

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6314129号  
(P6314129)

(45) 発行日 平成30年4月18日(2018.4.18)

(24) 登録日 平成30年3月30日(2018.3.30)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07C 279/18</b> (2006.01)	C O 7 C 279/18 C S P
<b>C07D 333/40</b> (2006.01)	C O 7 D 333/40
<b>A61K 31/381</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/381
<b>A61K 31/24</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/24
<b>C07D 307/80</b> (2006.01)	C O 7 D 307/80

請求項の数 20 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-505541 (P2015-505541)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日(2014.3.13)		武田薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/056601		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(87) 国際公開番号	W02014/142219	(74) 代理人	230104019
(87) 国際公開日	平成26年9月18日(2014.9.18)		弁護士 大野 聖二
審査請求日	平成29年3月3日(2017.3.3)	(74) 代理人	100119183
(31) 優先権主張番号	特願2013-50011 (P2013-50011)		弁理士 松任谷 優子
(32) 優先日	平成25年3月13日(2013.3.13)	(74) 代理人	100149076
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 梅田 慎介
		(74) 代理人	100173185
			弁理士 森田 裕
		(74) 代理人	100162503
			弁理士 今野 智介
		(74) 代理人	100144794
			弁理士 大木 信人

最終頁に続く

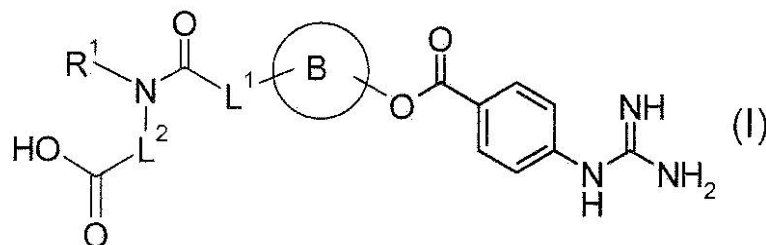
(54) 【発明の名称】 グアニジノ安息香酸エステル化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその塩。

【化1】



(式中、  
環Bはナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデ  
ンジイル、ベンゾチオフェンジイル、ベンゾフランジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフラン  
ジイルであり、

L<sup>1</sup>が結合又はメチレンであり、

L<sup>2</sup>がD1群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキレンであり、

R<sup>1</sup>がi)D2群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール、ii)D2群より選択

される置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであるか、又はR<sup>1</sup>が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成し、

ここに、D1群は

(1)ハロゲン、

(2)-OH及び-O-低級アルキル、

(3)-SH及び-S-低級アルキル、

(4)-S(O)-低級アルキル及び-S(O)<sub>2</sub>-低級アルキル、

(5)-CN、

(6)-NO<sub>2</sub>、

(7)-NH<sub>2</sub>、-NH-(低級アルキル)及び-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、

(8)-C(O)-低級アルキル、

(9)ハロゲン及び-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル、-O-(1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されていてもよい低級アルキル)、ハロゲン及び-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたアリアル、及び

(10)-C(O)-O-低級アルキル及び-CO<sub>2</sub>Hであり、

ここにD2群は

(1)ハロゲン、

(2)-OH及び-O-低級アルキル、

(3)-SH及び-S-低級アルキル、

(4)-S(O)-低級アルキル及び-S(O)<sub>2</sub>-低級アルキル、

(5)-CN、

(6)-NO<sub>2</sub>、

(7)-NH<sub>2</sub>、-NH-(低級アルキル)及び-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、

(8)-C(O)-低級アルキル、

(9)-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-(低級アルキル)及び-C(O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、

(10)-C(O)-O-低級アルキル及び-CO<sub>2</sub>H、並びに、

(11)上記(1)~(10)に記載の置換基からなる群より選択される1以上の置換基で、それぞれ置換されていてもよい、低級アルキル及び-O-低級アルキルである。) )

【請求項2】

L<sup>1</sup>が結合又はメチレンであり、L<sup>2</sup>がD1群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキレンであり、R<sup>1</sup>がi)D2群より選択される置換基で置換されていてもよいアリアル、ii)D2群より選択される置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであり、環Bがナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル又はベンゾチオフェンジイルである請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

L<sup>2</sup>がメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたエチレンである請求項2記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

L<sup>2</sup>がメチレン、メチルメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである請求項2記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

R<sup>1</sup>がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、並びにiii)-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである請求項3又は4記載の化合物又はその塩。

10

20

30

40

50

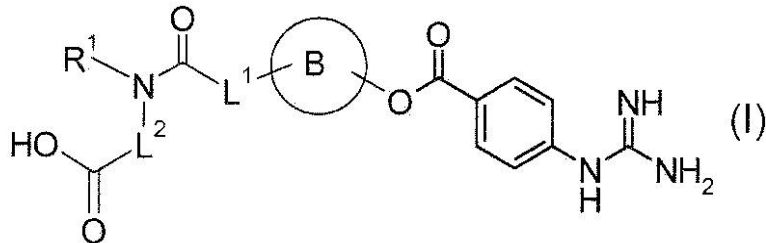
## 【請求項6】

環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル又はベンゾチオフェン-3,6-ジイルである請求項5記載の化合物又はその塩。

## 【請求項7】

式(I)の化合物又はその塩。

## 【化2】



10

(式中、

L<sup>1</sup>が結合又はメチレンであり、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル又はベンゾチオフェン-3,6-ジイルであり、

20

L<sup>2</sup>がメチレン又はメチルメチレンであり、かつ、R<sup>1</sup>がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、及びii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、からなる群より選択される1以上の置換基で置換された低級アルキルであるか、又は、L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンであり、かつ、R<sup>1</sup>がHである。)

## 【請求項8】

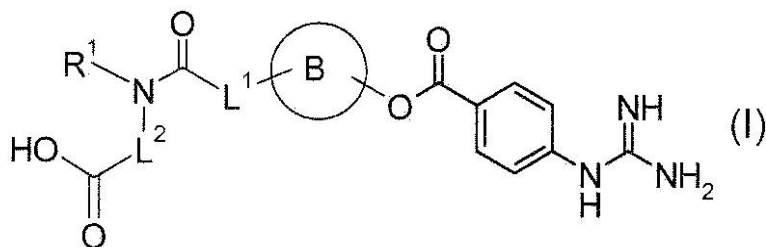
L<sup>2</sup>がメチレン又はメチルメチレンであり、R<sup>1</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-、(-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-である請求項7記載の化合物又はその塩。

30

## 【請求項9】

式(I)の化合物又はその塩。

## 【化3】



40

(式中、

L<sup>1</sup>が結合又はメチレンであり、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル、ベンゾチオフェン-3,6-ジイル、ベンゾフラン-3,6-ジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフラン-3,6-ジイルであり、及び

a) L<sup>2</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、かつ、R<sup>1</sup>がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、及びii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換さ

50

れた、チエニル及びベンゾチエニルから選択される芳香族ヘテロ環基、からなる群より選択される1以上の置換基で置換され、更に1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されていてもよい低級アルキルであるか、

b) L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、かつ、R<sup>1</sup>はHであるか、又は、

c) R<sup>1</sup>が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって、2個の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する。)

【請求項10】

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2-ナフトイル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフエン-2-カルボン酸、

10

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

3-{{(1R)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

3-{{(1S)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

N-{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}-4-カルボキシ-L-フェニルアラニン、

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルボニル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフエン-2-カルボン酸、

20

3-{{(5-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフエン-2-カルボン酸、

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

N-{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}-N-[4-(カルボキシメチル)ベンジル]グリシン、

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル}[(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ}メチル}チオフエン-2-カルボン酸、

30

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルボニル}[(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ}メチル}チオフエン-2-カルボン酸、又は

N-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル}-N-[4-(カルボキシメチル)ベンジル]グリシン、

又はその塩。

【請求項11】

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

40

【請求項12】

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

【請求項13】

3-{{(5-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

【請求項14】

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ベンゾフラン-3-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

【請求項15】

50

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2-ナフトイル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

【請求項 16】

4-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸又はその塩。

【請求項 17】

3-{{(6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルボニル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸又はその塩。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 19】

腎臓病の予防用若しくは治療用医薬組成物である請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

腎臓病の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物、例えば腎臓病治療用医薬組成物の有効成分として有用なグアニジン安息香酸エステル化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

種々の腎臓病（例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害、等）における低蛋白食療法は古くから実践されている。その奏功機序は未だ完全には解明されていないが、食事由来の蛋白質摂取を抑制することで主に蛋白質由来の(1)窒素化合物を減少させて糸球体への負荷を軽減する、(2)腎障害を起こす尿毒素物質の産生を抑制する、(3)リンやカリウムの蓄積を抑制する、(4)酸の産生を抑制する、等が考えられている。これまでに臨床試験において低蛋白食療法の腎臓病進行遅延効果が立証され((a)「The New England Journal of Medicine」、1989年、第321巻、第26号、p.1773-1777；(b)「American Journal of Kidney Diseases」、2003年、第41巻、第3号、p.S31-S34)、腎臓病患者の蛋白質摂取量が学会ガイドラインにおいても規定されている(日本腎臓学会、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」、2013年、p.25-30)。一方で低蛋白食療法は専門的知識の必要性、コストが高いこと、味等の食事におけるコンプライアンスの低さ、等から長期間の厳格な実践度が低いという問題点を有している。

【0003】

セリンプロテアーゼの一つであるトリプシンを阻害する化合物が、当該酵素の関与する疾患、例えば、膵炎及び逆流性食道炎に有用であることが知られており、実際トリプシン阻害剤である下記式(A)のメシル酸カモスタット(以下、Camostatと記載する)(特許文献1)が臨床において慢性膵炎及び逆流性食道炎に使用されている。また、本剤は糖尿病動物モデルにおいてアルブミン尿を抑制する効果(「Nephron」、1996年、第74巻、第4号、p.709-712)や、様々な腎臓病患者において尿蛋白排泄量を低下させることが報告されている(「Clinical Nephrology」、1989年、第32巻、p.119-123)。

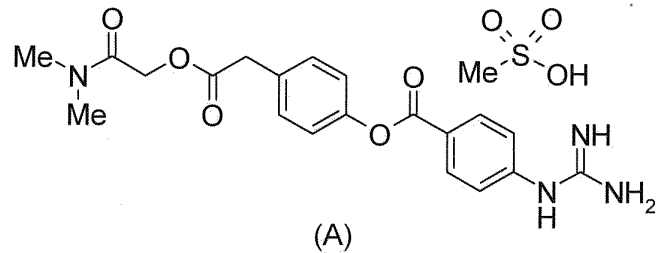
10

20

30

40

## 【化1】



## 【0004】

また、トリプシンはインフルエンザウィルスの増殖にも関与している。例えば、ウィルスが感染性を得るためには気道や腸管上皮粘膜においてトリプシンによりウィルス表面にあるヘムアグルチニン(HA)がHA1とHA2の2つのサブユニットに開裂する必要がある。トリプシンを阻害することでこのHAの開裂が阻害され、ウィルスは感染能を失い増殖が抑制されることが報告されている。すなわち、トリプシン阻害化合物は抗インフルエンザ薬としても使用できる((a)「Antiviral Research」、2011年、第92巻、第1号、p.27-36；(b)「インフルエンザウィルスの感染感受性を決める個体のプロテアーゼ群とインフルエンザ脳症の発症機序」、「日本薬理学雑誌」、2003年、第122巻、p.45-53)。

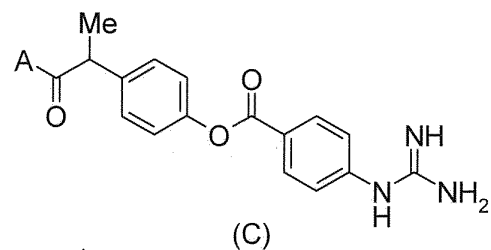
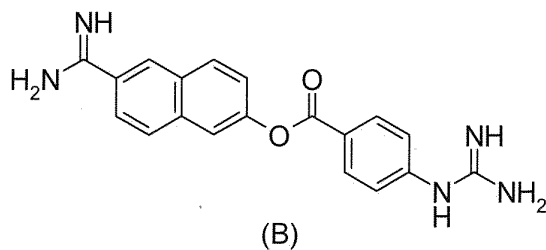
10

## 【0005】

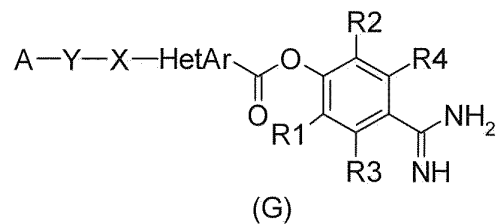
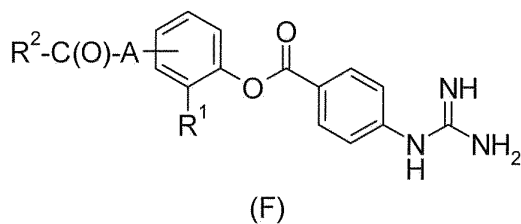
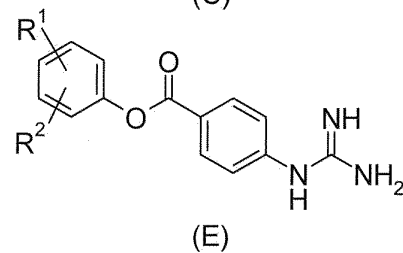
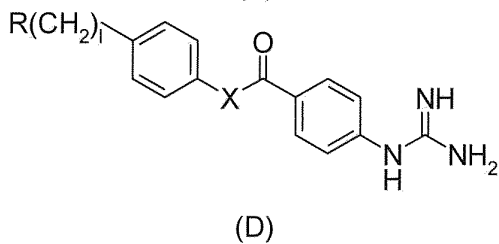
Camostat以外にトリプシン阻害作用を示す化合物として、下記式の化合物(B)(特許文献2)、化合物(C)(特許文献3)、化合物(D)(特許文献4)、化合物(E)(特許文献5)、化合物(F)(特許文献6)、化合物(G)(特許文献7)及び化合物(H)(特許文献8)が報告されている。しかしながら、後記の本願発明の式(I)の化合物又はその塩はいずれにも開示されていない。

20

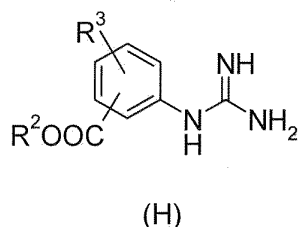
## 【化2】



30



40



(式(C)中、Aは-N(R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>)等を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はH、炭素数1~8の低級アルキル、置換基を

50

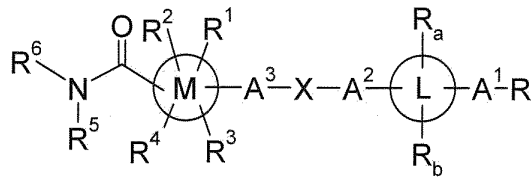
有していてもよいアルキル等である。式(D)中、Xは酸素原子又は硫黄原子を、Rは-C(O)N(R<sup>1</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(1-アザビシクロ[3.3.0]オクタン-5-イル)等である。式(E)中、R<sup>1</sup>は水素原子又はハロゲン原子を、R<sup>2</sup>は-OCOR<sup>3</sup>等である。式(F)中、Aは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>又はスチレン基を、R<sup>2</sup>は-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR<sup>4</sup>、-NHCH(-R<sup>5</sup>)-COOR<sup>4</sup>、-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-COOR<sup>4</sup>等を、mは2又は3を、pは0又は1の整数を、R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル、置換又は無置換ベンジル基を、R<sup>5</sup>は置換又は無置換ベンジル基、メトキシカルボニルメチル基であり、該置換ベンジル基の置換基はハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ヒドロキシ基、炭素数2~6の低級アルコキシ基等を意味する。式(G)中、Xは低級アルキレン等を、Yはカルボニル基等を、Aは-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>を、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、同一又は互いに異なってよく、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基等を示し、また、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は結合して、置換基を有してもよい環状アミノ基を形成してもよい。式(H)中、R<sup>2</sup>は置換フェニル基等を、R<sup>3</sup>は種々の置換基である。他の記号は各公報を参照。)

10

## 【0006】

また、炎症性サイトカインの産生及び遊離を抑制する作用を有するグアニジノ化合物として化合物(J)(特許文献9)が報告されている。しかし、後記の本願発明の式(I)の化合物又はその塩の具体的な化合物の開示や示唆はない。

## 【化3】



20

(J)

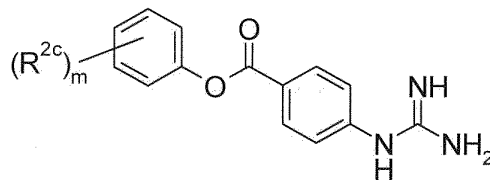
(式中、Rはグアニジノ基、アミジノ基等を、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>は結合等を、Lはアリーレン基等を、Xは-COO-等を、Mはアリーレン基等；又は窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有し、かつ縮合環を形成してもよい2価の複素環基等を、R<sup>5</sup>は水素原子等を、R<sup>6</sup>は-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>11</sup>等を、R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は水素原子等を、R<sup>11</sup>は-COOR<sup>16</sup>等を、R<sup>16</sup>は水素原子等である。他の記号は当該公報を参照。)

## 【0007】

30

また、花粉プロテアーゼ阻害剤として有用なグアニジノ化合物として化合物(K)(特許文献10)が報告されている。しかし、後記の本願発明の式(I)の化合物又はその塩の具体的な化合物の開示や示唆はない。

## 【化4】



(K)

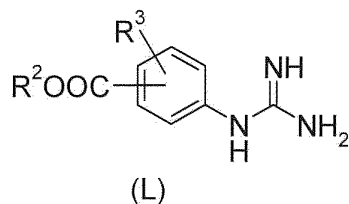
40

(式中、R<sup>2c</sup>はZ<sup>c</sup>CONR<sup>5c</sup>R<sup>6c</sup>基等を、Z<sup>c</sup>は結合等を、R<sup>5c</sup>およびR<sup>6c</sup>はそれぞれ独立して水素原子、C1~4のアルキル基、COOR<sup>4c</sup>基で置換されたC1~4のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、ピリジル基等を表わし、R<sup>4c</sup>はC1~4のアルキル基、フェニル基等を表わす。)

## 【0008】

また、イェダニプロテアーゼ阻害剤として有用なグアニジノ安息香酸誘導体(L)(特許文献11)が報告されている。しかし、後記の本願発明の式(I)の化合物又はその塩の具体的な化合物の開示や示唆はない。

## 【化5】



(式中、 $R^2$ はフェニル基、ナフチル基、置換フェニル基または置換ナフチル基を表わし、 $R^3$ は種々の置換基を表わす。)

## 【先行技術文献】

10

## 【特許文献】

## 【0009】

【特許文献1】特開昭52-089640号公報

【特許文献2】特開昭57-053454号公報

【特許文献3】国際公開第1994/013631号

【特許文献4】特開平7-053500号公報

【特許文献5】国際公開第1991/018869号

【特許文献6】特開平8-048664号公報

【特許文献7】国際公開第2011/071048号

【特許文献8】国際公開第1997/037969号

20

【特許文献9】特開平9-124571号公報

【特許文献10】特開平10-306025号公報

【特許文献11】特開平6-192085号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

医薬組成物、例えば腎臓病の予防及び/又は治療用医薬組成物の有効成分として有用なグアニジノ安息香酸エステル化合物を提供する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

