (4H, m). MS(ESI) m/z 549(M+H) <sup>+</sup>	-
B-57		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 – 9.22 (2H, br), 9.16 – 8.91 (2H, br), 7.92 – 7.86 (2H, m), 7.80 – 7.76 (1H, m), 7.56 – 7.49 (1H, m), 5.97 – 5.61 (2H, m), 5.40 – 4.97 (4H, m), 4.57 – 3.77 (7H, m), 3.10 – 2.97 (2H, m), 2.78 – 2.65 (1H, m), 2.37 – 2.19 (4H, m), 2.18 – 2.04 (1H, m), 2.02 – 1.84 (1H, m). MS(ESI) m/z 603(M+H) <sup>+</sup>	-
B-58		1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46(2H, br s), 9.22 (2H, br s), 8.00–7.95 (2H, m), 7.80–7.75 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.55 (2H, s), 3.88 (2H, s), 3.18 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.87 (2H, m), 1.93(1H, m), 1.65–1.45(2H, m), 0.88(3H, t, J=6.8 Hz), 0.82 (6H, d, J=6.8 Hz). MS (ESI) m/z 493 (M+H) <sup>+</sup>	-
B-59		1H NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) δ 8.06 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=10.4, 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.56 (1H, t, J=3.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.35 – 7.25 (3H, m), 7.22 – 7.15 (2H, m), 4.75 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J=8.0, 3.6 Hz), 4.16 (1H, dd, J=10.8, 5.2 Hz), 3.51 (1H, dd, J=12.8, 5.2 Hz), 3.10 (1H, t, J=12.8 Hz), 2.99 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J=17.2, 4.8 Hz), 2.50 (1H, dd, J=17.2, 8.0 Hz). MS(ESI) m/z 571 (M+H) <sup>+</sup>	16
B-60		MS(ESI) m/z 521(M+H) <sup>+</sup>	-

## [0250] 試験例 1 : トリプシン阻害活性の測定

96穴プレート (#3915、Costar社) を用い、被験化合物 25 μL と、200mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.0) に混和した 2



0  $\mu$ M 蛍光酵素基質 (Boc-Phe-Ser-Arg-AMC) 50  $\mu$ L を混和させた後、ヒトリプシン (Sigma 社) 25  $\mu$ L を添加した。蛍光プレートリーダー fmax (Molecular Devices 社) を用いて、励起波長 355 nm、蛍光波長 460 nm の経時変化から反応速度を測定した。被験化合物濃度、反応速度の逆数、および酵素基質の  $K_m$  値より、Dixon プロットを用いて  $K_i$  値を算出した。結果を表 3 に示す。

[0251] 試験例 2 : エンテロペプチダーゼ阻害活性の測定

96 穴プレート (#3915、Costar 社) を用い、被験化合物 25  $\mu$ L、400 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.0) 25  $\mu$ L、および 0.5 mg/mL 蛍光酵素基質 (Gly-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys- $\beta$ -Naphthylamide) 25  $\mu$ L を混和させた後、リコンビナントヒトエンテロペプチダーゼ (R&D Systems 社) 25  $\mu$ L を添加した。蛍光プレートリーダー fmax (Molecular Devices 社) を用いて、励起波長 320 nm、蛍光波長 405 nm の経時変化から反応速度を測定した。被験化合物濃度、反応速度の逆数、および酵素基質の  $K_m$  値より、Dixon プロットを用いて  $K_i$  値を算出した。結果を表 3 に示す。

[0252]

[表3]

化合物番号	エンテロペプチダーゼ 阻害活性	トリプシン阻害活性
	Ki (nM)	Ki (nM)
A-5	0.82	0.24
A-6	0.67	0.08
A-10	0.65	0.97
A-14	0.56	0.45
A-20	0.94	0.54
A-21	0.38	0.84
B-10	0.24	0.25
B-11	0.78	0.64
B-12	0.95	1.14
B-13	0.43	0.29
B-14	0.24	0.19
B-15	0.69	0.52
B-18	0.44	0.92
B-20	0.15	0.21
B-21	1.00	0.38
B-23	0.75	0.44
B-26	1.00	0.38
B-27	0.78	0.68
B-29	0.38	0.70
B-32	0.90	0.70
B-35	0.53	0.81
B-36	0.61	0.89
B-37	1.27	1.57
B-41	0.97	1.56
B-42	0.61	0.82
B-43	0.69	0.56
B-45	0.62	0.71
B-46	0.38	0.87
B-47	0.33	0.69
B-55	0.20	0.24
B-56	0.77	0.43
B-59	0.98	3.31
B-60	0.53	0.42