30

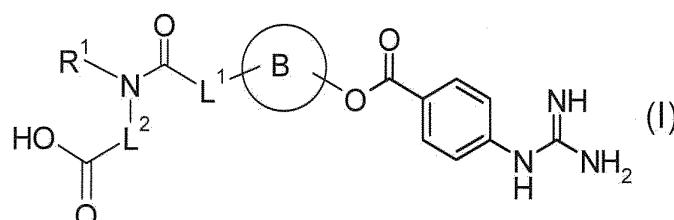
食事によって摂取される蛋白質は胃腸内で様々な酵素によって分解され、最終的にアミノ酸又はペプチドの形態で体内へ吸収される。この蛋白質の分解過程において膵臓で産生され小腸内に分泌されるトリプシンは主要な蛋白質分解酵素であり、本酵素を阻害することにより食事由来の蛋白質分解の抑制、さらには吸収が抑制され低蛋白食状態を模倣することが期待できる。すなわち本発明者らは、腸内で作用するトリプシン阻害剤は低蛋白食療法を代替する薬剤になる可能性があると考え、トリプシン阻害活性を有する化合物について鋭意検討を行った。その結果、本発明のグアニジノ安息香酸エステル化合物がトリプシン阻害活性を有し、低蛋白食療法を代替する薬剤として、腎臓病の予防及び治療に有用であることを知見して本発明を完成した。

## 【0012】

40

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び、賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

## 【化6】



50

(式中、  
 $L^1$ は結合又は-低級アルキレン-であり、  
 $L^2$ は置換されていてもよい低級アルキレンであり、  
 $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基及び $-CO_2H$ からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであり、あるいは、 $R^1$ は結合する窒素原子及び窒素原子上の $H_2C-L^2$ 基と一体となって $-CO_2H$ で置換されていてもよい環状アミノを形成していてもよく、及び  
環Bはナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル、ベンゾチオフェンジイル、ベンゾフランジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフランジイルである。)

10

## 【0013】

なお、特に記載が無い限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

## 【0014】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその塩を含有する腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)の予防及び/又は治療用医薬組成物、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含有する腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療剤を包含する。腎臓病のある態様としては、慢性腎臓病である。慢性腎臓病のある態様としては、糖尿病性腎症、慢性腎炎、ネフローゼ、腎硬化症、多発性嚢胞腎である。

20

また、本発明は、腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用、腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の治療のための式(I)の化合物又はその塩の使用、腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療のための式(I)の化合物又はその塩、及び、式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与する事からなる腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)、又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他のほ乳動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

30

## 【発明の効果】

## 【0015】

式(I)の化合物又はその塩は、トリプシン阻害作用を有し、低蛋白食療法の代替薬剤としての腎臓病(例えば、慢性腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)の予防及び/又は治療剤として、及び/又は、トリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)の予防及び/又は治療剤として使用できる。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

以下、本発明を詳細に説明する。

## 【0017】

本明細書において、「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1~6(以後、 $C_{1-6}$ と略す)のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。別の態様としては、 $C_{1-3}$ アルキルであ

50

り、さらに別の態様としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、さらに別の態様としては、メチル又はエチルであり、さらに別の態様としては、メチルであり、またさらに別の態様としては、エチルである。

「低級アルキレン」とは、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基である。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、エチルメチレン、イソブチルメチレン、メチルエチレン、ジメチルエチレン、イソブチレン、メチルプロピレン、エチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレン、ジメチルテトラメチレン等が挙げられる。別の態様としては、メチレン、メチルメチレン、エチレンであり、さらに別の態様としては、 $C_{1-3}$ アルキレンであり、さらに別の態様としては、メチレン、エチレンであり、さらに別の態様としては、メチレンであり、またさらに別の態様としてはエチレンである。

10

【0018】

「アリール」とは、炭素数6~14の単環から三環式芳香族炭化水素環基である。具体的には、フェニル、ナフチル、アントラニル等が挙げられる。別の態様としては、フェニルであり、さらに別の態様としては、ナフチルである。

【0019】

「芳香族ヘテロ環基」とは、O、N及び、Sから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成原子として含む、環員数5又は6の単環芳香族ヘテロ環基、並びに、当該単環芳香族ヘテロ環がベンゼン環若しくはチオフェン環と縮合した2環式芳香族ヘテロ環基である。具体的には、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエノピリジル、チエノピリミジニル、チエノピラジニル等が挙げられる。ある態様としては、単環芳香族ヘテロ環基である。別の態様としては、2環式芳香族ヘテロ環基である。さらに別の態様としては、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、ベンゾチエニルである。またさらに別の態様としては、チエニル、ベンゾチエニルである。

20

30

【0020】

「非芳香族ヘテロ環基」とは、O、N、及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を環構成原子として含む、環員数3~7の単環非芳香族ヘテロ環基、並びに、当該非芳香族ヘテロ環がベンゼン環、チオフェン環若しくはシクロヘキサン環と縮合した2環式非芳香族ヘテロ環基である。また、一部の結合が不飽和であってもよい。さらに、環構成原子である硫黄原子は酸化されていてもよい。さらにオキシで置換されていてもよい。具体的には、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ピラゾリジニル、ペペラジニル、アゾカニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキシドチアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキシドイソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。別の態様としては、ピロリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリルである。さらに別の態様としては、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリルである。またさらに別の態様としては、テトラヒドロイソキノリルである。

40

【0021】

「環状アミノ」とは、「非芳香族ヘテロ環基」のうち、窒素原子を有する基であって、当該窒素原子上に結合手を有する非芳香族ヘテロ環基であり、具体的には、アゼパン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ペペリジン-1-イル、ペペラジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、チアゾリジン-3-イル、1,1-ジオキシドチアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2

50

-イル、1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル、オキサゾリジン-3-イル、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、インドリン-1-イル、イソインドリン-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル等が挙げられる。別の態様としては、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである。さらに別の態様としては、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである。

【0022】

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、Iである。別の態様としては、F、Clである。

【0023】

「ナフタレンジイル」のある態様としては、ナフタレン-1,6-ジイル、若しくはナフタレン-2,6-ジイルであり、「1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル」のある態様としては、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、若しくは1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイルであり、「2,3-ジヒドロインデンジイル」のある態様としては、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイルであり、「ベンゾチオフェンジイル」のある態様としては、ベンゾチオフェン-2,6-ジイル、若しくはベンゾチオフェン-3,6-ジイルであり、「ベンゾフランジイル」のある態様としては、ベンゾフラン-3,6-ジイルであり、「2,3-ジヒドロベンゾフランジイル」のある態様としては、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3,6-ジイルである。

10

【0024】

「 $-CO_2H$ の生物学的等価体」とは、酸性プロトンを放出しうる、 $-CO_2H$ と同等の生物学的性質を有する他の原子や原子団を意味する。例えば、 $-C(O)-NH-OH$ 、 $-C(O)-NH-O$ -低級アルキル、 $-C(O)-NH-CN$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-C(O)-NH-S(O)_2-N$ (低級アルキル)<sub>2</sub>、あるいはテトラゾリル、オキサジアゾロニル、オキサジアゾールチオニル、オキサチアジアゾリル、チアジアゾロニル、トリアゾールチオニル、ヒドロキシイソオキサゾリル等が挙げられる。別の態様としては、 $-C(O)-NH-S(O)_2$ -低級アルキル、 $-C(O)-NH-S(O)_2-N$ (低級アルキル)<sub>2</sub>又はテトラゾリルであり、さらに別の態様としてはテトラゾリルである。

20

【0025】

本明細書中において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

30

【0026】

式(I)の $L^2$ の「置換されていてもよい低級アルキレン」における置換基としては、例えば、D1群より選択される置換基を挙げることができる。

D1群

(1)ハロゲン、

(2)-OH及び-O-低級アルキル、

(3)-SH及び-S-低級アルキル、

(4)-S(O)-低級アルキル及び-S(O)<sub>2</sub>-低級アルキル、

(5)-CN、

(6)-NO<sub>2</sub>、

40

(7)-NH<sub>2</sub>、-NH-(低級アルキル)及び-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、

(8)-C(O)-低級アルキル、

(9)ハロゲン及び $-CO_2H$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル、-O-(1以上の $-CO_2H$ で置換されていてもよい低級アルキル)、ハロゲン及び $-CO_2H$ からなる群より選択される1以上の置換基で置換されたアリアル、及び

(10)-C(O)-O-低級アルキル及び $-CO_2H$ 若しくはその生物学的等価体である。

【0027】

D1群の別の態様としては、

(1)1以上の $-CO_2H$ で置換されたアリアル、及び

(2)- $CO_2H$ である。

50

## 【0028】

式(I)のR<sup>1</sup>における「置換されていてよいアリール」及び「置換されていてよい芳香族ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、D2群より選択される置換基を挙げることができる。

## D2群

- (1)ハロゲン、
- (2)-OH及び-O-低級アルキル、
- (3)-SH及び-S-低級アルキル、
- (4)-S(O)-低級アルキル及び-S(O)<sub>2</sub>-低級アルキル、
- (5)-CN、
- (6)-NO<sub>2</sub>、
- (7)-NH<sub>2</sub>、-NH-(低級アルキル)及び-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、
- (8)-C(O)-低級アルキル、
- (9)-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-(低級アルキル)及び-C(O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、
- (10)-C(O)-O-低級アルキル及び-CO<sub>2</sub>H若しくはその生物学的等価体、並びに、
- (11)上記(1)~(10)に記載の置換基からなる群より選択される1以上の置換基で、それぞれ置換されていてよい、低級アルキル及び-O-低級アルキルである。

10

## 【0029】

D2群の別の態様としては、

- (1)-CO<sub>2</sub>H、及び、
- (2)1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルである。

20

## 【0030】

式(I)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

## 【0031】

(1)L<sup>1</sup>が結合又はメチレンである化合物又はその塩。別の態様としては、L<sup>1</sup>が結合である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>1</sup>が低級アルキレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>1</sup>がメチレンである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、L<sup>1</sup>が結合又はC<sub>1-3</sub>アルキレンである化合物又はその塩。

## 【0032】

(2)L<sup>2</sup>がD1群より選択される置換基で置換されていてよい低級アルキレンである化合物又はその塩。別の態様としては、L<sup>2</sup>が1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されたアリール及び-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてよい低級アルキレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>が低級アルキレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたエチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたエチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン、メチルメチレン、エチレン、2-(カルボキシメチル)トリメチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン、メチルメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン、メチルメチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン、メチルメチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキレンである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、L<sup>2</sup>がメチレン又はメチルメチレンである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである化合物又はその塩。

30

40

## 【0033】

(3)R<sup>1</sup>がi)D2群より選択される置換基で置換されていてよいアリール、ii)D2群より選択される置換基で置換されていてよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、から

50

なる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである化合物又はその塩。別の態様としては、 $R^1$ がi)D2群より選択される置換基で置換されたアリール、ii)D2群より選択される置換基で置換された芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたアリール、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換された芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換された低級アルキル又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が(-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-、(-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が(-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニルで置換された低級アルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が(1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が(-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-、(1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)D2群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール、ii)D2群より選択される置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであるか、又は $R^1$ が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する、化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、及びii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換された、チエニル及びベンゾチエニルから選択される芳香族ヘテロ環基、からなる群より選択される1以上の置換基で置換され、更に1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されていてもよい低級アルキル又はH、又は、 $R^1$ が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって、2個の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する、化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、iii)-CO<sub>2</sub>Hで置換されたベンゾチエニル、並びにiv)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換された低級アルキル又はHである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-、(-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって、2個の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する、化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルから

10

20

30

40

50

なる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、及び*i*) $-CO_2H$ 及び $-CO_2H$ で置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換された、チエニル及びベンゾチエニルから選択される芳香族ヘテロ環基、からなる群より選択される1以上の置換基で置換され、更に1以上の $-CO_2H$ で置換されていてもよい低級アルキルである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 $R^1$ が*i*) $-CO_2H$ 及び $-CO_2H$ で置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、及び*i*) $-CO_2H$ 及び $-CO_2H$ で置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、からなる群より選択される1以上の置換基で置換された低級アルキルである化合物又はその塩。

## 【0034】

(4) 環Bがナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル又はベンゾチオフェンジイルである化合物又はその塩。別の態様としては、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル又はベンゾチオフェン-3,6-ジイルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルの1位が $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルの2位が $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、環Bがその1位で $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル又はその2位で $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、環Bがその1位で $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイルである化合物又はその塩。さらに別の態様としては、環Bがその2位で $L^1$ と結合する1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイルである化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル、ベンゾチオフェン-3,6-ジイル、ベンゾフラン-3,6-ジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフラン-3,6-ジイルである化合物又はその塩。

## 【0035】

(5)  $-L^1$ -環B-が、-低級アルキレン-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル、ベンゾフランジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフランジイル)である化合物又はその塩。別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル、ベンゾフランジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフランジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル)又は $-CH_2$ -(2,3-ジヒドロインデンジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル)又は $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル)である化合物又はその塩。さらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル)である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $CH_2$ と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルの1位とが結合する、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル)である化合物又はその塩。またさらに別の態様としては、 $-L^1$ -環B-が、 $CH_2$ と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイルの2位とが結合する、 $-CH_2$ -(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル)である化合物又はその塩。

## 【0036】

10

20

30

40

50

(6) 上記(1)から(5)に記載の態様のうち任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

【0037】

本発明には、上記(6)に記載したような、上記(1)から(5)に記載の態様のうち任意の二以上の組み合わせである化合物又はその塩が含まれるが、その具体例として以下の態様も挙げられる。

【0038】

(7)  $L^1$ が結合又はメチレンであり、 $L^2$ がD1群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキレンであり、 $R^1$ がi)D2群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール、ii)D2群より選択される置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであり、環Bがナフタレンジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンジイル、2,3-ジヒドロインデンジイル又はベンゾチオフェンジイルである化合物又はその塩。

10

【0039】

(8)  $L^2$ がメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたエチレンである(7)記載の化合物又はその塩。

【0040】

(9)  $L^2$ がメチレン、メチルメチレン、エチレン又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンである(7)記載の化合物又はその塩。

【0041】

(10)  $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、ii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、並びにiii)-CO<sub>2</sub>Hからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHである(8)又は(9)記載の化合物又はその塩。

20

【0042】

(11) 環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル又はベンゾチオフェン-3,6-ジイルである(10)記載の化合物又はその塩。

30

【0043】

(12)  $L^2$ がメチレン又はメチルメチレンであり、かつ、 $R^1$ がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたフェニル、及びii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されたチエニル、からなる群より選択される1以上の置換基で置換された低級アルキルであるか、又は、 $L^2$ が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンであり、かつ、 $R^1$ がHである、(11)記載の化合物又はその塩。

【0044】

(13)  $L^2$ がメチレン又はメチルメチレンであり、 $R^1$ が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-、(-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)-CH<sub>2</sub>-又は(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたチエニル)-CH<sub>2</sub>-である、(12)記載の化合物又はその塩。

40

【0045】

(14)  $L^2$ が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたメチルメチレンであり、 $R^1$ がHである、(12)記載の化合物又はその塩。

【0046】

(15)  $L^1$ が結合又はC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、 $L^2$ がD1群より選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキレンであり、 $R^1$ がi)D2群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール、ii)D2群より選択される置換基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、並びにiii)-CO<sub>2</sub>H、からなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル又はHであるか、又は $R^1$ が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と

50

一体となって1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する、化合物又はその塩。

【0047】

(16) L<sup>1</sup>が結合又はメチレンであり、環Bがナフタレン-1,6-ジイル、ナフタレン-2,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1,6-ジイル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,6-ジイル、2,3-ジヒドロインデン-1,5-ジイル、ベンゾチオフェン-3,6-ジイル、ベンゾフラン-3,6-ジイル又は2,3-ジヒドロベンゾフラン-3,6-ジイルであり、及び

a) L<sup>2</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、かつ、R<sup>1</sup>がi)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、及びii)-CO<sub>2</sub>H及び-CO<sub>2</sub>Hで置換された低級アルキルからなる群より選択される1以上の置換基で置換された、チエニル及びベンゾチエニルから選択される芳香族ヘテロ環基、からなる群より選択される1以上の置換基で置換され、更に1以上の-CO<sub>2</sub>Hで置換されていてもよい低級アルキルであるか、

b) L<sup>2</sup>が(-CO<sub>2</sub>Hで置換されたフェニル)で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキレンであり、かつ、R<sup>1</sup>はHであるか、又は、

c) R<sup>1</sup>が結合する窒素原子及び窒素原子上のHO<sub>2</sub>C-L<sup>2</sup>基と一体となって、2個の-CO<sub>2</sub>Hで置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルを形成する、

(15)記載の化合物又はその塩。

【0048】

式(I)の化合物又はその塩に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

4-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2-ナフトイル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸、

3-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

3-{{(1R)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

3-{{(1S)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

N-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}-4-カルボキシ-L-フェニルアラニン、

4-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル}カルボニル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸、

3-{{5-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アセチル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

4-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ベンゾチオフェン-3-イル}カルボニル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸、

3-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸、

N-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}-N-[4-(カルボキシメチル)ベンジル]グリシン、

4-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル}[(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸、

4-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル}カルボニル}[(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸、又は

N-{{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ベンゾチオフェン-3-イル}カルボニル}-N-[4-(カルボキシメチル)ベンジル]グリシン、

或いはこれらの塩。

10

20

30

40

50

## 【0049】

式(I)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

## 【0050】

さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

## 【0051】

また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合があります。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

## 【0052】

さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

## 【0053】

## (製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Green e's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

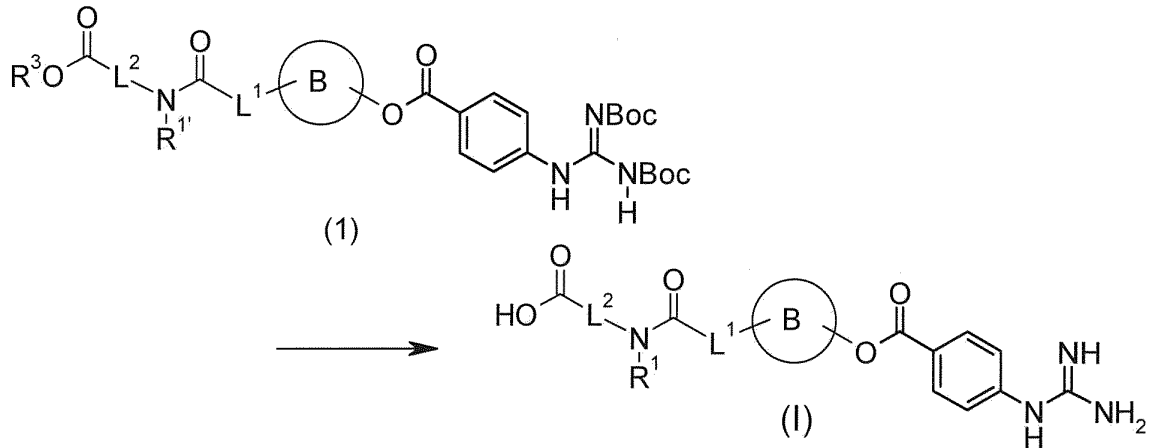
また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

## 【0054】

## (第一製法)

## 【化7】



10

(式中、 $R^3$ はH又はtert-ブチルを、Bocはtert-ブトキシカルボニルを、 $R^{1'}$ は $R^1$ に記載の基及び置換基として $-CO_2$ -tert-ブチルを有する基を示す。)

## 【0055】

本製法は、化合物1を脱保護して、本発明化合物である化合物(I)を製造する方法である。

## 【0056】

本工程は、化合物1と脱保護試薬とを当量若しくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、通常0.1時間から5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。脱保護試薬の例としては、特に限定はされないが、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

20

なお、 $R^{1'}$ 中に置換基として $-CO_2$ -tert-ブチル基が存在する場合、当該tert-ブチル基は、本工程で同時に脱保護される。

## 【0057】

(原料化合物の製造)

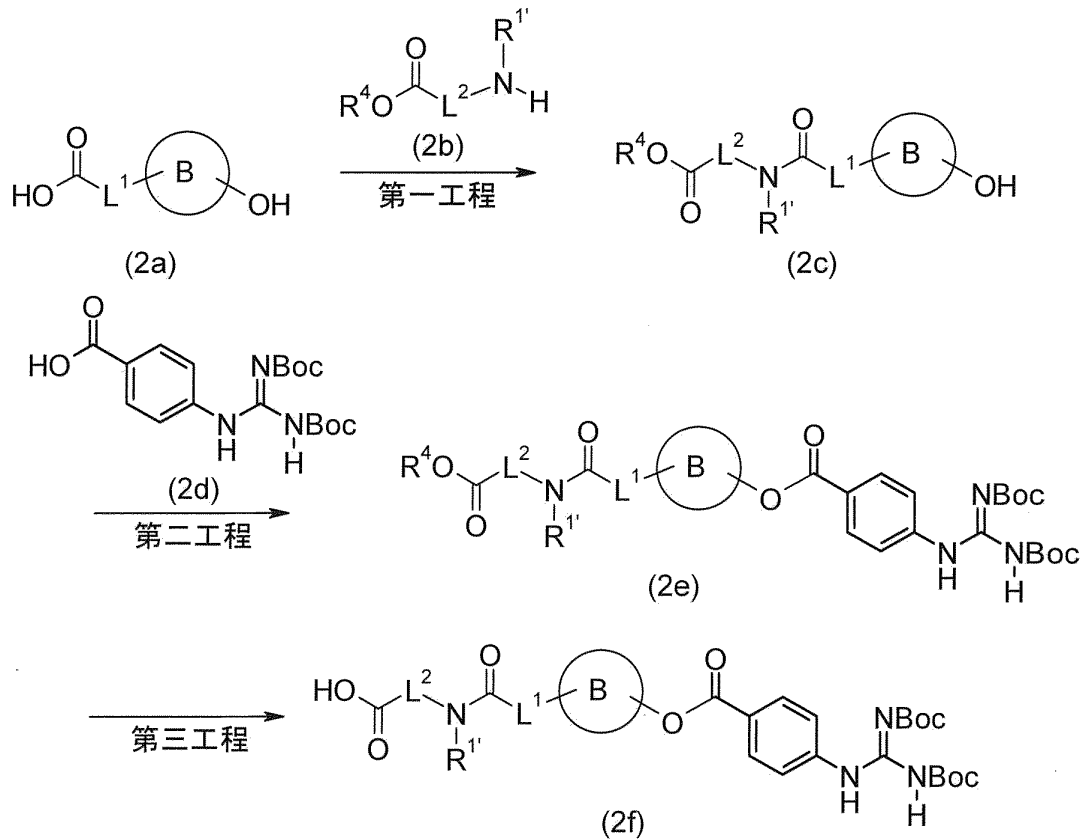
上記製造法における原料化合物は、例えば下記の方法、後述の製造例に記載の方法、公知の方法、あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

30

## 【0058】

(原料合成1)

## 【化8】



(式中、 $R^4$ はtert-ブチル基又はベンジル基を示す。)

## 【0059】

本製法は、第一製法の原料化合物1である化合物2e又は2fを製造する方法である。

## 【0060】

## (第一工程)

本工程は、化合物2aと化合物2bとのアミド化により化合物2cを得る工程である。

本工程は、化合物2aと化合物2bとを当量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは-20 ~ 60において、通常0.1時間~5日間攪拌することによって行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、アセトニトリル、水、あるいはこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リン、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスファート(COMU)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。1H-ベンゾトリアゾール-1-オール等の添加剤を用いることが反応の進行に好ましい場合もある。また、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いることが反応の進行に好ましい場合もある。

## 【0061】

なお、化合物2a及び2bは市販品として入手でき、又は公知の方法(例えば、Journal of Medicinal Chemistry、2003年、第46巻、第12号、p.2446-2455; W02006/083781等)若し

10

20

30

40

50

くはそれらに準じた方法、又は後記製造例記載の方法により製造することができる。

【0062】

(第二工程)

本工程は、化合物2cと化合物2dとのエステル化により化合物2eを得る工程である。

本工程は、原料合成1の第一工程に準じた方法を用いることができる。

【0063】

なお、化合物2dは公知の方法(例えば、Tetrahedron Letters、1993年、第34巻、第21号、p.3389-3392)若しくはそれに準じた方法により製造することができる。

【0064】

(第三工程)

本工程は、化合物2eのR<sup>4</sup>がベンジル基である場合に、ベンジル基を脱保護した化合物2fを得る工程である。

本工程は、水素雰囲気下、反応に不活性な溶媒中、化合物2eを金属触媒存在下で、通常1時間~5日間攪拌する。この反応は、通常、冷却下から加熱下、好ましくは室温で行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、水、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びこれらの混合物が挙げられる。金属触媒としては、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、トリス(トリフェニルホスフィン)クロロロジウム等のロジウム触媒が好適に用いられる。水素ガスの代わりに、化合物2eに対し等量から過剰量のギ酸またはギ酸アンモニウムを水素源として用いることもできる。

〔文献〕

M. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」  
、ACS、1996年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」19巻(2005年)(丸善)

【0065】

式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

【0066】

式(I)の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

1. ヒト及びマウストリプシン阻害活性の確認

実験にはヒトリコンビナントトリプシン(rh-trypsin ; 和光純薬工業、カタログ番号206-17171)及びマウストリプシン(m-trypsin ; マウス小腸内容物より自社にて精製)を使用した。マウス小腸内容物からのm-trypsinの精製法を以下に示す。

マウス10匹分の小腸内容物及び消化管をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中でポリトロンを用いてホモジナイズし、15,000×g、10分間の遠心処理を数回行った。その上清を、Benzamide Sepharose 4 Fast Flow樹脂(GE Healthcare : #17-5123-10)に4で16時間混和した。PBSで樹脂を洗浄した後、グリシン緩衝液(pH3.0)でm-trypsinを溶出し精製を行った。得られた精製画分は抗マウスTrypsin抗体(Santa Cruz社 : sc-67388)で認識されることをウェスタンブロット解析にて確認した。トリプシン阻害活性測定法は以下に示す。

10

20

30

40

50

化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解し、任意の濃度に希釈した(A)。AをBuffer(0.1M Tris(pH8.0)、0.15M NaCl、10mM CaCl<sub>2</sub>、0.05% Brij35)で100倍希釈した(B)。rh-trypsinは0.088 µg/mLとなるよう、m-trypsinは上記精製画分液を上記Bufferで50倍希釈した(C)。m-trypsinの希釈倍率はカイネイクス解析により0.088 µg/mL rh-trypsinと同じ活性を示すように設定した。トリプシン酵素の基質であるBZipAR溶液(Rhodamine標識基質)は5 µmol/Lになるよう上記Bufferで希釈した(D)。B; 5 µL、C; 5 µL、D; 10 µLを384穴プレートに添加し、室温にて30分インキュベーションした。蛍光シグナルはTecan Safire Fluorometerを使用して最大励起(Ex)/蛍光波長(Em)=497nm/520nmにて検出した。化合物は2500, 750, 250, 75, 25, 7.5, 2.5, 0.75, 0.25, 0.075, 0.025, 0.0075nMで検討し、酵素存在下で化合物未添加時(DMSOのみ)を0%阻害、酵素非存在下で化合物未添加時を100%阻害とし、各化合物の阻害率を算出した。得られた阻害率を基に非線形回帰からトリプシン阻害活性(IC<sub>50</sub>値,nM)を算出した。

## 【0067】

上記試験の結果を表1に示す。表中Exは被験化合物の後記実施例番号を示す(以下同様)。

## 【0068】

## 【表1】

Ex	r-h trypsin	mouse trypsin
1	0.31	0.41
2	0.4	0.51
3	0.21	0.22
4	0.43	0.61
5	0.19	0.27
6	0.29	0.20
7	0.30	0.26
8	0.43	0.57
10	1.2	1.4
11	0.31	0.68
12	1.5	1.7
13	0.25	0.36
14	0.23	0.26
15	0.10	0.18
16	0.14	0.24
17	0.22	0.27
18	0.29	0.48
19	0.39	0.60
20	0.47	0.77
21	0.38	0.52

Ex	r-h trypsin	mouse trypsin
22	0.34	0.44
23	0.46	0.46
24	0.23	0.24
25	0.28	0.35
26	0.33	0.34
27	0.32	0.35
28	0.38	0.40
29	0.26	0.23
30	0.25	0.28
31	0.23	0.22
32	0.15	0.14
33	0.18	0.16
34	0.21	0.17
35	0.37	0.42
36	0.26	0.28
37	0.24	0.18
38	0.26	0.23
39	0.18	0.13
40	0.29	0.27
41	0.26	0.22

Ex	r-h trypsin	mouse trypsin
42	0.20	0.14
43	0.17	0.19
44	0.20	0.20
45	0.36	0.54
46	0.25	0.23
47	0.26	0.29
48	0.36	0.44
49	0.37	0.45
50	0.28	0.43
51	0.34	0.38
52	0.43	0.55
53	0.54	0.60
54	0.29	0.46
55	0.35	0.47
56	0.35	0.59
57	0.19	0.38
58	0.68	0.74
59	0.71	0.87
60	0.33	0.31

## 【0069】

本発明化合物は良好なトリプシン阻害活性を示した。

## 【0070】

## 2. マウスを用いた糞中蛋白濃度上昇試験

実験には6週齢の雄性ICRマウスを用い、1群5例にて実施した。マウスを15時間絶食後、対照群は0.5%メチルセルローズ溶液(MC)を、被験薬群は化合物(5mg/kg)を0.5%MCに溶解又は懸濁し強制経口投与した。その直後から絶食を解除し自由摂餌(CE-2)を開始させ、3時間後から9時間後までの糞を回収し重量を測定した。得られた糞は6mLの蒸留水で懸濁し、1,940 × gで10分間遠心分離した。得られた上清中の蛋白質濃度をブラッドフォード法にて測定し、糞中蛋白質量を糞重量で除することで糞1g中に含まれる糞中蛋白質濃度として算出し、対照群に対する比から薬効を検討した。複数回評価した化合物については、平均値

を算出した。

【0071】

対照群を1とした場合の糞中蛋白上昇活性の結果を表2に示す。

【0072】

【表2】

Ex	folds(vs. control)
1	2.00
2	2.55
3	2.09
4	2.62
5	1.88
6	1.84
7	1.83
8	1.90
11	2.63
13	2.73
14	1.79
15	2.61
16	2.39
17	2.7
18	2.18
19	2.51
20	2.23
21	2.51
22	2.15
23	2.53

Ex	folds(vs. control)
24	1.51
25	1.35
26	1.70
27	1.98
28	1.54
29	1.43
30	1.68
31	1.51
32	1.90
33	1.39
34	2.07
35	1.59
36	1.90
37	1.74
38	1.91
39	1.08
40	1.89
41	2.01
42	2.04
43	1.98

Ex	folds(vs. control)
44	1.72
45	1.38
46	1.84
47	1.91
48	1.79
49	2.07
50	1.56
51	1.66
52	1.78
53	1.64
54	1.70
55	2.30
56	1.45
57	2.25
58	2.18
59	1.64
60	2.26

10

20

【0073】

上記表に示す化合物はトリプシン活性阻害作用により、食餌中の蛋白質が未消化のまま糞中に排出される量が増加し、生体内への蛋白質吸収が抑制されたことを示した。

【0074】

3. ラット片腎摘出ドキシソルピシン(DXR)誘発腎症モデル(腎機能低下モデル)試験

10週齢の雄性Wistarラットに左腎摘出術を行い、その1週後にDXR(5mg/kg)を尾静脈内投与することにより腎症モデルを作製した。1群10例にて試験を実施し、化合物投与期間中は昼間のみ給餌を行い、夜間は絶食とした。被験化合物(10mg/kg)はモデル作製翌日から0.5%メチルセルロース溶液(MC)に懸濁し1日2回(朝及び夜)強制経口投与した。sham(正常)群、control群には0.5%MCを強制経口投与した。被験化合物投与開始から1、2、3週間後にそれぞれ24時間採尿を行い、尿中蛋白排泄量を測定した。3週目の採尿終了後に採血を行い、血漿中クレアチニン濃度を測定した。

【0075】

上記試験の結果、例えばEx.2の化合物はcontrol群と比較して尿中蛋白排泄量が有意に低下し、3週目での抑制率は約42%であった。また本化合物は血漿中クレアチニン濃度を有意に低下させ、3週目での抑制率は約42%であった。

本試験の結果より、当該化合物は尿中蛋白排泄及び血漿中クレアチニン濃度の低下作用を示し、腎症の進行が抑制されることを確認した。

【0076】

上記試験より良好なトリプシン阻害活性、及び、蛋白質分解酵素の阻害に基づく蛋白質吸収抑制作用が確認された。また、例えばEx.2の化合物は腎機能低下を呈する腎症モデルにおける尿中蛋白排泄量及び血漿中クレアチニン濃度の低下作用が確認された。したがって、式(I)の化合物はトリプシンが関与する疾患(例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等)、及び低蛋白食の代替薬剤として、腎臓病(例えば、慢性

30

40

50

腎臓病、急性糸球体腎炎、急性腎障害等)の予防及び/又は治療剤として使用しうる。

【0077】

式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0078】

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0079】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

【0080】

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性、又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

【0081】

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、さらに、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【0082】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、さらに好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【0083】

投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は、0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

【0084】

式(I)の化合物又はその塩は、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

【実施例】

【0085】

以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。さらに、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

【0086】

また、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

【0087】

PEX: 製造例番号(化学構造式中に「\*」が付された化合物は、標記構造の立体配置を有する単一異性体であることを示す。化学構造式中に「\*\*」が付された化合物は、単一異性体であるがその立体配置が決定されていない化合物であることを示す。化学構造式中に「#」が付された化合物は、ジアステレオマー混合物を示す。)、Ex: 実施例番号(化学構造式中に「\*」が付された化合物は、標記構造の立体配置を有する単一異性体であることを示す。化学構造式中に「\*\*」が付された化合物は、単一異性体であるがその立体配置が決定されていない化合物であることを示す。化学構造式中に「#」が付された化合物は、その化合物はジアステレオマー混合物を示す。)、PSyn: 同様の方法で製造した製造例番号、Syn: 同様の方法で製造した実施例番号、Str: 化学構造式(Me: メチル、<sup>t</sup>Bu: tert-ブチル、Ph: フェニル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、Bn: ベンジル、OMe: -O-メチル、OBn: -O-ベンジル、O<sup>t</sup>Bu: -O-tert-ブチル、NBoc: -N-tert-ブトキシカルボニルを、それぞれ示す。)、Data: 物理化学データ、ESI+: 質量分析におけるm/z値(イオン化法ESI、断りのない場合(M+H)<sup>+</sup>)、ESI-: m/z値(イオン化法ESI、断りのない場合(M-H)<sup>-</sup>)、APCI+: m/z値(大気圧化学イオン化法APCI、断りのない場合(M+H)<sup>+</sup>)、APCI/ESI+: APCI/ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>(APCI/ESIはAPCIとESIの同時測定を意味する)、NMR1: ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的な(ppm)、NMR2: CDCl<sub>3</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおける特徴的な(ppm)を示す。製造例及び実施例中の「M」: mol/L、RT: 超臨界クロマトグラフィー又は液体クロマトグラフィーにおけるリテンションタイムを示し、単位は分(min)である。

【0088】

また構造式中のHClは塩酸塩を、TFAはトリフルオロ酢酸塩を示す。

【0089】

製造例 1

tert-ブチル 4-メチルチオフェン-2-カルボキシレート(12.0g)、N-ブロモスクシンイミド(10.8g)、2,2'-アゾピス(イソプロピロニトリル)(496mg)、及び四塩化炭素(119mL)の混合物を90 で1時間攪拌した。さらにN-ブロモスクシンイミド(1.08g)を加え、90 で1時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却したのち、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を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)にて精製し、tert-ブチル 4-(プロモメチル)チオフェン-2-カルボキシレート(16.3g)を得た。

tert-ブチル 4-(プロモメチル)チオフェン-2-カルボキシレート(9.90g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にtert-ブチル グリシナート 塩酸塩(18.0g)、及びトリエチルアミン(19.9mL)を加え、60 で15時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(22.7g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応懸濁液に

10

20

30

40

50

水、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(5.67g)を得た。

【0090】

製造例 2

6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(220mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.30mL)溶液にtert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(383mg)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート(489mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(500 μL)を加え、室温で20時間攪拌した。さらに0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート(222mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(200 μL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)(6-ヒドロキシ-2-ナフトイル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(277mg)を得た。

10

【0091】

製造例 3

4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸(194mg)のジクロロメタン(7.29mL)溶液にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(118mg)、tert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)(6-ヒドロキシ-2-ナフトイル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(255mg)、及び4-ジメチルアミノピリジン(18.8mg)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-{{[6-{{4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ}-2-ナフトイル]}(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(137mg)を得た。

20

30

【0092】

製造例 4

6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(960mg)のジクロロメタン(5.76mL)溶液に氷冷下1M三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(37.5mL)を10分間かけて滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷に滴下した後、攪拌した。析出物をろ取り、減圧下乾燥して6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(920mg)を得た。

【0093】

製造例 5

2-tert-ブチル 3,7-ジメチル (3R)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3,7(1H)-トリカルボキシラート(345mg)のメタノール(7.00mL)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(3.50mL)を加え、室温で3時間攪拌した。1M塩酸(3.50mL)を加え中和した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、(3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3,7-ジカルボン酸(328mg)を得た。

40

【0094】

製造例 6

(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸(1.03g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.5mL)溶液にtert-ブチル 3-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)アミノ}メチル}ベンゾアート 塩酸塩(1.96g)、トリエチルアミン(762 μL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.00g)、及び1H-ベンゾトリアゾール-1-

50

オール(705mg)を添加し、室温で13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 3-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル]アミノ}メチル)ベンゾアート(2.41g)を得た。