[0253] このように、本発明の化合物は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害活性と優れたトリプシン阻害活性とを示すことが確認された。したがって、エンテロペプチダーゼ及びトリプシンの阻害活性を有する本発明の化合物は、タンパク質、脂質及び糖質の消化能力を低下させ、肥満症または高脂血症の治療または予防薬として有効であることが示された。

[0254] 試験例3：抗糖尿病作用の評価

肥満2型糖尿病を自然発症することが知られているKK-A<sup>y</sup>/JCLマウ

ス（雄性、5～7週令、日本クレア株式会社）を購入し、1週間の予備飼育期間の後、体重、飽食時血糖を指標として各群6匹となるよう群分けを行う。動物はポリカーボネートケージ中で個別飼育し、給水瓶にて水を自由摂取させる。試験期間中、粉末飼料CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社）に被験化合物を1～50mg/100gとなるよう混合したものを自由摂取させる。対照群にはCRF-1のみを与える。1週間の投与期間の後、動物の尾静脈より血液6μLを採取し、アキュチェックアビバ（日本ロシュ株式会社）を用いて血糖値を測定する。Dunnettの多重比較またはStudentのt検定を用いて、対照群との有意差を検定する（有意水準5%未満）。このように、被験化合物が、有意な血糖降下作用を示すことを確認することができる。

エンテロペプチダーゼ阻害活性とトリプシン阻害活性とを有する本発明の化合物は、血糖上昇抑制もしくは血糖降下作用を示すことを確認することができる。また、血糖上昇抑制もしくは血糖降下作用を示すことにより、本発明の化合物が、インスリン抵抗性改善作用を示すことや、肥満症、糖尿病合併症またはメタボリックシンドロームの治療または予防剤としても有用であることを確認することができる。

[0255] 参考例1：参考化合物A（N-〔3-〔5-（4-アミジノ-2-フルオロフェノキシカルボニル）チオフェン-2-イル〕プロパノイル〕-L-アスパラギン酸 トリフルオロ酢酸塩）の合成

（工程1）5-（2-tert-ブトキシカルボニルエテニル）チオフェン-2-カルボン酸 ベンジルエステルの合成

60%水素化ナトリウム（1.64g、41mmol）のテトラヒドロフラン（50mL）懸濁液に、0℃にてジエチルホスホ酢酸 tert-ブチルエステル（12.0g、47.6mmol）を滴下した。室温にて20分間攪拌した後、5-ホルミル-2-チオフェンカルボン酸 ベンジルエステル（8.75g、35.5mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、

1 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー（10～30%酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒）にて精製して標題化合物（10.6 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.43–7.30 (5H, m), 7.18 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 5.38 (2H, s), 1.52 (9H, s).

[0256] (工程2) 5-(tert-ブトキシカルボニルエチル)チオフェン-2-カルボン酸の合成

工程1で得られた化合物（0.5 g、1.45 mmol）をメタノール（5 mL）とクロロホルム（0.5 mL）に溶解し、水酸化パラジウム（0.1 g）を加えて水素雰囲気下、室温で一晩乾燥した。反応液をセライトろ過して、溶媒を減圧留去して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.54 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.38 (9H, s).