【0095】

製造例7

窒素雰囲気下、tert-ブチル 3-(クロロメチル)ベンゾアート(29.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)溶液にtert-ブチル グリシナート 塩酸塩(43.0g)、及びトリエチルアミン(71.6mL)を加え、60-63 で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩化アンモニウム水溶液、20%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(400mL)に溶解した後、窒素雰囲気下氷冷中4M塩化水素の酢酸エチル溶液(32.1mL)を滴下し1時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、50 で減圧下乾燥し、tert-ブチル 3-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル)ベンゾアート 塩酸塩(28.5g)を得た。

10

【0096】

製造例8

エチル (6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセタート(2.08g)及び48%臭化水素酸(40.0mL)の混合物を、120 で17時間攪拌した。反応混合物を放冷した後、減圧下濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン(100mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、析出物をろ取した。ろ液を減圧下濃縮した後、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)にて精製した。精製物にジイソプロピルエーテル(15.0mL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出物をろ取り、ジイソプロピルエーテルにて洗浄した後、室温で減圧下乾燥し、(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸(1.06g)を得た。

20

【0097】

製造例9

4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸(1.97g)のジクロロメタン(48.0mL)溶液にtert-ブチル 3-((2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル]アミノ}メチル)ベンゾアート(2.40g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.17g)、及び4-ジメチルアミノピリジン(173mg)を添加し、室温で2時間攪拌した。さらに4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸(179mg)、及びN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(100mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、tert-ブチル 3-(((6-((4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル}(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル)ベンゾアート(3.71g)を得た。

30

40

【0098】

製造例10

tert-ブチル N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート(570mg)のテトラヒドロフラン(3.00mL)、及びエタノール(3.00mL)溶液にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(138mg、50%含水品)を加え、常圧、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応懸濁液をセライト(登録商標)層を通してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート(431mg)を得た。

【0099】

50

## 製造例 1 1

3-[(ベンジル{[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]ペンタン二酸(886mg)、N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチル アセタール(1.60mL)、及びトルエン(4.43mL)の混合物を80 で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、ジ-tert-ブチル 3-[(ベンジル{[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]ペンタンジオアート(232mg)を得た。

【0100】

10

## 製造例 1 2

3,7-ジベンジル 2-tert-ブチル (3R)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3,7(1H)-トリカルボキシラート(413mg)に4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4.00mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応懸濁液を減圧下濃縮し、残渣を減圧下乾燥し、ジベンジル (3R)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3,7-ジカルボキシラート 塩酸塩(358mg)を得た。

【0101】

## 製造例 1 3

6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(100mg)、tert-ブチル 4-{[(2-tert-プトキシ-2-オキソエチル)アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(186mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(88.2 µL)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.00mL)溶液に(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウム ヘキサフルオロホスファート(243mg)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-({(2-tert-プトキシ-2-オキソエチル)[(6-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)チオフェン-2-カルボキシラート(230mg)を得た。

【0102】

20

## 製造例 1 4

tert-ブチル [4-(アミノメチル)フェニル]アセタート(1.00g)のアセトニトリル(15.0mL)溶液にトリエチルアミン(693 µL)、及びtert-ブチル ブロモアセタート(668 µL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルを加えた。有機層を0.1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル N-[4-(2-tert-プトキシ-2-オキソエチル)ベンジル]グリシナート(747mg)を得た。

【0103】

30

## 製造例 1 5

6-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸(190mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.85mL)溶液にtert-ブチル 4-({[(2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ}メチル)チオフェン-2-カルボキシラート(345mg)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート(422mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(190 µL)を加え、50 で19時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-({[(2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル][6-ヒドロキシ-1-ナフトイル]アミノ}メチル)チオフェン-2-カルボキシラート(101 mg)を得た。

【0104】

40

## 製造例 1 6

50

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン(500mg)のテトラヒドロフラン(4.00mL)、及びtert-ブチルアルコール(4.00mL)の溶液に、ジ-tert-ブチルジ炭酸エステル(656mg)、及び4-ジメチルアミノピリジン(30.6mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、tert-ブチル N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート(641mg)を得た。

【0105】

製造例17

(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)酢酸(150mg)、tert-ブチル N-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-L-フェニルアラニナート(293mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(147 $\mu$ L)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.50mL)溶液に(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスファート(368mg)を加え、60 $^{\circ}$ で8時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル N-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-N-[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル]-L-フェニルアラニナート(347mg)を得た。

【0106】

製造例18

5-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(1.50g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10.5mL)溶液に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(1.27g)を加え、室温で2時間30分間撹拌した。反応混合物にtert-ブチルアルコール(1.44mL)、及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.17mL)を加え、50 $^{\circ}$ で24時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、有機層を0.1M塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 5-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート(1.78g)を得た。

【0107】

製造例19

tert-ブチル 5-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート(1.77g)、四塩化炭素(17.7mL)、及びN-プロモスクシンイミド(2.16g)の混合物に2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(58.5mg)を加え90 $^{\circ}$ で終夜撹拌した。反応懸濁液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 5-(プロモメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート(1.51g)を得た。

【0108】

製造例20

tert-ブチル 5-(プロモメチル)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート(1.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)溶液にtert-ブチル グリシナート 塩酸塩(1.02g)、及びトリエチルアミン(1.70mL)を加え、85-95 $^{\circ}$ で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を25%塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 5-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]メチル}-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート(359mg)を得た。

【0109】

製造例21

2-tert-ブチル 3-メチル (3R)-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシラート(1.00g)のジクロロメタン(20.0mL)溶液に氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物(770 $\mu$ L)、及び2,6-ジメチルピリジン(800 $\mu$ L)を加え、氷冷下2時間撹拌し

10

20

30

40

50

た。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(15.0mL)、メタノール(3.00mL)、酢酸パラジウム(II)(37.0mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(90.0mg)、及びトリエチルアミン(1.10mL)を加え、一酸化炭素雰囲気下80 で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。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、2-tert-ブチル 3,7-ジメチル (3R)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3,7(1H)-トリカルボキシレート(350mg)を得た。

【0110】

10

#### 製造例 2 2

(3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3,7-ジカルボン酸(320mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(6.00mL)溶液に炭酸カリウム(315mg)、及び臭化ベンジル(275 µL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応懸濁液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、3,7-ジベンジル 2-tert-ブチル (3R)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3,7(1H)-トリカルボキシレート(415mg)を得た。

【0111】

20

#### 製造例 2 3

2-プロモ-1,3,5-トリメチルベンゼン(925 µL)のテトラヒドロフラン(20.0mL)溶液に、-78 下1.59M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(3.86mL)を滴下し、-78 で30分間撹拌した。反応混合物にtert-ブチル (4-プロモ-2-チエニル)アセタート(1.55g)のテトラヒドロフラン(15.0mL)溶液を滴下し、-78 で30分間撹拌した。続いて反応混合物に1.59M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(3.51mL)を滴下し、-78 で30分間撹拌した。反応混合物にさらにN,N-ジメチルホルムアミド(451 µL)を滴下し、-78 で1時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え、有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル (4-ホルミル-2-チエニル)アセタート(355 mg)を得た。

【0112】

30

#### 製造例 2 4

tert-ブチル (4-ホルミル-2-チエニル)アセタート(350mg)、tert-ブチル グリシナート(243mg)、及び酢酸(265 µL)のジクロロメタン(4.05mL)溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(656mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル N-{[5-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)-3-チエニル]メチル}グリシナート(237mg)を得た。

【0113】

40

#### 製造例 2 5

tert-ブチル [3-(アミノメチル)フェニル]アセタート(1.00g)、tert-ブチル プロモアセタート(700 µL)、炭酸カリウム(650mg)、及びアセトニトリル(20.0mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル N-[3-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)ベンジル]グリシナート(1.14g)を得た。

【0114】

#### 製造例 2 6

N-ベンジル-N-(シクロペンタ-3-エン-1-イルメチル)-2-(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラ

50

ヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド(430mg)、炭酸カリウム(174mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.30mL)の混合物に臭化ベンジル(177 µL)を加え、50 °Cで6時間撹拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、N-ベンジル-2-[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-N-(シクロペンタ-3-エン-1-イルメチル)アセトアミド(416mg)を得た。

【0115】

製造例 27

N-ベンジル-2-[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-N-(シクロペンタ-3-エン-1-イルメチル)アセトアミド(100mg)、tert-ブチルアルコール(2.40mL)、及び水(600 µL)の混合物に2.5%四酸化オスミウムのtert-ブチルアルコール溶液(269 µL)、及び4-メチルモルホリン 4-オキシド(75.5mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、N-ベンジル-2-[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-N-[(3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル]アセトアミド(107mg)を得た。

10

【0116】

製造例 28

N-ベンジル-2-[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-N-[(3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル]アセトアミド(106mg)、ヨードベンゼン ジアセテート(322mg)、ジクロロメタン(3.00mL)、及び水(1.00mL)の混合物に1-メチル-2-アザアダマンタン-N-オキシド(3.33mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で5分間撹拌した。続いて1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、3-[(ベンジル{[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]ペンタン二酸(110mg)を得た。

20

【0117】

製造例 29

[(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体の(1S)-1-フェニルエタンアミン塩(370mg)、及び酢酸エチル(4.50mL)の混合物に3M塩酸(4.50mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、[(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体(243mg)を得た。

30

【0118】

製造例 30

[(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体の(1R)-1-フェニルエタンアミン塩(450mg)、及び酢酸エチル(5.51mL)の混合物に4M塩化水素の酢酸エチル溶液(4.13mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して[(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体(290mg)を得た。

40

【0119】

製造例 31

製造例 29 で得られた[(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体(238mg)のジクロロメタン(8.00mL)溶液に、氷冷下1M三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(2.20mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、[(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体(147mg)を得た。

50

## 【 0 1 2 0 】

## 製造例 3 2

製造例 3 0 で得られた [(1R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体 (288mg) のジクロロメタン (9.77mL) 溶液に氷冷下 1M 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (2.66mL) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、[(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体 (230mg) を得た。

## 【 0 1 2 1 】

## 製造例 3 3

製造例 3 1 で得られた [(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体 (145mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2.90mL) 溶液に tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート (255mg)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (295mg)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (135 µL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル] [(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 1 位エピマー (237mg) を得た。

## 【 0 1 2 2 】

## 製造例 3 4

製造例 3 3 で得られた tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル] [(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 1 位エピマー (235mg) のジクロロメタン (3.00mL) 溶液に、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (115mg)、4-[N',N''-ビス(tert-プトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸 (220mg)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (18.0mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル] [(1R)-6-([4-[N',N''-ビス(tert-プトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル] [(2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 1 位エピマー (325mg) を得た。

## 【 0 1 2 3 】

## 製造例 3 5

製造例 3 2 で得られた [(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]酢酸又はその鏡像異性体 (228mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (4.56mL) 溶液に、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (504mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (227 µL)、及び tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート (453mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-([ (2R)-1-tert-プトキシ-1-オキソプロパン-2-イル] [(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 1 位エピマー (330mg) を

10

20

30

40

50

得た。

【 0 1 2 4 】

製造例 3 6

製造例 3 5 で得られた tert-ブチル 4-([[(2R)-1-tert-ブトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]{[(1R)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマー (328mg)、4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸 (282mg)、4-ジメチルアミノピリジン (22.7mg)、及びジクロロメタン (4.92mL) の混合物に、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (154mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-([[(1R)-6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル]{(2R)-1-tert-ブトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ)メチル]チオフェン-2-カルボキシラート又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマー (460mg) を得た。

10

【 0 1 2 5 】

製造例 3 7

tert-ブチル 3-([[(6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}{2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル}アミノ)メチル]ベンゾアート (395mg) をUVトリガーによる超臨界クロマトグラフィー法(二酸化炭素-メタノール)にて分取精製後、減圧下濃縮し、tert-ブチル 3-([[(1R)-6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}{2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル}アミノ)メチル]ベンゾアート及びその鏡像異性体としてPEX.37-1 (188mg、RT:4.02min)及びPEX.37-2(187mg、RT:4.87min)を得た。なお、RTを求める為に行った超臨界クロマトグラフィー法の分析条件を以下に示す。

20

カラム：ダイセル製CHIRALCEL OZ-H/SFC 4.6mm I.D. x 250mm (粒子径：5 µm)

移動相：二酸化炭素 65%、メタノール 35%

流速：3mL/min(6min)

検出波長：220-300nm

30

カラム温度：40

背圧：100bar

【 0 1 2 6 】

製造例 3 8

6-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸 (150mg)、tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート (200mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (160mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (110mg)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.00mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、1時間攪拌した。析出物をろ取し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(6-ヒドロキシ-1-ナフトイル)-L-フェニルアラニナート (183mg) を得た。

40

【 0 1 2 7 】

製造例 3 9

tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(6-ヒドロキシ-1-ナフトイル)-L-フェニルアラニナート (180mg)、4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸 (180mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (90.0mg)、4-ジメチルアミノピリジン (15.0mg)、及びジクロロメタン (2.00mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製して、tert-ブチル N-[6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1-ナフトイル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート (303mg) を得た。

50

## 【 0 1 2 8 】

## 製造例 4 0

6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(200mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.00mL)溶液にtert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(341mg)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート(435mg)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(196 µL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、tert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ

10

## 【 0 1 2 9 】

## 製造例 4 1

tert-ブチル 4-{{(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カルボニル]アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(520mg)のジクロロメタン(10.4mL)溶液に氷冷下4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]安息香酸(433mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩(298mg)、及び4-ジメチルアミノピリジン(38.0mg)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水、1M塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を

20

## 【 0 1 3 0 】

## 製造例 4 2

(3R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(1.50g)のトルエン(60.0mL)、及びメタノール(9.00mL)の溶液に0.60M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液(10.0mL)を滴下した後、室温で30分間攪拌した

30

## 【 0 1 3 1 】

## 製造例 4 3

ジベンジル (3R)-2-{{[6-{{4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3,7-ジカルボキシラート(257mg)のエタノール(5.00mL)溶液に10%パラジウム-炭素(52.0mg、50%含水晶)を加え、常圧、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)層を通してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、(3R)-2-{{[6-{{4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3,7-ジカルボン酸(213mg)を得た。

40

## 【 0 1 3 2 】

## 製造例 4 4

ジ-tert-ブチル 3-[(ベンジル{{[6-(ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}アミノ}メチル]ペンタンジオアート(230mg)、10%パラジウム-炭素(38.1mg、50%含水晶)、及びメタノール(4.60mL)の混合物を常圧、水素雰囲気下、室温で16時

50

間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）層を通してろ過した後、ろ液を減圧下濃縮して、ジ-tert-ブチル 3-({ベンジル[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセチル]アミノ}メチル)ペンタンジオアート(186mg)を得た。

【0133】

#### 実施例 1

tert-ブチル 4-({[6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-2-ナフトイル](2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル)チオフェン-2-カルボキシラート(132mg)に4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(2.02mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応懸濁液を減圧下濃縮した後、残渣をオクタデシルシリル（以下、ODSとする。）カラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、4-{{[6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-2-ナフトイル]}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸 一塩酸塩(62.7mg)を得た。

10

【0134】

#### 実施例 2

tert-ブチル 3-{{[6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル}ベンゾアート(528mg)のジクロロメタン(5.00mL)溶液にトリフルオロ酢酸(2.00mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(606 μL)、及びアセトニトリル(10.0mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、減圧下乾燥して、3-{{[6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}安息香酸 一塩酸塩(27mg)を得た。

20

【0135】

#### 実施例 3

tert-ブチル N-[6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1-ナフトイル]-4-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニナート(300mg)のジクロロメタン(1.50mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.50mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(1.00mL)、及びアセトニトリル(1.00mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、N-{6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1-ナフトイル}-4-カルボキシ-L-フェニルアラニン 一塩酸塩(158mg)を得た。

30

【0136】

#### 実施例 4

tert-ブチル 4-{{[6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル}(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボキシラート(720mg)のジクロロメタン(5.33mL)溶液にトリフルオロ酢酸(5.36mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にアセトニトリルを加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製して、4-{{[6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル}(カルボキシメチル)アミノ}メチル}チオフェン-2-カルボン酸 一塩酸塩(440mg)を得た。

40

【0137】

#### 実施例 5

製造例 37 で得られた tert-ブチル 3-{{[(1R)-6-({4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル}オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ}メチル}ベンゾアート又はその鏡像異性体(PEX.37-1, 181mg)のジクロロメタン(3.00mL)溶液にトリフルオロ酢酸(686 μL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(208 μL)、及びアセトニトリル(10.0mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラ

50

フィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、減圧下乾燥して、3-[[{(1R)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル)(カルボキシメチル)アミノ]メチル}安息香酸又はその鏡像異性体の一塩酸塩(91mg, RT 10.6min)を得た。なお、RTを求める為に行ったキラルカラムクロマトグラフィー法の分析条件を以下に示す。

カラム：ダイセル製CHIRALPAK IE-3 4.6mm I.D.x250mm(粒子径：3 $\mu$ m)

移動相：ヘキサン(0.1%トリフルオロ酢酸含有) 60%、エタノール(0.1%トリフルオロ酢酸含有) 40%

流速：1mL/min

検出波長：254nm

カラム温度：40

【0138】

#### 実施例 6

製造例 3 7 で得られたtert-ブチル 3-[[{(1R)-6-[(4-[N',N']-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル}(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]メチル}ベンゾアート又はその鏡像異性体(PEX.37-2, 183mg)のジクロロメタン(3.03mL)溶液にトリフルオロ酢酸(693 $\mu$ L)を加え、室温で4時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(210 $\mu$ L)、及びアセトニトリル(10.0mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、減圧下乾燥して、3-[[{(1R)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル)(カルボキシメチル)アミノ]メチル}安息香酸又はその鏡像異性体の一塩酸塩(98mg, RT 14.1min)を得た。なお、RTを求める為に行ったキラルカラムクロマトグラフィー法の分析条件を以下に示す。

カラム：ダイセル製CHIRALPAK IE-3 4.6mm I.D.x250mm(粒子径：3 $\mu$ m)

移動相：ヘキサン(0.1%トリフルオロ酢酸含有) 60%、エタノール(0.1%トリフルオロ酢酸含有) 40%

流速：1mL/min

検出波長：254nm

カラム温度：40

【0139】

#### 実施例 7

製造例 3 4 で得られたtert-ブチル 4-[[{(1R)-6-[(4-[N',N']-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル][(2R)-1-tert-ブトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボキシレート又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマー(324mg)のジクロロメタン(3.00mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.50mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(2.00mL)、及びアセトニトリル(1.50mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣をODSカラムクロマトグラフィー(0.01M塩酸-アセトニトリル)にて精製し、4-[[{(1R)-6-[(4-カルバムイミドアミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル][(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボン酸又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマーの塩酸塩(46mg)を得た。

【0140】

#### 実施例 8

製造例 3 6 で得られたtert-ブチル 4-[[{(1R)-6-[(4-[N',N']-ビス(tert-ブトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]アセチル][(2R)-1-tert-ブトキシ-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ]メチル}チオフェン-2-カルボキシレート又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマー(460mg)のジクロロメタン(3.07mL)溶液にトリフルオロ酢酸(2.06mL)を加え、室温で2時間撹拌し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に1M塩酸(588  $\mu$ L)、及びアセトニトリル(3.07mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、減圧下濃縮した。得られた固体をアセトニトリルで洗浄し、4-(((1R)-6-[(4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル)[(1R)-1-カルボキシエチル]アミノ}メチル)チオフェン-2-カルボン酸又はその1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン1位エピマー(44mg)を得た。