MS (ESI)  $m/z$  257 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[0257] (工程3) N-{3-[5-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシカルボニル)チオフェン-2-イル]プロパノイル}-L-アスパラギン酸トリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物（112 mg、0.44 mmol）と4-アミノ-2-フルオロフェノールトリフルオロ酢酸塩（118 mg、0.44 mmol）をピリジン（3 mL）に懸濁し、WSC 塩酸塩（169 mg、0.88 mmol）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸（3 mL）を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り）にて精製後、凍結乾燥して白色固体（170 mg）を得た。得られた白色固体（50 mg、0.11 mmol）とL-アスパラギン酸ジ-tert-ブチルエス

テル 塩酸塩 (39 mg、0.12 mmol) をピリジン (3 mL) に懸濁し、WSC 塩酸塩 (83 mg、0.43 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水-アセトニトリル、それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸入り) にて精製後、凍結乾燥して標題化合物 (73 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (2H, s), 9.11 (2H, s), 8.33 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.93 (2H, m), 7.73 (2H, m), 7.12 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 4.55 (1H, m), 3.13 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.68 (1H, dd,  $J=12.4, 6.0$  Hz), 2.62-2.55 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z$  452 (M+H) $^+$

#### [0258] 参考例 2

参考化合物Aのエンテロペプチダーゼ阻害活性とトリプシン阻害活性の $K_i$ 値を試験例1、2に記載の方法と同様に測定した結果は、それぞれ1.36 nM, 1.76 nMであった。参考化合物は、優れたエンテロペプチダーゼ阻害活性とトリプシン阻害活性を有することが確認された。

#### [0259] 試験例 4 : 抗糖尿病作用の評価

肥満2型糖尿病を自然発症することが知られているKK-A $y$ /JCLマウス (雄性、5-7週令、日本クレア株式会社) を購入し、1週間の予備飼育期間の後、体重、飽食時血糖を指標として各群6匹となるよう群分けを行った。動物はポリカーボネートケージ中で個別飼育し、給水瓶にて水を自由摂取させた。試験期間中、粉末飼料CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社) に参考化合物Aの塩酸塩を5.6mg/100gとなるよう混合したものを自由摂取させた。対照群にはCRF-1のみを与えた。1週間の投与期間の後、動物の尾静脈より血液6  $\mu\text{L}$  を採取し、アキュチェックアビバ (日本ロシュ株式会社) を用いて血糖値を測定した。結果を表4に示す。Dunnettの多重比較またはStudentのt検定を用いて、対照群との有意差を検定し

た（有意水準5%未満）。このように、本発明の化合物と類似した構造を有し、さらに本発明の化合物と同様にエンテロペプチダーゼ阻害活性とトリプシン阻害活性を有する参考化合物Aは、有意な血糖降下作用を示した。エンテロペプチダーゼ阻害活性とトリプシン阻害活性とを有する化合物は、血糖上昇抑制もしくは血糖降下作用を示すことが示された。また、血糖上昇抑制もしくは血糖降下作用を示すことにより、本発明の化合物が、インスリン抵抗性改善作用を示すことや、肥満症、糖尿病合併症またはメタボリックシンドロームの治療または予防剤としても有用であることが示された。

[0260] [表4]

	用量 (mg/100g)	血糖値の平均値 (mg/dL)	標準誤差	p 値
対照群		478	28	
参考化合物Aの 塩酸塩	5.6	249	39	< 0.001

### 産業上の利用可能性

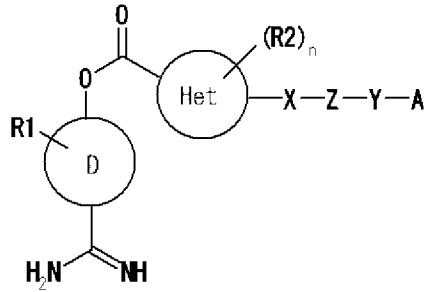
[0261] 本発明に係るトリプシン及びエンテロペプチダーゼ阻害化合物は、糖尿病または糖尿病性合併症の治療または予防薬の有効成分として使用することができる。

[0262] 本出願は、日本で出願された特願2011-127700を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[化1]



(1)

(式中、

Dは、ベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を示し、

H e t は、ヘテロ環を示し、

R 1 は、水素原子、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、

n は 0 ～ 3 の整数を示し、

R 2 は、それぞれ独立して、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、

低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、

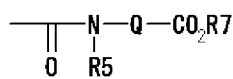
Xは、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し（但し、該低級アルキレン基が置換基を有し、Aが $-CO_2R_6$ であるとき、該置換基はオキシ基以外である。）

Zは、 $-N(R_3)-$ （式中、 $R_3$ は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、置換基を有しても良い低級アルキニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示す。）を示し、

Yは、単結合または $-(CH_2)_p-C(R_{4a})(R_{4b})-(CH_2)_q-$ （式中、 $R_{4a}$ および $R_{4b}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $p$ および $q$ は、それぞれ0～5の整数を示し、 $p+q$ は0～5の整数である。）を示し、

Aは、 $-CO_2R_6$ （式中、 $R_6$ は、水素原子または低級アルキル基を示す。）または式 (II)

[化2]



(II)

（式中、

$R_5$ は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級アルキニル基を示し、 $Q$ は、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、

$R_7$ は、水素原子または低級アルキル基を示す。）で表される基を示し、

$R_2$ と $R_3$ が結合して、ヘテロ環を構築しても良く、

$R_3$ と $R_{4a}$ 、または $R_3$ と $R_{4a}$ と $R_{4b}$ が結合して、ヘテロ環を



構築しても良く、

R 4 a と R 4 b が結合して、低級シクロアルカンを構築しても良い。

)

[請求項2] D が、ベンゼン環またはナフタレン環を示す、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

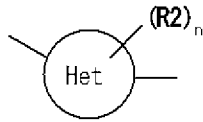
[請求項3] D が、ベンゼン環を示す、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項4] R 1 が、水素原子またはハロゲノ基を示す、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項5] H e t が、1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員の芳香環を示す、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

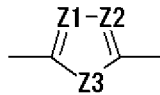
[請求項6] 一般式 ( I ) において、

[化3]

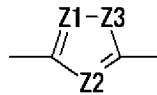


で表される部分が、式 ( III-1 ) または ( III-2 )

[化4]



( III - 1 )



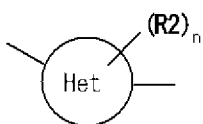
( III - 2 )

(式中、Z 1 及び Z 2 は、それぞれ独立して、C R a または窒素原子を示し、Z 3 は、酸素原子、硫黄原子または N R b を示し、ここで、R a 及び R b は、同一又は異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ニトロ基、ハロゲノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低

級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基またはスルファモイル基を示し、R aとR 3、またはR bとR 3が結合して、ヘテロ環を構築しても良い。) で表されるヘテロ環を示す、請求項5に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

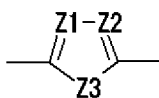
[請求項7] 一般式(1)において、

[化5]



で表される部分が、式(III-1)

[化6]



(III-1)

で表されるヘテロ環を示し、Z1およびZ2が、CR aを示し、Z3が、酸素原子または硫黄原子を示す、請求項6に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項8] Xが、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ハロゲン基、ヒドロキシル基、アミノ基、低級アルコキシル基、低級アシル基およびオキシ基からなる群より選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項9] nが0を示すか、またはnが1もしくは2を示し、R2が低級アルキル基を示す、請求項1～5および8のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項10] R3が、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級シクロアルキル基を示し、該置換基は、カルボキシル基および-CO

NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項11] R2とR3が結合して、テトラヒドロピリジンを構築する、請求項1～5および8のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項12] Yが、単結合または-C(R4a)(R4b)-（式中、R4aおよびR4bは、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。）を示す、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項13] Yが、-C(R4a)(R4b)-を示し、R4bが水素原子を示し、R3とR4aが結合して、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンおよびテトラヒドロイソキノリンからなる群より選択されるヘテロ環を構築する、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

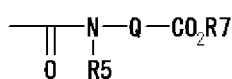
[請求項14] Yが、-C(R4a)(R4b)-を示し、R3とR4aとR4bが結合して、ピロールを構築する、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項15] Yが、-C(R4a)(R4b)-を示し、R4aとR4bが結合して、低級シクロアルカンを構築する、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項16] Aが、-CO<sub>2</sub>R6（式中、R6は、水素原子または低級アルキル基を示す。）を示す、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項17] Aが、式(II)

[化7]



(II)

(式中、

R 5 は、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、または置換基を有しても良い低級アルキニル基を示し、