【0141】

#### 実施例9

実施例6で得られた3-(((1R)-6-[(4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル)安息香酸又はその鏡像異性体の一塩酸塩(3.83g)の50%アセトニトリル水溶液(80.0mL)に対して、氷冷下1M水酸化ナトリウム水溶液(6.44mL)を滴下したのち、室温で3時間攪拌した。析出物を濾取したのち、50%アセトニトリル水溶液にて洗浄し、1時間通風乾燥した。乾燥物を50%アセトニトリル水溶液(400mL)に懸濁させたのち、120℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。析出物を濾取したのち、50%アセトニトリル水溶液にて洗浄し、減圧下室温にて乾燥して3-(((1R)-6-[(4-カルバムイミドベンゾイル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}アセチル)(カルボキシメチル)アミノ}メチル)安息香酸又はその鏡像異性体(2.89g)を得た。

【0142】

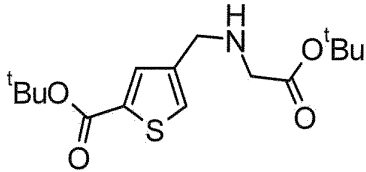
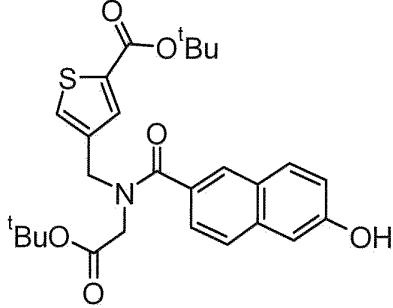
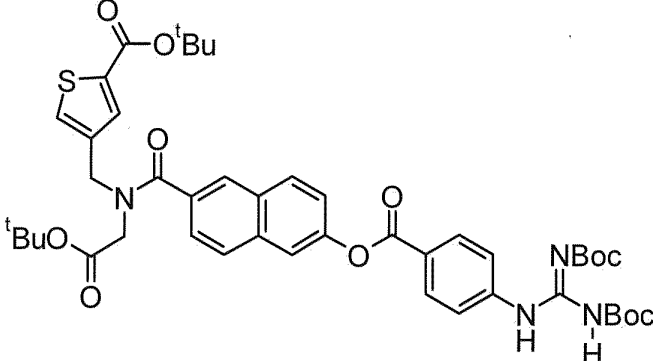
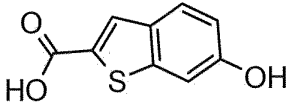
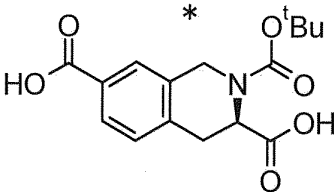
上述の製造例若しくは実施例と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。

【0143】

10

20

【表 3】

PEx	PSyn	Str	Data
1	P1		ESI+:328
2	P2		ESI+:520 [M+Na] <sup>+</sup>
3	P3		ESI+:859
4	P4		ESI+:195
5	P5		ESI+:344 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【表 4】

PEX	PSyn	Str	Data
6	P6		ESI+:532 [M+Na] <sup>+</sup>
7	P7		ESI+:322
8	P8		ESI+:229 [M+Na] <sup>+</sup>
9	P9		ESI+:871
10	P10		ESI+:322

10

20

30

40

【表 5】

PEX	PSyn	Str	Data
11	P11		ESI+:664 [M+Na] <sup>+</sup>
12	P12		ESI+:402
13	P13		ESI+:526 [M+Na] <sup>+</sup>
14	P14		ESI+:336
15	P15		ESI+:534 [M+Na] <sup>+</sup>

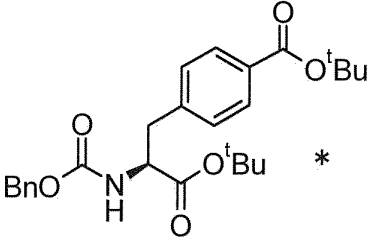
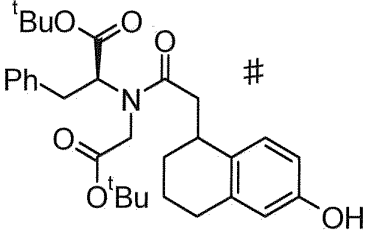
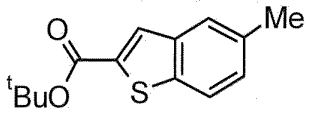
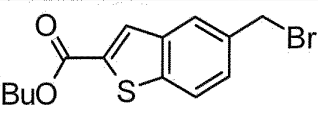
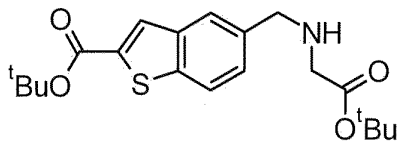
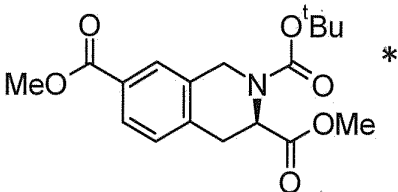
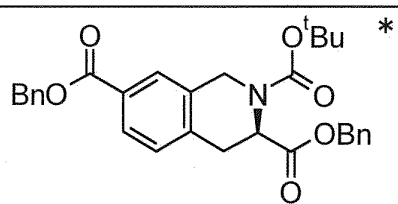
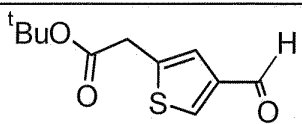
10

20

30

40

【表 6】

PEX	PSyn	Str	Data
16	P16		ESI+:478 [M+Na] <sup>+</sup>
17	P17		ESI+:546 [M+Na] <sup>+</sup>
18	P18		ESI+:271 [M+Na] <sup>+</sup>
19	P19		ESI+:349 [M+Na] <sup>+</sup>
20	P20		ESI+:378
21	P21		ESI+:372 [M+Na] <sup>+</sup>
22	P22		ESI+:524 [M+Na] <sup>+</sup>
23	P23		ESI+:249 [M+Na] <sup>+</sup>

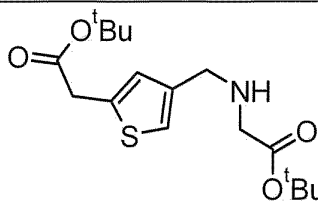
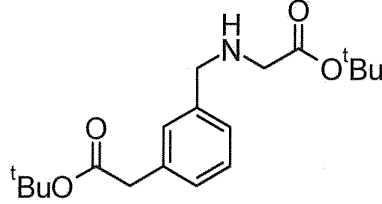
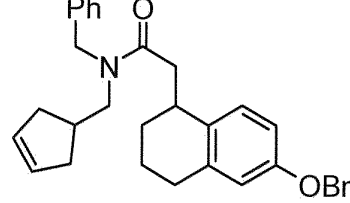
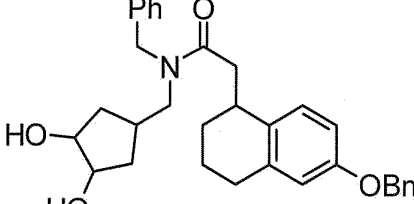
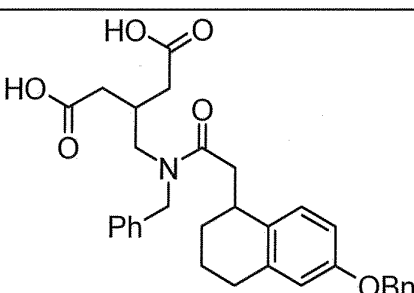
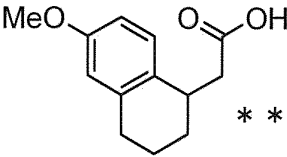
10

20

30

40

【表 7】

PEX	PSyn	Str	Data
24	P24		ESI+:342
25	P25		ESI+:336
26	P26		ESI+:466
27	P27		ESI+:522 [M+Na] <sup>+</sup>
28	P28		ESI+:530
29	P29	 * *	ESI:-219

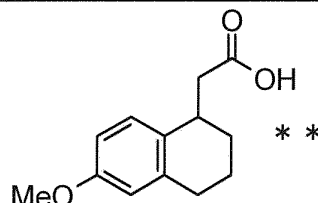
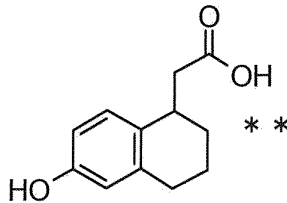
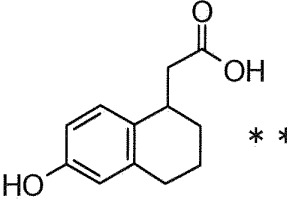
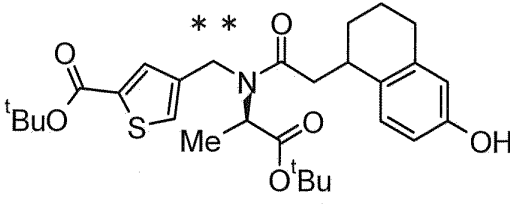
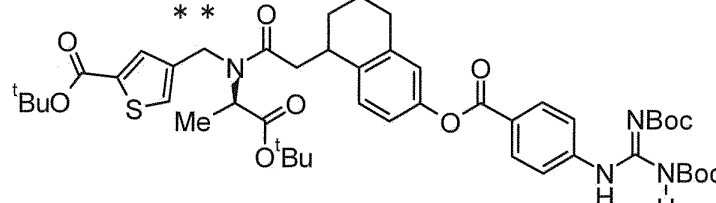
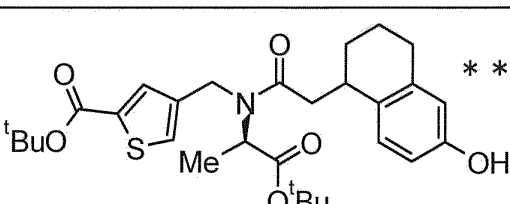
10

20

30

40

【表 8】

PEX	PSyn	Str	Data
30	P30		ESI-:219
31	P31		ESI-:205
32	P32		ESI-:205
33	P33		ESI+:552 [M+Na] <sup>+</sup>
34	P34		ESI+:891
35	P35		ESI+:552 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【表 9】

PEX	PSyn	Str	Data
36	P36		ESI+:891
37-1	P37		ESI+:893 [M+Na] <sup>+</sup>
37-2	P37		ESI+:871
38	P38		ESI+:514 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【表 10】

PEX	PSyn	Str	Data
39	P39		ESI+:853
40	P40		ESI+:524 [M+Na] <sup>+</sup>
41	P41		ESI+:863
42	P42		ESI+:330 [M+Na] <sup>+</sup>
43	P43		ESI+:771

10

20

30

40

【表 1 1】

PEX	PSyn	Str	Data
44	P44		ESI+:574 [M+Na] <sup>+</sup>
45	P2		ESI+:526 [M+Na] <sup>+</sup>
46	P3		ESI+:865
47	P6		ESI+:520 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40



【表 1 3】

PEX	PSyn	Str	Data
52	P3		ESI+:879 [M+Na]+
53	P2		ESI+:520 [M+Na]+
54	P3		ESI+:881 [M+Na]+
55	P2		ESI+:518 [M+Na]+

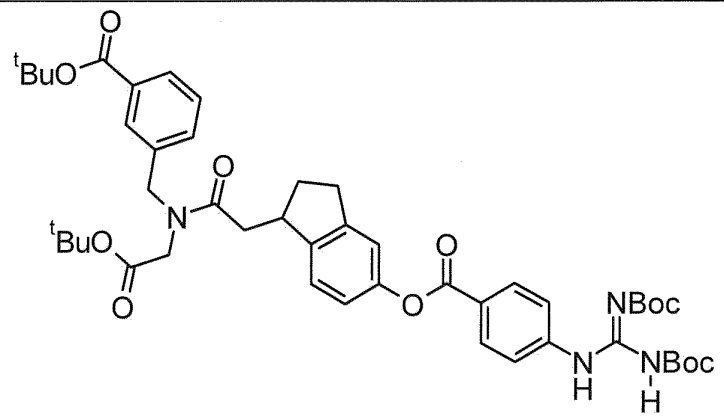
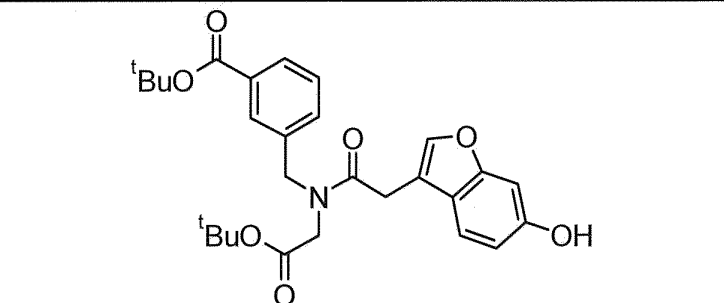
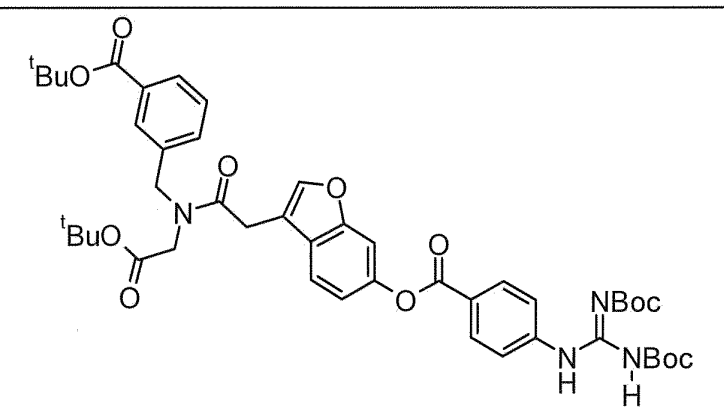
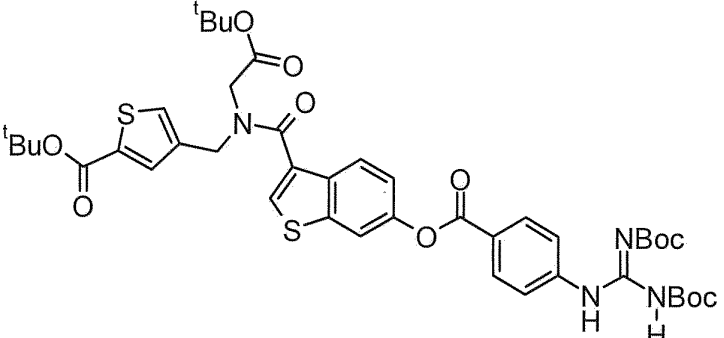
10

20

30

40

【表 1 4】

PEX	PSyn	Str	Data
56	P3		ESI+:857
57	P2		ESI+:518 [M+Na]+
58	P3		ESI+:879 [M+Na]+
59	P3		ESI+:887 [M+Na]+

10

20

30

40



【表 16】

PEX	PSyn	Str	Data
65	P3		ESI+:867
66	P2		ESI+:528 [M+Na]+
67	P3		ESI+:867
68	P1		ESI+:342

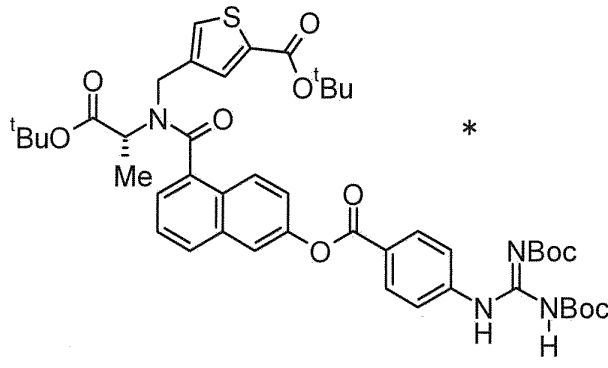
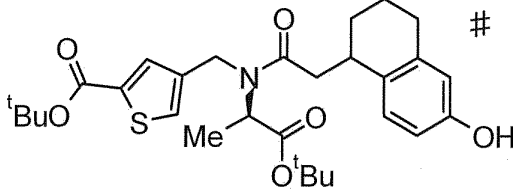
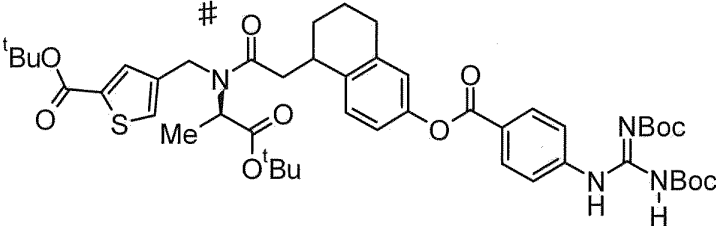
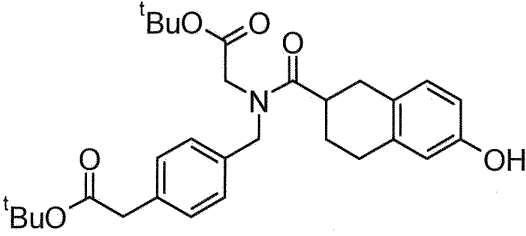
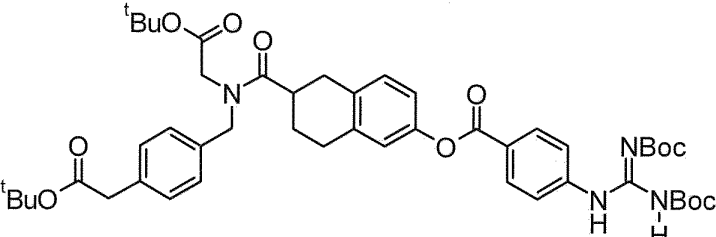
10

20

30

40

【表 17】

PEX	PSyn	Str	Data
69	P3		ESI+:873
70	P2		ESI+:552 [M+Na] <sup>+</sup>
71	P3		ESI+:891
72	P6		ESI+:532 [M+Na] <sup>+</sup>
73	P3		ESI+:871

10

20

30

40

【表 18】

PEX	PSyn	Str	Data
74	P2	<p style="text-align: center;">#</p>	ESI+:538 [M+Na] <sup>+</sup>
75	P3	<p style="text-align: center;">#</p>	ESI+:877
76	P3	<p style="text-align: center;">#</p>	ESI+:885
77	P6		ESI+:552