Q は、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は、ニトロ基、ハロゲン基、シアノ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、グアニジノ基、ホルミル基、低級アシル基、カルボキシル基、スルホ基、ホスホノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルオキシ基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、置換基を有しても良いアリールスルホニルアミノ基、置換基を有しても良い低級シクロアルキル基、置換基を有しても良いアリール基、置換基を有しても良いアリールオキシ基、置換基を有しても良いアリールチオ基、置換基を有しても良いアラルキル基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、置換基を有しても良いアラルキルチオ基、置換基を有しても良いヘテロ環基、置換基を有しても良いヘテロ環オキシ基、置換基を有しても良いヘテロ環チオ基およびオキソ基からなる群より選択され、R 7 は、水素原子または低級アルキル基を示す。) で表される基を示す、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項18] X が、オキソ基で置換された低級アルキレン基を示す、請求項 17 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項19] R 5 が、水素原子、置換基を有しても良い低級アルキル基、または置換基を有しても良い低級アルケニル基を示し、該置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、スルホ基およびホスホノ基からなる群より選択される、請求項 1 ~ 15、17 および 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

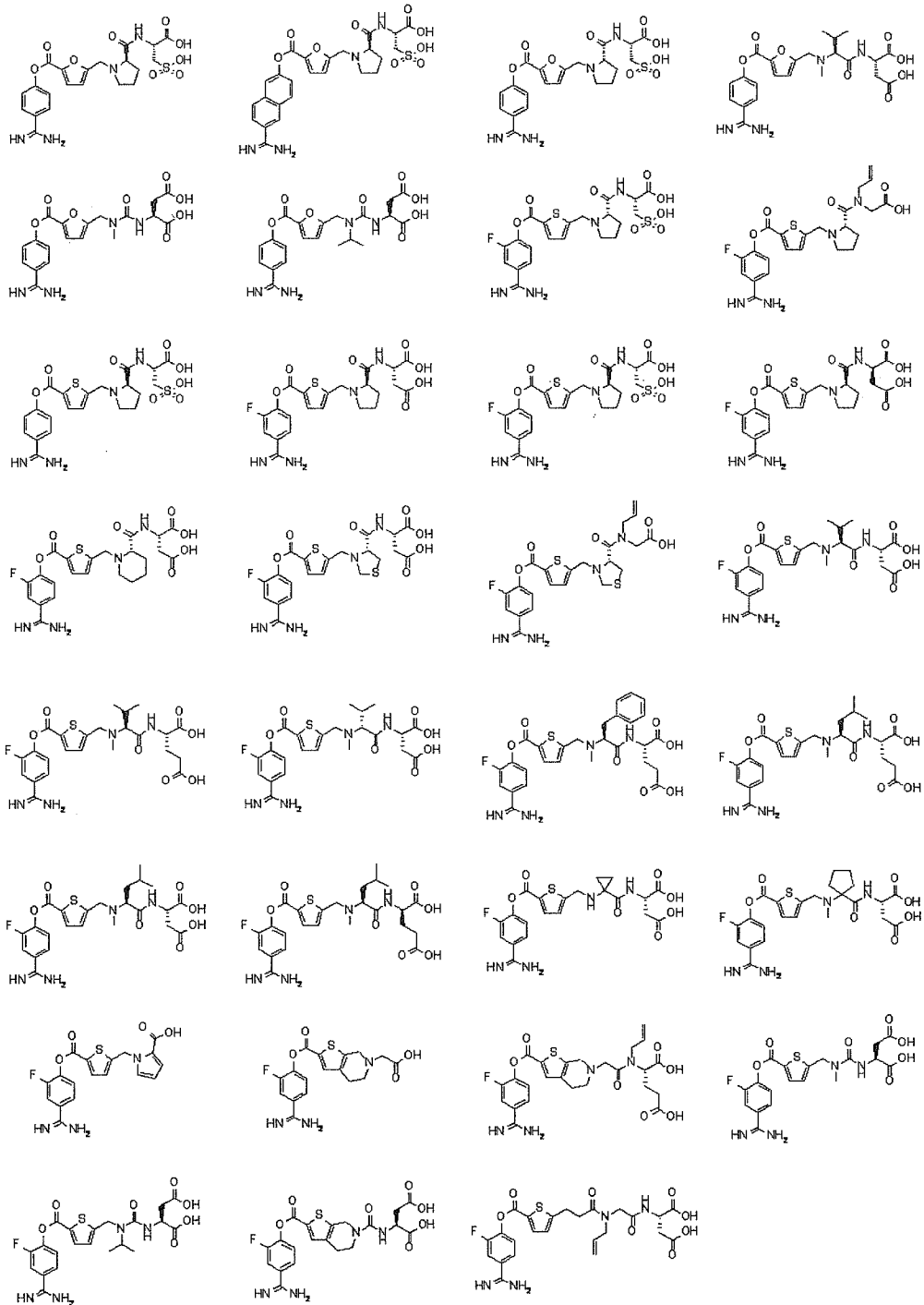
[請求項20] Q が、置換基を有しても良い低級アルキレン基を示し、該置換基は

、カルボキシル基およびスルホ基からなる群より選択される、請求項 1～15、17、18および19のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩。

[請求項21]

下記いずれかの化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

[化8]



- [請求項22] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項23] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するセリンプロテアーゼ阻害剤。
- [請求項24] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する消化管内セリンプロテアーゼ阻害剤。
- [請求項25] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するトリプシンおよびエンテロペプチダーゼの二重阻害剤。
- [請求項26] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する血糖上昇抑制剤もしくは血糖降下剤。
- [請求項27] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する糖尿病の治療または予防薬。
- [請求項28] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有するインスリン抵抗性改善薬。
- [請求項29] 請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する、肥満症、高脂血症、糖尿病性合併症またはメタボリックシンドロームの治療または予防薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064664

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D307/68, A61K31/341, A61K31/381, A61K31/4025, A61K31/427, A61K31/435, A61K31/4365, A61K38/00, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P5/50, A61P43/00, C07D333/38, C07D405/06, C07D409/06, C07D417/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-213927 A (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August 1993 (24.08.1993), entire text & EP 556024 A1 & DE 69300307 C & DE 69300307 D & NO 924758 A & PL 297964 A & AU 652076 B & DK 556024 T & ZA 9207646 A & AT 125806 T & AU 2537892 A & CA 2079267 A & FI 925311 A & HU 63841 A & MX 9205914 A & RU 2096410 C & KR 10-0229254 B & FI 925311 D0	1-29
A	JP 61-22075 A (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 January 1986 (30.01.1986), entire text (Family: none)	1-29

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 July, 2012 (04.07.12)Date of mailing of the international search report  
17 July, 2012 (17.07.12)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064664

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/057152 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 June 2006 (01.06.2006), entire text & US 2008/0009537 A1 & EP 1815865 A1	1-29
E,A	WO 2011/071048 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text (Family: none)	1-29



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/064664

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D307/68(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,  
A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i,  
A61K31/4365(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,  
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, A61P5/50(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D333/38(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i,  
C07D417/06(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D495/04

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D307/68, A61K31/341, A61K31/381, A61K31/4025, A61K31/427, A61K31/435, A61K31/4365, A61K38/00, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/08, A61P3/10, A61P5/50, A61P43/00, C07D333/38, C07D405/06, C07D409/06, C07D417/06, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 5-213927 A (鳥居薬品株式会社) 1993. 08. 24, 全文 & EP 556024 A1 & DE 69300307 C & DE 69300307 D & NO 924758 A & PL 297964 A & AU 652076 B & DK 556024 T & ZA 9207646 A & AT 125806 T & AU 2537892 A & CA 2079267 A & FI 925311 A & HU 63841 A & MX 9205914 A & RU 2096410 C & KR 10-0229254 B & FI 925311 D0	1-29

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 04. 07. 2012	国際調査報告の発送日 17. 07. 2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 砂原 一公 4 P 4763 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 61-22075 A (鳥居薬品株式会社) 1986. 01. 30, 全文 (ファミリーなし)	1-29
A	WO 2006/057152 A1 (小野薬品工業株式会社) 2006. 06. 01, 全文 & US 2008/0009537 A1 & EP 1815865 A1	1-29
E, A	WO 2011/071048 A1 (味の素株式会社) 2011. 06. 16, 全文 (ファミリーなし)	1-29

## 発明の属する分野の分類

C07D307/68(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,  
A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i,  
A61K31/4365(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,  
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/08(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/50(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D333/38(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,  
C07D409/06(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i