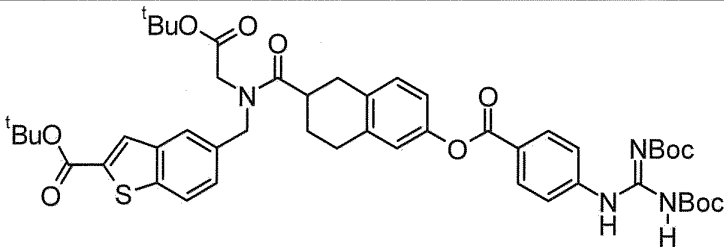
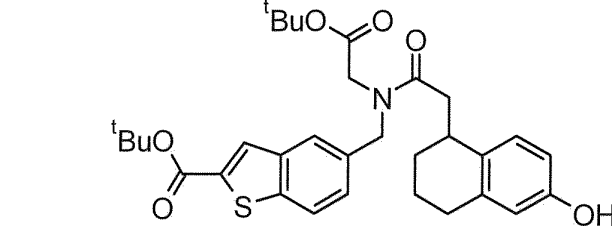
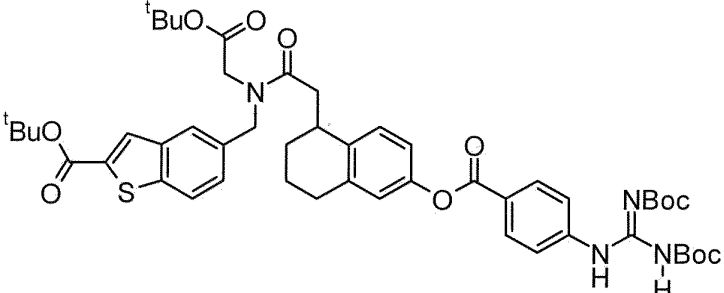
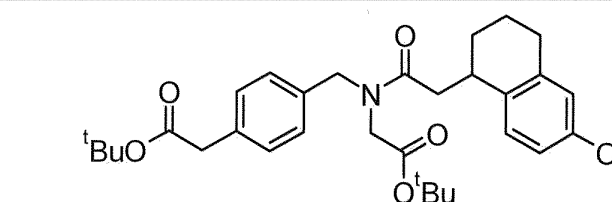
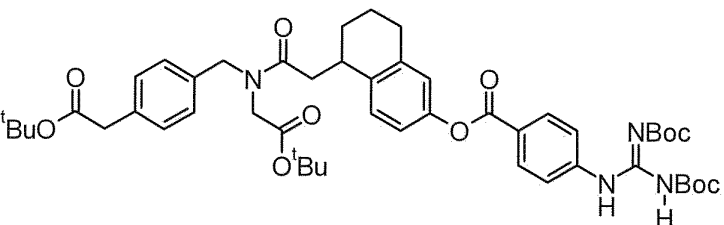
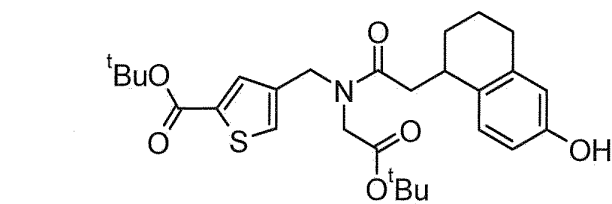
10

20

30

40

【表 19】

PEX	PSyn	Str	Data
78	P3		ESI+:913
79	P6		ESI+:588 [M+Na] <sup>+</sup>
80	P3		ESI+:927
81	P6		ESI+:546 [M+Na] <sup>+</sup>
82	P3		ESI+:885
83	P6		ESI+:538 [M+Na] <sup>+</sup>

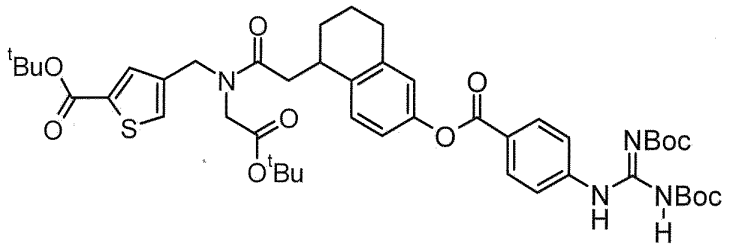
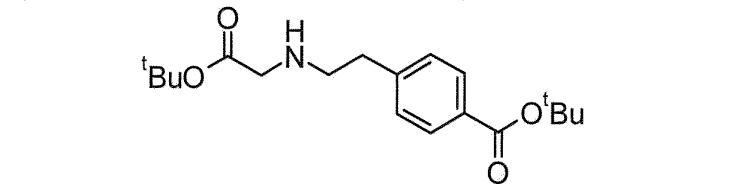
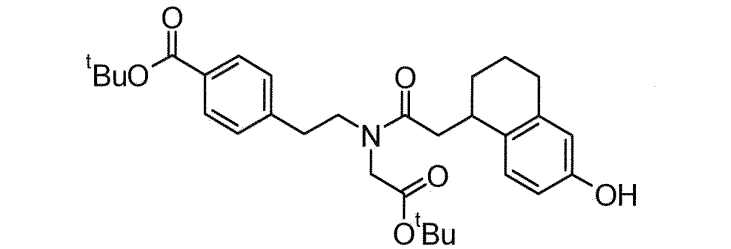
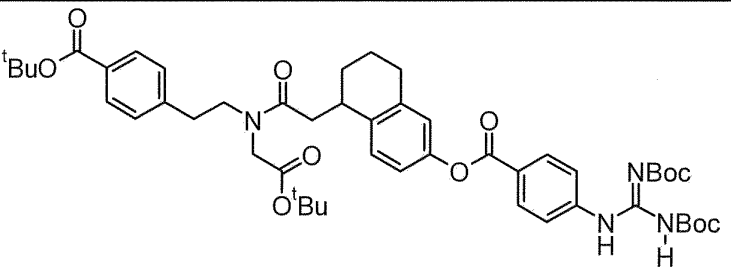
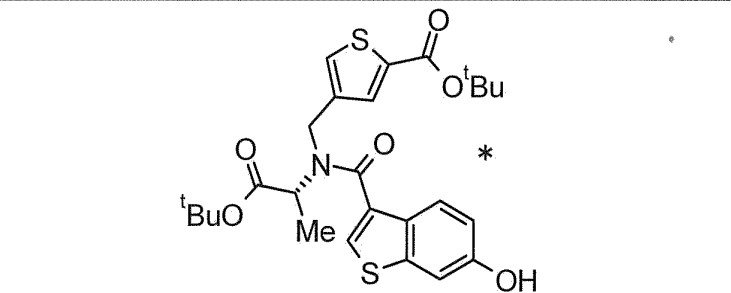
10

20

30

40

【表 20】

PEX	PSyn	Str	Data
84	P3		ESI+:877
85	P20		ESI+:336
86	P6		ESI+:546 [M+Na]+
87	P3		ESI+:885
88	P17		ESI+:540 [M+Na]+

10

20

30

40

【表 2 1】

PEX	PSyn	Str	Data
89	P3		ESI+:879
90	P6		ESI+:612 [M+Na] <sup>+</sup>
91	P3		ESI+:951
92	P17		ESI+:532 [M+Na] <sup>+</sup>
93	P3		ESI+:871

10

20

30

40

【表 2 2】

PEX	PSyn	Str	Data
94	P17		ESI+:576 [M+Na] <sup>+</sup>
95	P3		ESI+:915
96	P6		ESI+:570 [M+Na] <sup>+</sup>
97	P3		ESI+:909
98	P6		ESI+:570 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【表 2 3】

PEX	PSyn	Str	Data
99	P3		ESI+:909
100	P6		ESI+:518 [M+Na] <sup>+</sup>
101	P3		ESI+:857
102	P6		ESI+:532 [M+Na] <sup>+</sup>
103	P3		ESI+:871

10

20

30

40

【表 2 4】

PEX	PSyn	Str	Data
104	P6		ESI+:492
105	P3		ESI+:853
106	P16		ESI+:299 [M+Na] <sup>+</sup>
107	P2		ESI+:552 [M+Na] <sup>+</sup>
108	P3		ESI+:891
109	P17		ESI+:528 [M+Na] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【表 2 5】

PEX	PSyn	Str	Data
110	P3	<p style="text-align: center;">*</p>	ESI+:867
111	P17	<p style="text-align: center;">*</p>	ESI+:528 [M+Na] <sup>+</sup>
112	P3	<p style="text-align: center;">*</p>	ESI+:867
113	P6		ESI+:546 [M+Na] <sup>+</sup>
114	P3		ESI+:885

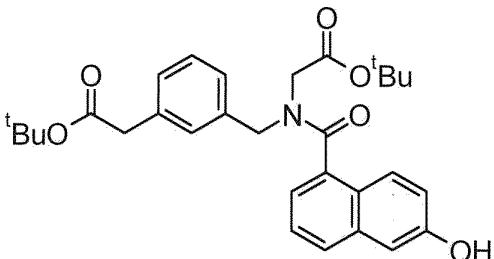
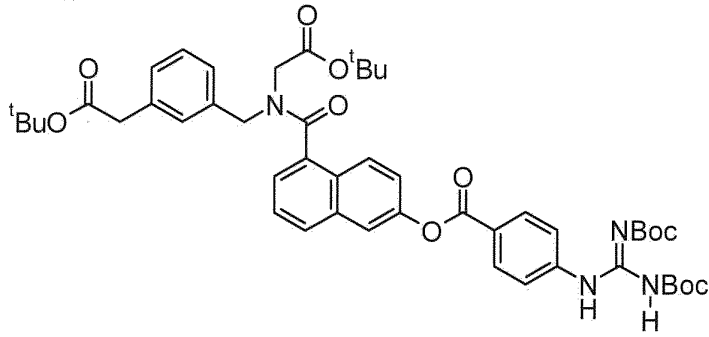
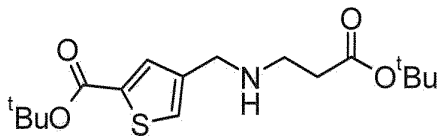
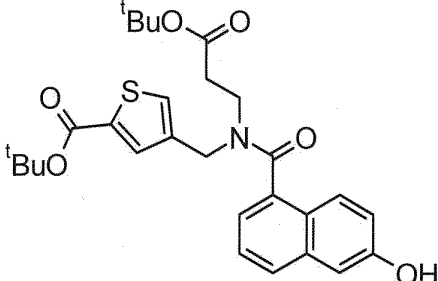
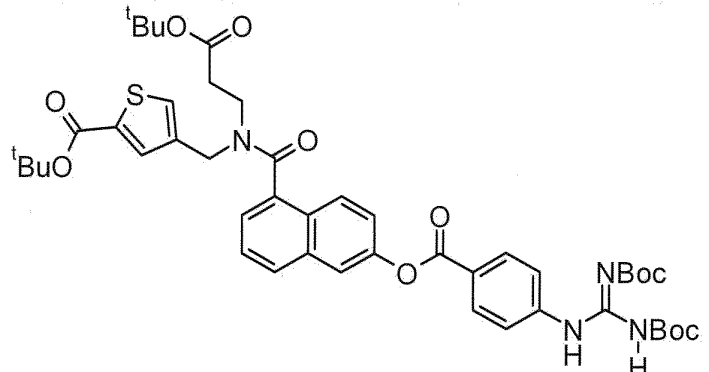
10

20

30

40

【表 2 6】

PEX	PSyn	Str	Data
115	P6		ESI+:528 [M+Na] <sup>+</sup>
116	P3		ESI+:867
117	P1		APCI/ESI+: 342
118	P17		APCI/ESI+: 512
119	P3		NMR2:1.33-1.65(36H,m),2.25-5.09(6H,m),7.11-7.98(10H,m),8.16-8.26(2H,m),10.66(1H,brs),11.63(1H,brs)

10

20

30

40

【表 27】

PEX	PSyn	Str	Data
120	P6		ESI+:376
121	P3		ESI+:913
122	P6		ESI+:538 [M+Na]+
123	P3		ESI+:877
124	P17		ESI+:532 [M+Na]+
125	P3		ESI+:871

10

20

30

40

【表 28】

PEX	PSyn	Str	Data
126	P17		ESI+:520 [M+Na] <sup>+</sup>
127	P3		ESI+:859
128	P6		ESI+:538 [M+Na] <sup>+</sup>
129	P3		ESI+:877
130	P6		ESI+:524 [M+Na] <sup>+</sup>

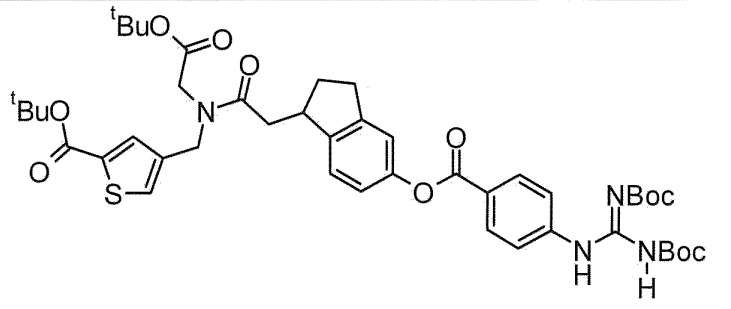
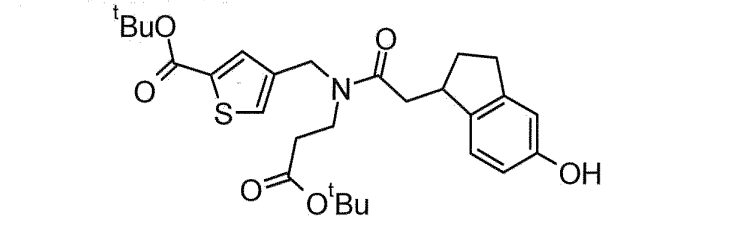
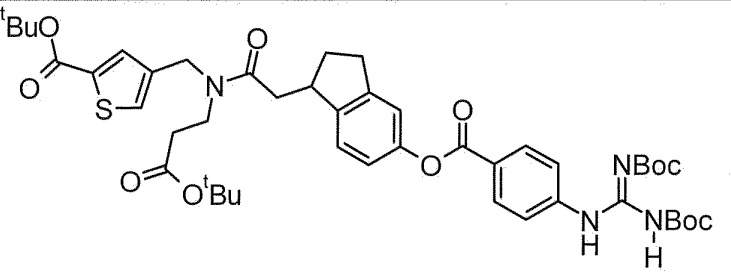
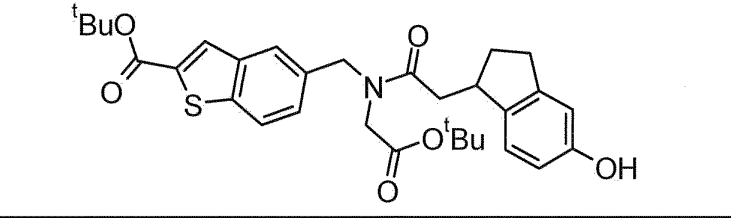
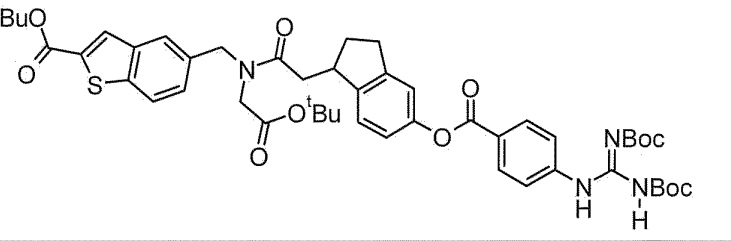
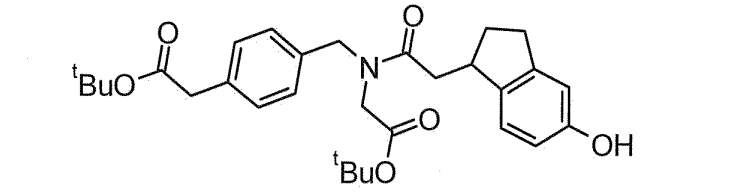
10

20

30

40

【表 29】

PEX	PSyn	Str	Data
131	P3		ESI+:863
132	P6		ESI+:538 [M+Na] <sup>+</sup>
133	P3		ESI+:877
134	P6		ESI+:574 [M+Na] <sup>+</sup>
135	P3		ESI+:913
136	P6		ESI+:532 [M+Na] <sup>+</sup>

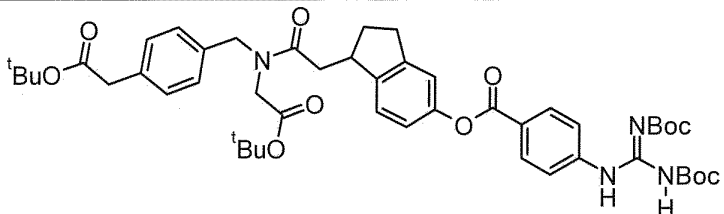
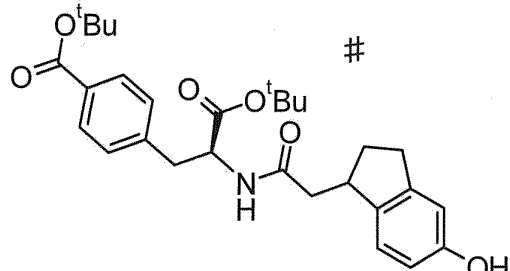
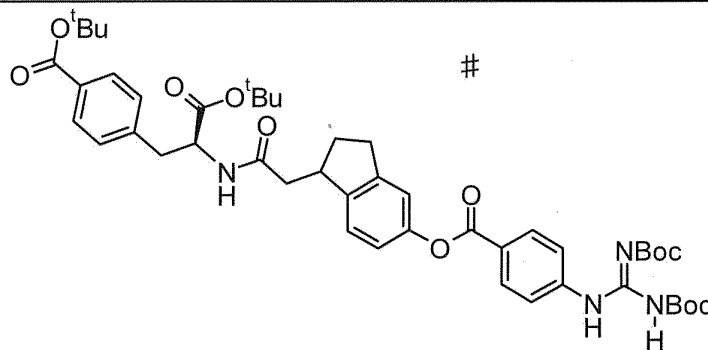
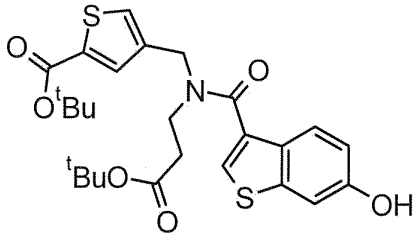
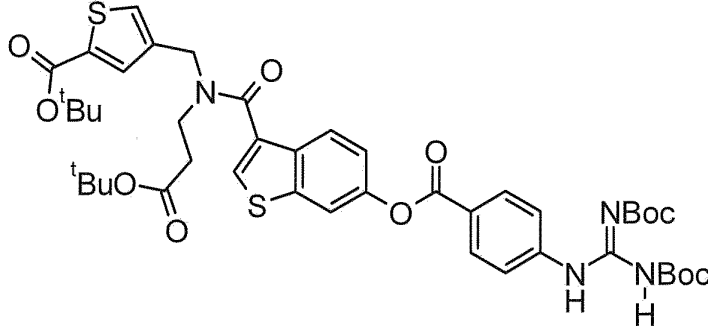
10

20

30

40

【表 3 0】

PEX	PSyn	Str	Data
137	P3		ESI+:871
138	P6		ESI+:518 [M+Na] <sup>+</sup>
139	P3		ESI+:857
140	P17		ESI+:540 [M+Na] <sup>+</sup>
141	P3		ESI+:879

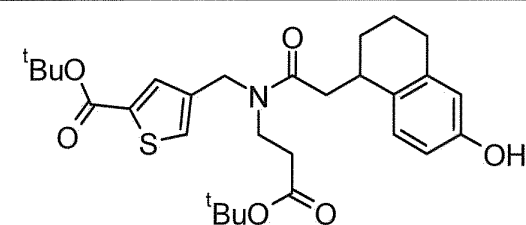
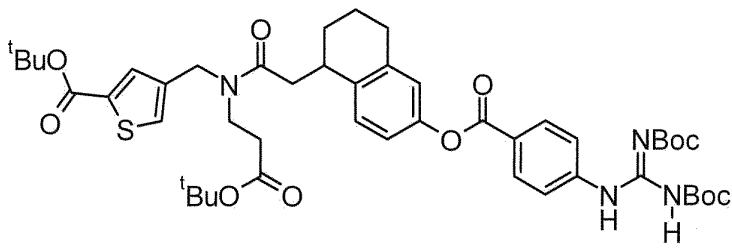
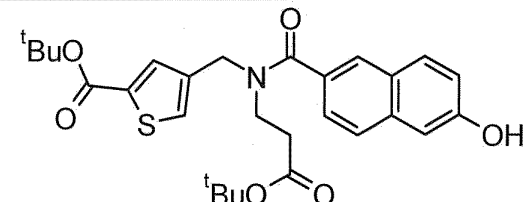
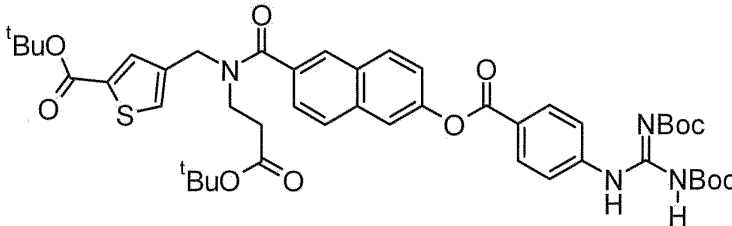
10

20

30

40

【表 3 1】

PEX	PSyn	Str	Data
142	P2		ESI+:530
143	P3		ESI+:891
144	P2		ESI+:534 [M+Na] <sup>+</sup>
145	P3		ESI+:873

10

20

30

40

【表 3 2】

PEX	PSyn	Str	Data
146	P13		ESI+:534 [M+Na] <sup>+</sup>
147	P3		ESI+:895 [M+Na] <sup>+</sup>

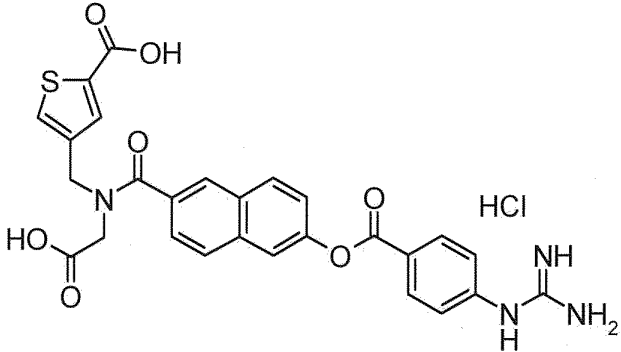
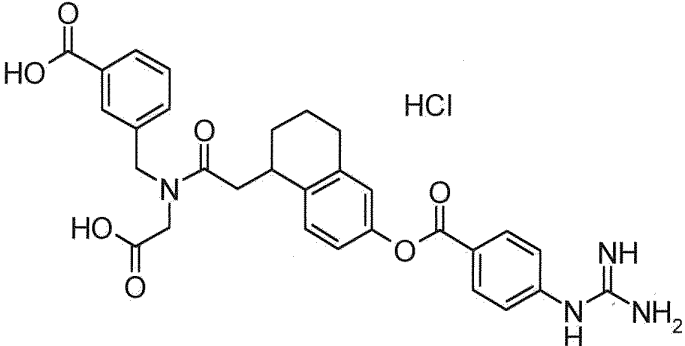
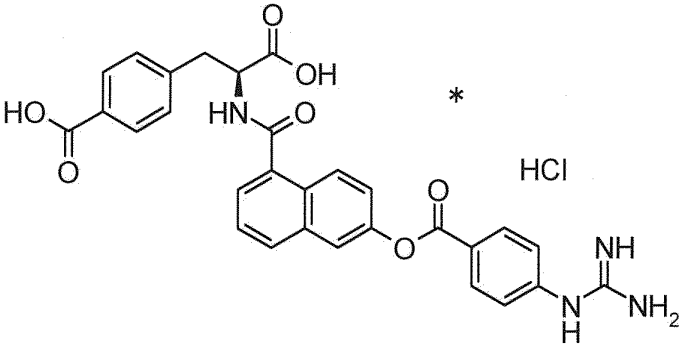
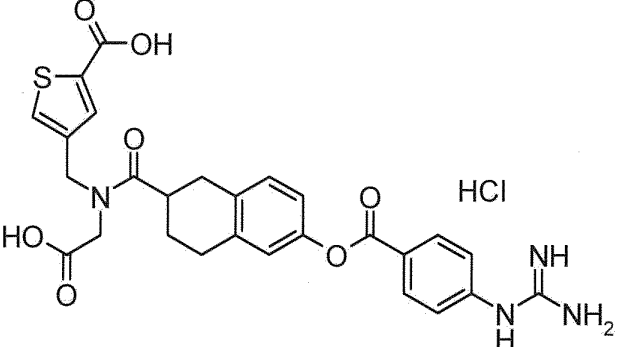
10

20

30

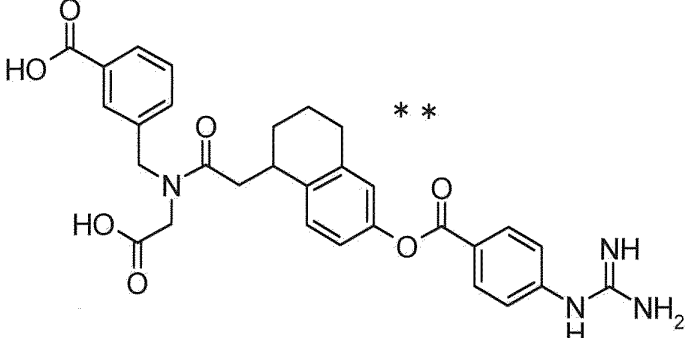
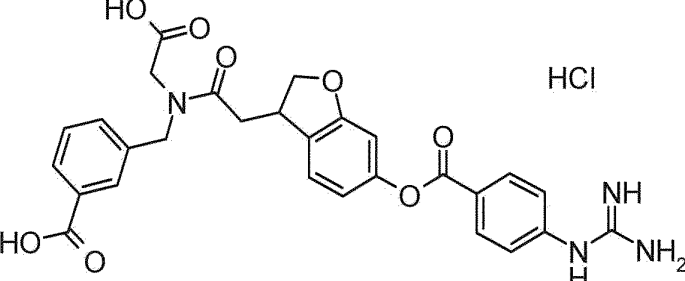
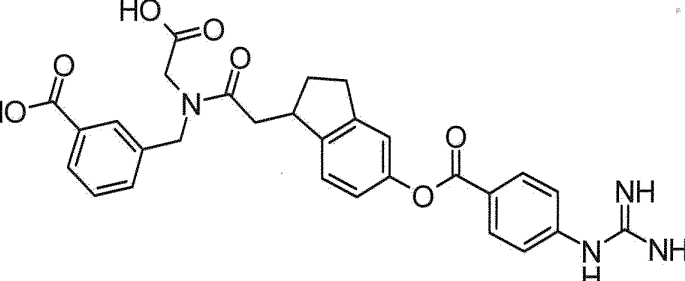
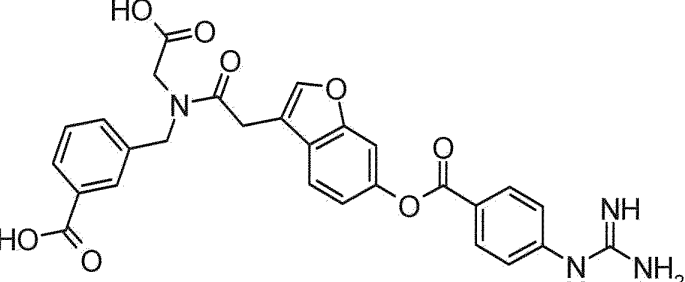
40

【表 3 3】

Ex	Str	
1		10
2		20
3		30
4		40



【表 3 5】

Ex	Str
9	
10	
11	
12	

10

20

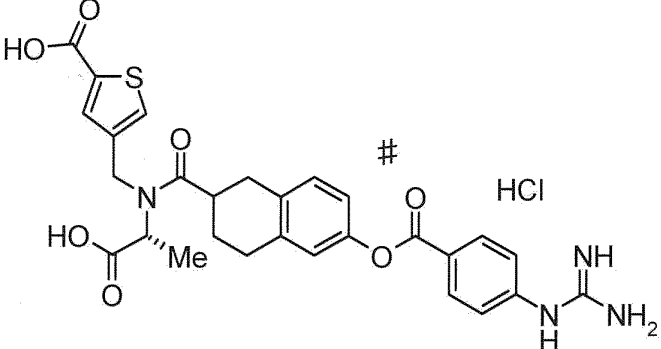
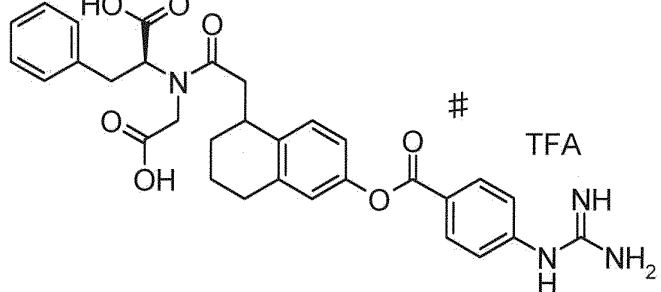
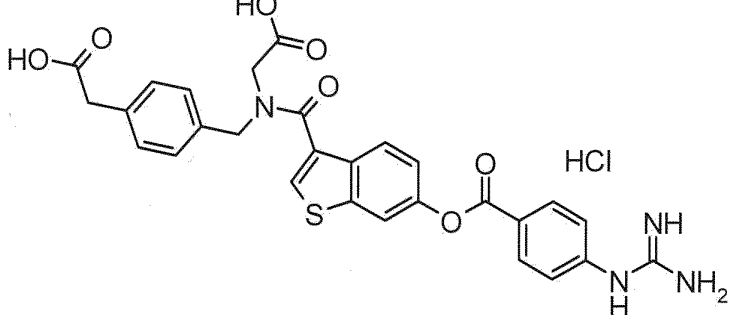
30

40





【表 3 8】

Ex	Str
21	
22	
23	

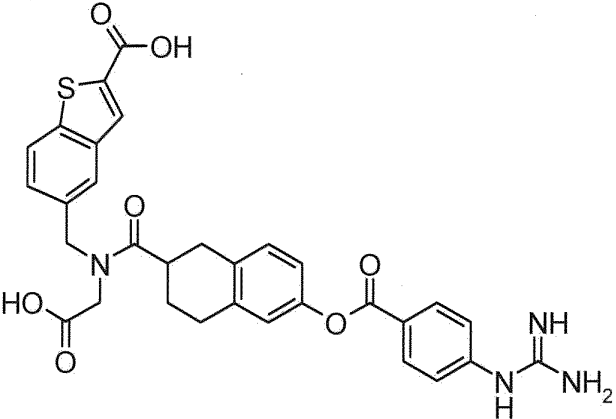
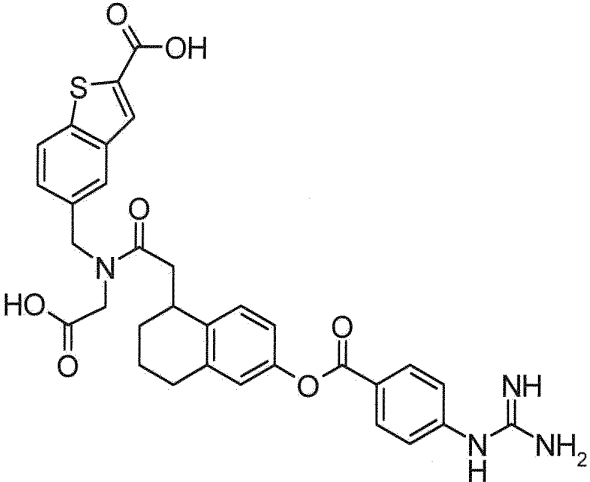
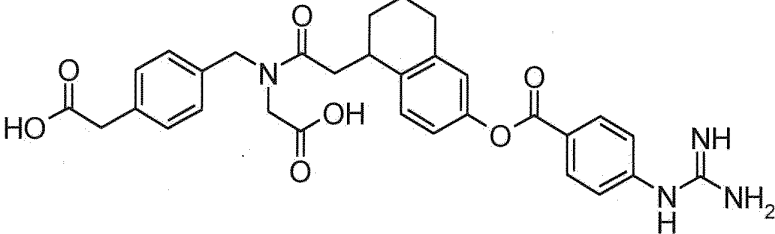
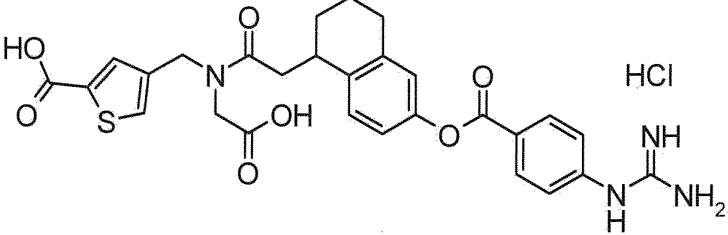
10

20

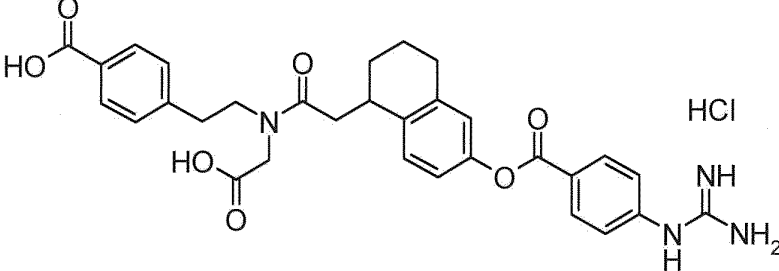
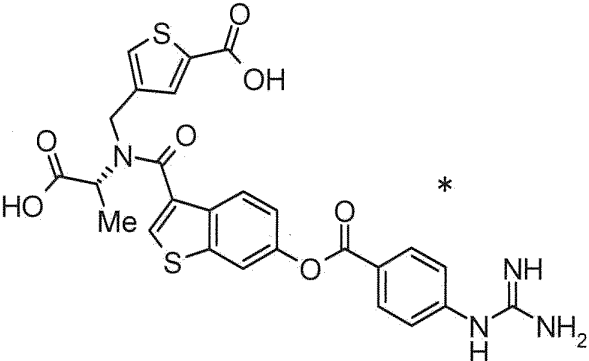
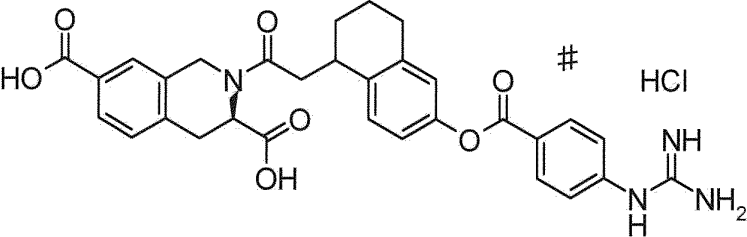
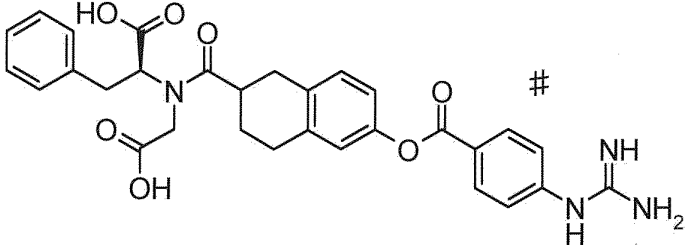
30

40

【表 3 9】

Ex	Str	
24		10
25		20
26		30
27		40

【表 40】

Ex	Str
28	
29	
30	
31	

10

20

30

40

【表 4 1】

Ex	Str
32	
33	
34	
35	

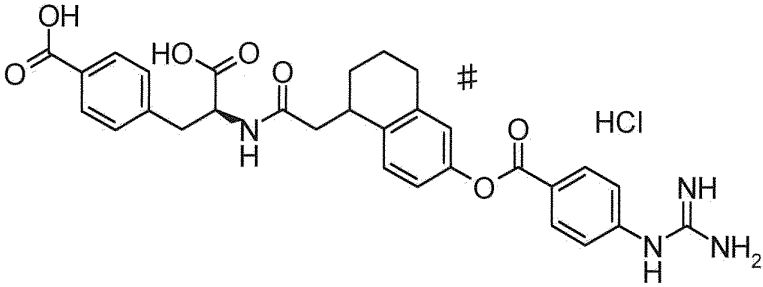
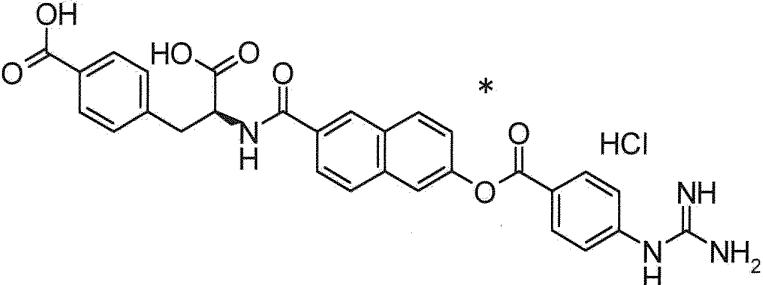
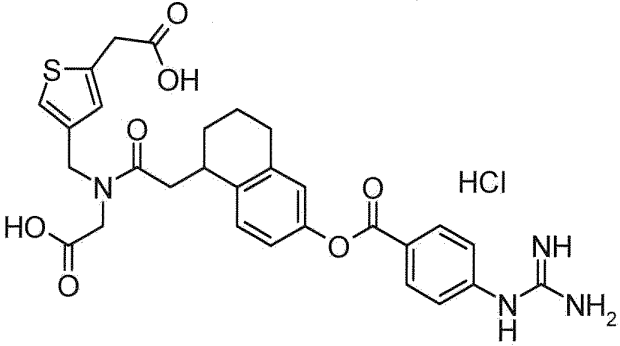
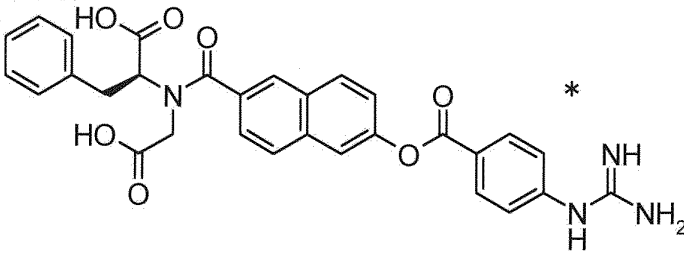
10

20

30

40

【表 4 2】

Ex	Str
36	
37	
38	
39	

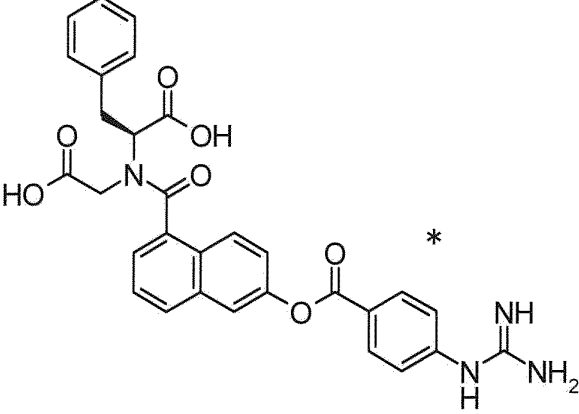
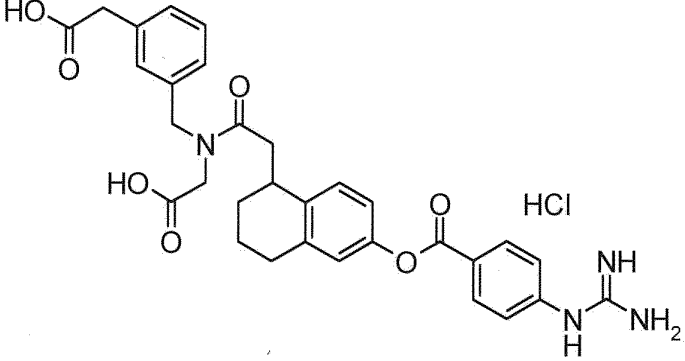
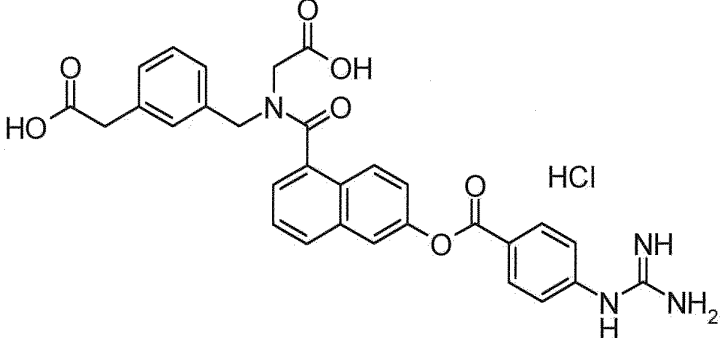
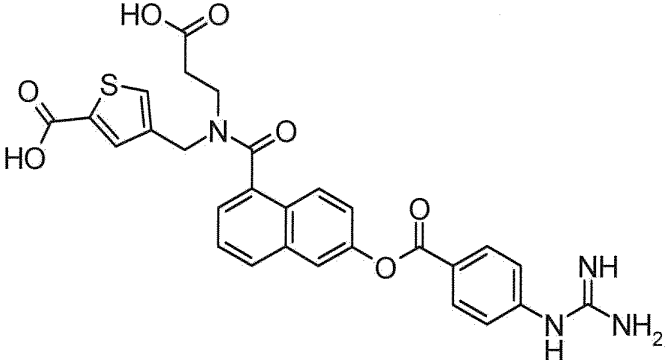
10

20

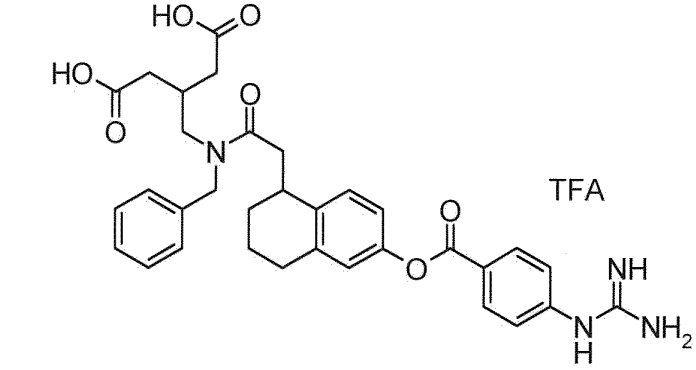
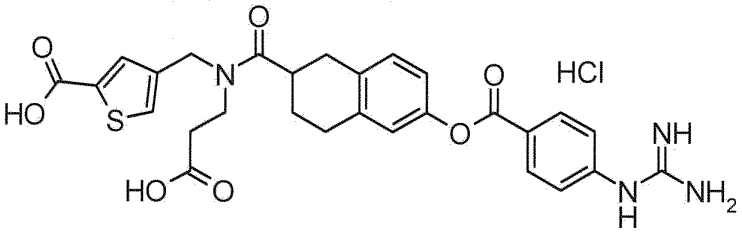
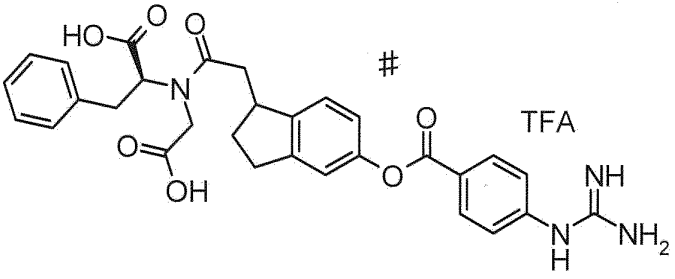
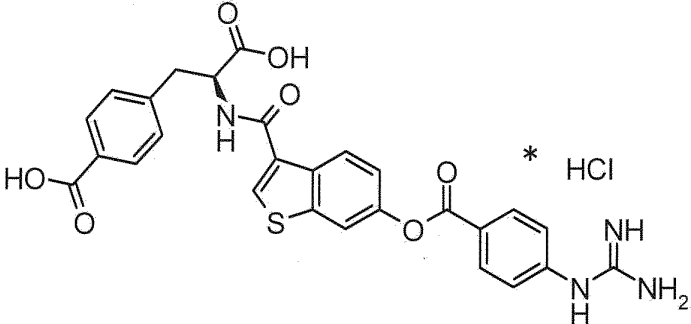
30

40

【表 4 3】

Ex	Str	
40		10
41		20
42		30
43		40

【表 4 4】

Ex	Str
44	 <p style="text-align: center;">TFA</p>
45	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
46	 <p style="text-align: center;"># TFA</p>
47	 <p style="text-align: center;">* HCl</p>

10

20

30

40

【表 4 5】

Ex	Str		
48	49	50	10

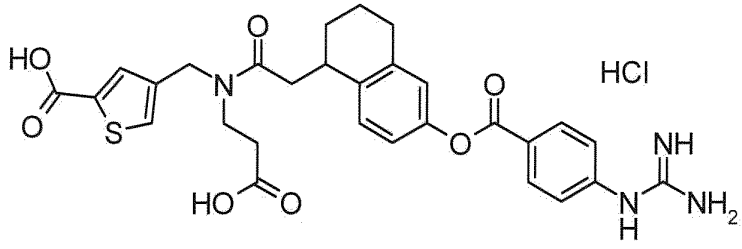
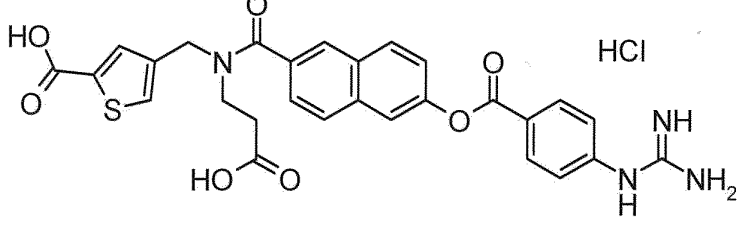
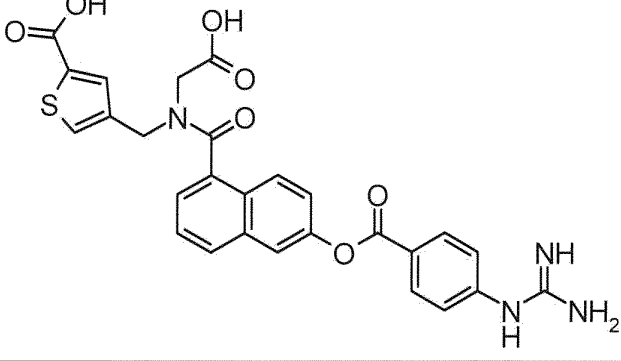
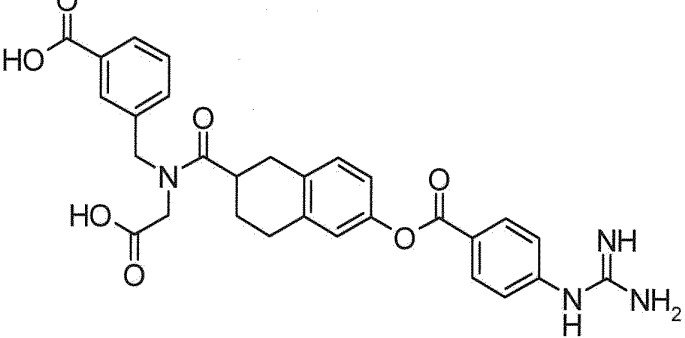
20

30

40



【表 4 7】

Ex	Str
55	
56	
57	
58	

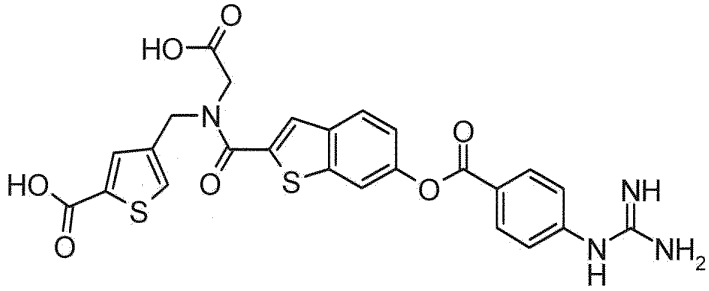
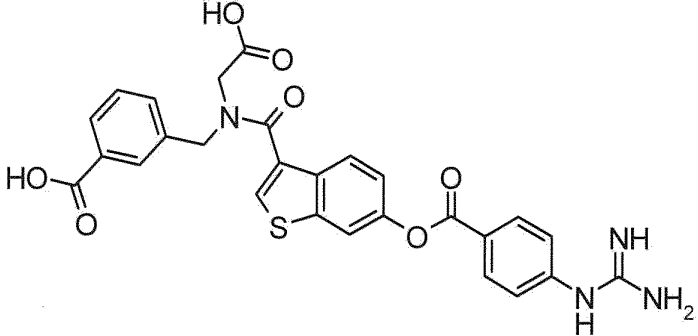
10

20

30

40

【表 4 8】

Ex	Str
59	 <chem>NC(=O)Nc1ccc(OC(=O)c2cc3sc(C(=O)N(Cc4cc(C(=O)O)s4)C(=O)O)cc3)cc2</chem>
60	 <chem>NC(=O)Nc1ccc(OC(=O)c2cc3sc(C(=O)N(Cc4ccc(C(=O)O)cc4)C(=O)O)cc3)cc2</chem>

10

20

30

40

【表 4 9】

Ex	Syn	Data
1	1	ESI+:547 NMR1:4.00(2H×0.5,brs),4.13(2H×0.5,brs),4.55(2H×0.5,brs),4.69(2H×0.5,brs),7.43-7.60(4H,m),7.70-7.96(3H,m),7.82(4H,brs),7.98-8.12(3H,m),8.19-8.27(2H,m),10.20-10.56(1H,br),12.50-13.53(2H,br)
2	2	ESI+:559 NMR1:1.50-1.92(4H,m),2.57-2.84(4H,m),3.28-3.44(1H,m),3.93-4.19(2H,m),4.57(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.65(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.69-4.82(1H,m),6.87-7.00(2H,m),7.23(1H,dd,J=8.5,12.4Hz),7.39-7.57(4H,m),7.78-7.94(6H,m),8.10-8.17(2H,m),10.47(1H,d,J=3.8Hz),12.00-13.72(2H,br)
3	3	ESI+:541 NMR1:3.09(1H,dd,J=11.0,13.8Hz),3.27-3.38(1H,m),4.75-4.86(1H,m),7.37(1H,dd,J=2.4,9.2Hz),7.42-7.51(5H,m),7.59(1H,dd,J=7.1,8.2Hz),7.83(4H,brs),7.86-7.93(3H,m),7.95-8.05(2H,m),8.19-8.26(2H,m),8.93(1H,d,J=8.3Hz),10.20-10.81(1H,br),12.62-13.16(2H,br)
4	4	ESI+:551 NMR1:1.58-1.99(2H,m),2.71-3.15(5H,m),3.93-4.09(2H×0.5,m),4.15-4.30(2H×0.5,m),4.50(2H×0.5,brs),4.71(2H×0.5,brs),6.93-7.01(2H,m),7.11-7.21(1H,m),7.39-7.46(2H,m),7.59-7.85(2H,m),7.78(4H,brs),8.10-8.17(2H,m),10.32(1H,brs),11.77-14.23(2H,br)
5	5	ESI+:559 NMR1:1.48-1.90(4H,m),2.55-2.84(4H,m),3.30-3.41(1H,m),3.95-4.21(2H,m),4.57(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.65(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.69-4.82(1H,m),6.88-7.00(2H,m),7.23(1H,dd,J=8.5,12.4Hz),7.38-7.58(4H,m),7.74-7.92(6H,m),8.08-8.18(2H,m),10.41(1H,d,J=3.8Hz),12.10-13.81(2H,br)
6	6	ESI+:559 NMR1:1.50-1.92(4H,m),2.55-2.84(4H,m),3.34-3.44(1H,m),3.93-4.18(2H,m),4.57(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.65(1H×0.5,d,J=15.1Hz),4.69-4.82(1H,m),6.87-7.00(2H,m),7.23(1H,dd,J=8.5,12.2Hz),7.36-7.56(4H,m),7.74-7.91(6H,m),8.08-8.17(2H,m),10.43(1H,brs),12.86(2H,brs)
7	7	ESI+:579
8	8	ESI+:579

10

20

30

40

【表 5 0】

Ex	Syn	Data
9	9	ESI+:559 NMR1:1.50-1.88(4H,m),2.53-2.73(4H,m),2.90-3.54(1H,m),3.55-3.70(2H×0.4,m),3.76-4.07(2H×0.6,m),4.43(2H×0.4,d,J=15.2Hz),4.60-4.90(2H×0.6,m),6.60-6.70(2H×0.4,m),6.80-6.91(2H×0.6,m),7.10-7.28(1H,m),7.30-7.52(4H,m),7.77-7.88(2H,m),8.07(2H,d,J=8.6Hz),8.17-8.80(4H,br),12.20-13.60(2H,br)
10	2	ESI+:547
11	2	ESI+:545 NMR1:1.59-1.78(1H,m),2.24-2.40(1H,m),2.44-2.59(1H,m),2.65-2.90(3H,m),3.49-3.62(1H,m),3.70-4.10(2H,m),4.50-4.85(2H,m),6.77-6.85(1H×0.7,m),6.86-6.93(1H×0.3,m),6.98-7.05(1H,m),7.13-7.54(5H,m),7.79-7.89(2H,m),7.96-8.40(6H,m),11.02-13.60(2H,br)
12	2	ESI+:545
13	2	ESI+:553 NMR1:4.08-4.20(2H,m),4.53(2H×0.5,brs),4.72(2H×0.5,brs),7.33-7.43(1H,m),7.43-7.49(2H,m),7.50-8.09(5H,m),7.80(4H,brs),8.17-8.23(2H,m),10.31(1H,s),12.62-13.35(2H,m)
14	2	ESI+:541
15	2	ESI+:541 NMR1:3.53-5.19(4H,m),7.37-8.31(14H,m),7.83(4H,brs),10.33(1H,s),12.37-13.46(2H,br)
16	2	ESI+:555
17	2	ESI+:555 NMR1:3.20-5.04(6H,m),7.04-8.30(14H,m),7.83(4H,brs),10.39(1H,s),11.72-13.46(2H,br)
18	2	ESI+:561
19	2	ESI+:579 NMR1:1.19-1.36(3H,m),1.38-1.88(4H,m),2.31-2.81(4H,m),3.20-3.40(1H,m),4.08-4.86(3H,m),6.82-6.98(2H,m),7.12-7.30(1H,m),7.34-7.59(4H,m),7.97-8.40(2H,m),8.18(4H,brs),11.30-13.63(2H,br)
20	2	ESI+:559
21	2	ESI+:565 NMR1:1.22-1.41(3H,m),1.58-2.02(2H,m),2.56-3.12(5H,m),4.10-4.97(3H,m),6.90-7.04(2H,m),7.08-7.24(1H,m),7.38-7.48(2H,m),7.55-7.94(2H,m),7.79(4H,brs),8.08-8.19(2H,m),10.33(1H,s),12.15-13.48(2H,br)
22	2	ESI+:573

10

20

30

40

【表 5 1】

Ex	Syn	Data
23	2	ESI+:561 NMR1:3.49-3.90(4H,m),4.36(2H×0.67,brs),4.76(2H×0.33,brs),6.66-7.58(7H,m),7.70-8.73(9H,m),11.93-14.29(2H,m)
24	2	ESI+:601
25	2	ESI+:615
26	2	ESI+:573
27	2	ESI+:565
28	2	ESI+:573
29	2	ESI+:567
30	2	ESI+:571
31	2	ESI+:559
32	2	ESI+:603
33	2	ESI+:597
34	2	ESI+:597
35	2	ESI+:545
36	2	ESI+:559
37	2	ESI+:541
38	2	ESI+:579
39	2	ESI+:555
40	2	ESI+:555
41	2	ESI+:573
42	2	ESI+:555
43	2	ESI+:561
44	2	ESI+:601
45	2	ESI+:565
46	2	ESI+:559
47	2	ESI+:547
48	2	ESI+:565
49	2	ESI+:551
50	2	ESI+:565
51	2	ESI+:601
52	2	ESI+:559
53	2	ESI+:545
54	2	ESI+:567
55	2	ESI+:579
56	2	ESI+:561
57	2	ESI+:547
58	2	ESI+:545
59	1	ESI+:553
60	2	ESI+:547

10

20

30

40

## 【産業上の利用可能性】

## 【0192】

式(I)の化合物又はその塩は、トリプシン阻害作用を有し、低蛋白食療法の代替薬剤としての腎臓病の予防及び/又は治療剤として、並びに、トリプシンが関与する疾患、例えば、慢性膵炎、逆流性食道炎、肝性脳症、インフルエンザ等の予防及び/又は治療剤として使用できる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
C 0 7 D	333/68 (2006.01)	C 0 7 D 333/68
C 0 7 D	333/70 (2006.01)	C 0 7 D 333/70
C 0 7 D	217/26 (2006.01)	C 0 7 D 217/26
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12

- (72)発明者 藤安 次郎  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 浅野 亨  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 山木 晋  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 金子 統  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 小池 由佳  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 今泉 智禎  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 浦野 泰治  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 佐藤 知興  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内
- (72)発明者 笹村 智司  
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特開平09-124571(JP,A)  
国際公開第2011/071048(WO,A1)  
国際公開第97/037969(WO,A1)  
特開昭57-053454(JP,A)  
特開昭52-089640(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C 0 7 C  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )