

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5503558号
(P5503558)

(45) 発行日 平成26年5月28日(2014.5.28)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/551	(2006.01)	A 61 K 31/551
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1
A61P 17/08	(2006.01)	A 61 P 17/08
A61P 17/10	(2006.01)	A 61 P 17/10
C07D 243/08	(2006.01)	C 07 D 243/08 502

請求項の数 16 (全 285 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-547918 (P2010-547918)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月27日 (2009.2.27)
 (65) 公表番号 特表2011-513245 (P2011-513245A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011.4.28)
 (86) 國際出願番号 PCT/AU2009/000231
 (87) 國際公開番号 WO2009/105824
 (87) 國際公開日 平成21年9月3日 (2009.9.3)
 審査請求日 平成24年2月24日 (2012.2.24)
 (31) 優先権主張番号 61/032,912
 (32) 優先日 平成20年2月29日 (2008.2.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 12/391,748
 (32) 優先日 平成21年2月24日 (2009.2.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 510232588
 ミメチカ ピーティーウイ エルティーデ
 イー
 M I M E T I C A P T Y L T D
 オーストラリア 4064 クイーンズラ
 ンド, ミルトン, コロネーション ドライ
 ブ 143, レベル 2
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

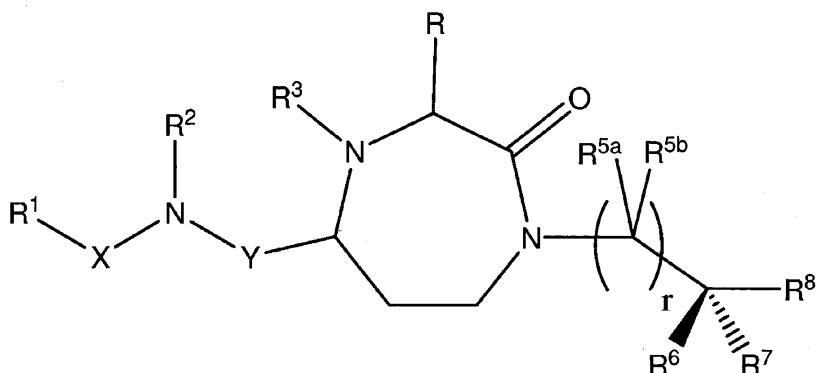
(54) 【発明の名称】MC 5受容体の活性を調節する方法およびこの受容体と関連する症状の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



式(I)

(式中、

Yは、式 - (C R⁹ R¹⁰)_n - の基であり、

10

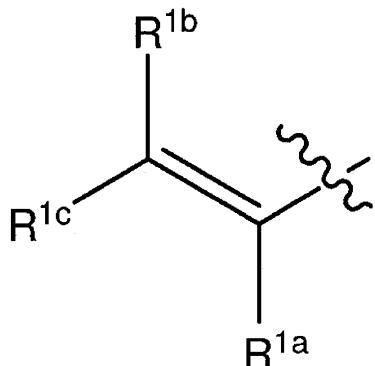
20

Xは、-C(=O)-、-OC(=O)-、-NHC(=O)-、-(CR¹₁R¹₂)_s、-S(=O)₂-からなる群から選択され、

Rは、アミノ酸側鎖基であり、

R¹は、(a)C₆~C₁₈アリールであり、C₆~C₁₈アリールがフェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、(b)置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールであり、C₁~C₁₈ヘテロアリールがインドール-2-イル、インドール-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、イソキノリン-3-イル、キノキサリン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル、チアゾール-4-イル、ベンズイミダゾール-5-イル、ベンゾトリアゾール-5-イル、フラン-2-イル、ベンゾ[d]チアゾール-6-イル、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-4-イルまたはチオフェン-2-イルであり、(c)

)式
【化2】



10

20

で表される置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニルからなる群から選択され、

式中、R^{1a}は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキルからなる群から選択され、

R^{1b}およびR^{1c}は各々独立に、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択され、

R²およびR³は各々独立に、H及び置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキルからなる群から選択され、

R^{5a}およびR^{5b}はそれぞれ独立に、H及びC₁~C₁₂アルキルからなる群から選択され、

R⁶、R⁷、R⁸は各々独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁~C₁₀ヘテロアルケニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルボキシ、C₁~C₁₂アルキルオキシ、置換されていてもよいチオからなる群から選択されるか、あるいは

(a)それらが結合する炭素原子と一緒にになって、R⁶、R⁷、R⁸のうちの2つ以上が、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されて

40

50

いてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成し、

R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立に、H及び置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、

R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立に、H、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4からなる群から選択される整数であり、

rは、1、2、3、4からなる群から選択される整数であり、

sは、1、2、3、4からなる群から選択される整数であって、

式(I)の化合物において、前記任意の置換基がそれぞれ独立に、F、Cl、Br、I、CH₃、C(CH₃)₃、CH₂CH₃、CO₂H、OH、OCH₃、CF₃、OCF₃、NO₂、NH₂、CNからなる群から選択される)

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、MC5Rまたはそのフラグメント、類似物または機能的等価物の活性の下方制御用医薬組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、哺乳動物におけるMC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物の活性と関連した症状の治療、予防または制御用医薬組成物。

【請求項3】

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、哺乳動物における皮脂分泌抑制用医薬組成物。

【請求項4】

哺乳動物がヒトである、請求項2または3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

症状が、ざ瘡、脂漏症、脂漏性皮膚炎からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

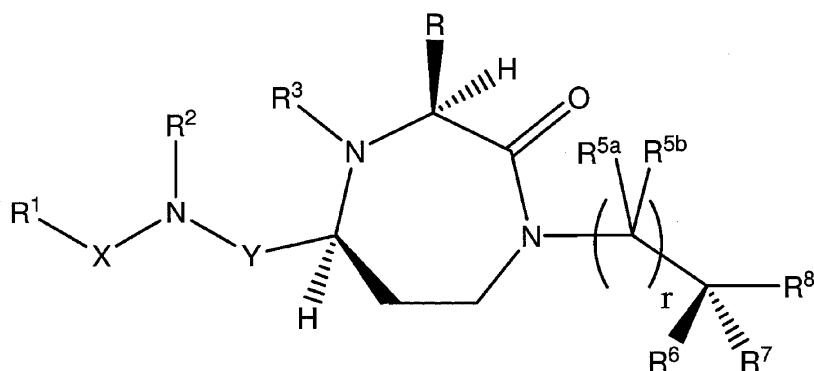
【請求項6】

症状が尋常性ざ瘡である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

式(I)の化合物が、式(Ia)

【化3】



式(Ia)

(式中、R、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、rは請求項1で定義したとおりであり、立体化学は図示のとおりである)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

式(I)の化合物が、式(Ib)

10

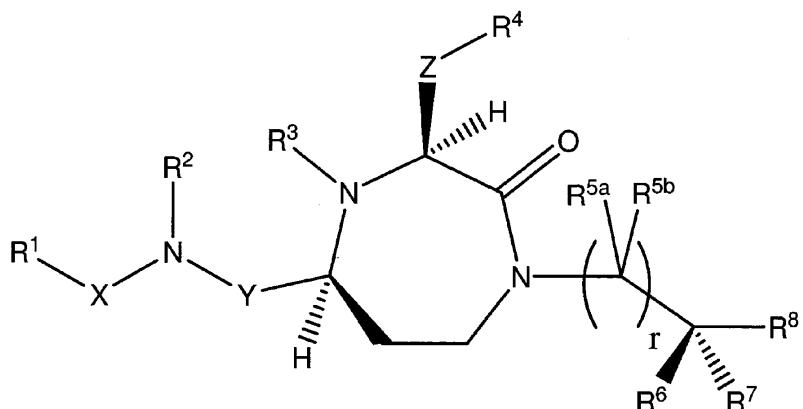
20

30

40

50

【化4】



式 (Ib)

10

(式中

R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、rは、請求項1で定義したとおりであり、立体化学は図示のとおりであり、

Zは、式-(CR¹₃R¹₄)_q-の基であり、

20

R⁴は、H、C₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、NR^{4a}R^{4b}、C(=O)R¹⁵、C(=O)NR¹⁶R¹⁷、-C(=NR¹⁶)NR¹⁷R¹⁸、SR²⁰、SC(=O)R²⁰、SO₂R²⁰、OR²⁰、ONR¹⁶R¹⁷、OCR¹⁷R¹⁸R²⁰、OC(=O)R²⁰、OC(=O)OR²⁰、OC(=O)NR¹⁶R¹⁷、ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹からなる群から選択され、

R^{4a}は、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、C(=O)R^{15a}、C(=O)NR^{15a}R^{16a}、C(=O)OR^{15a}、SO₂R^{15a}、C(=O)H、-C(=NR^{15a})-NR^{16a}R^{17a}、OR^{15a}からなる群から選択され、

30

R^{4b}は、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、C(=O)R^{15a}、C(=O)NR^{15a}R^{16a}、C(=O)OR^{15a}からなる群から選択されるか、あるいは

40

R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成するか、あるいは

R^{4a}およびR^{4b}のうちの一方が、R¹³またはR¹⁴のうちのいずれかならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成し、

R¹³およびR¹⁴は各々独立に、H、ハロゲン、OH、C₁~C₁₂アルキル、C₆~C₁₈アリール、C₁~C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁~C₁₂ハロアルキル、C₁~C₁₂アルキルオキシ、C₁~C₁₂ハロアルキルオキシからなる群から選択されるか

50

、あるいは

それらが結合する炭素と一緒にになって、 $R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ が、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{1\sim 2}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 2}$ ヘテロシクロアルキル基を形成するか、あるいは

$R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のうちの一方が、 $R^{4\text{a}}$ および $R^{4\text{b}}$ のうちの一方ならびにそれが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成するか、あるいは

$R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のうちの一方が、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ または $R^{2\sim 0}$ およびそれらが結合する原子のうちの1つと一緒にになって、置換されていてもよい環状部分を形成し、

$R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 5\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 6\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 7\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ は 10 それぞれ独立に、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 2}$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 2}$ ヘテロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{1\sim 2}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{1\sim 2}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{1\sim 8}$ アリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 8}$ ヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは

$R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 5\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 6\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 7\text{a}}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ のうちの2つが、それらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい環状基を形成するか、あるいは

$R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ 、 $R^{1\sim 7}$ 、 $R^{1\sim 8}$ 、 $R^{1\sim 9}$ 、 $R^{2\sim 0}$ のうちの1つが、 $R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のうちの一方ならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい環状部分を形成し、

q は、0、1、2、3、4、5 からなる群から選択される整数である)
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

式(I)の化合物において、
 $R^4 = NR^{4\text{a}}R^{4\text{b}}$ であり、

$R^{4\text{a}}$ は、H、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)N(CH₃)₂、-C(=NH)NCH(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)シクロヘキシリル、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ベンジル、フェニルからなる群から選択されるか、あるいはそのハロゲン化誘導体であり、

$R^{4\text{b}}$ は、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(C_H₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ベンジル、フェニルからなる群からなる群より選択されるか、あるいはそのハロゲン化誘導体であり、または

(a) $R^{4\text{a}}$ および $R^{4\text{b}}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、ピペリジン1-イル、ピロリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、アゼパン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イルからなる群から選択される置換されていてもよい $C_2 \sim C_{1\sim 2}$ ヘテロシクロアルキル基を形成し、または

(b) $R^{4\text{a}}$ および $R^{4\text{b}}$ のうちの一方が、それが結合する窒素原子、 $R^{1\sim 3}$ および $R^{1\sim 4}$ のうちの一方、それが結合する炭素原子と一緒にになって、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、アゼバニル、モルホリニル、ピペラジニルからなる群から選択される置換されていてもよい $C_2 \sim C_{1\sim 2}$ ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^6 および R^8 が各々独立に、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 2}$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{1\sim 2}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{1\sim 8}$ アリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1\sim 8}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、かつ R^7 がHであり、または

10

20

30

40

50

(a) R^6 、 R^7 、 R^8 のうち2つ以上が、それらが結合する炭素と一緒にになって、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成し、または

(b) R^6 、 R^7 、 R^8 のうち1つ以上が、 R^{5a} および R^{5b} のうち1つ以上ならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成する、請求項8に記載の医薬組成物。 10

【請求項10】

式(I)の化合物において、

R^6 、 R^7 、 R^8 が、各々独立に、H、メチル、トリフルオロメチル、エチル、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、イソプロピル、イソプロペニル、プロピル、2-エチル-ブロピル、 $3,3$ -ジメチル-ブロピル、ブチル、2-メチル-ブチル、イソブチル、 $3,3$ -ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、ペンタ-4-エニル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ ヘテロアリールであり、

$C_1 \sim C_5$ ヘテロアリールがチオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジンまたはテトラゾールであり。 20

R^{13} および R^{14} が各々独立に、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

式(I)の化合物において、Xが $-C(=O)-$ であり、Yが CH_2 であり、Zが $-(CH_2)_q-$ であり、 R^{5a} がHであり、 R^{5b} がHであり、rが1であり、qが1、2、3、または4である、請求項8～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

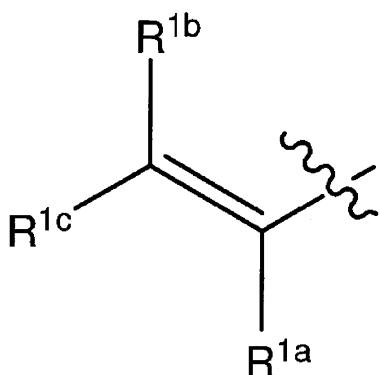
【請求項12】

式(I)の化合物において、 R_1 が、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群から選択される置換されていてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリールである、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項13】

式(I)の化合物において、 R^1 が式

【化5】



で表される置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルであり、

R^{1a} は、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{12}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{1b} および R^{1c} は各々独立に、H、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{12}$ 50

アルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁～C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

式(I)の化合物において、R^{1a}がHであり、R^{1b}がHであり、R^{1c}が置換されていてもよいフェニルであり、R⁶はおよびR⁸が各々独立に、H、メチル、エチル、またはフェニルであり、R⁷がHである、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。
10

【請求項15】

- 式(I)の化合物が、
- ・N - ((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミド、
 - ・(E)-3-(4-クロロフェニル)-N - ((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ナフタレン-2-スルホニアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2-エチルブチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-ブロモ-N-メチル-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4-メチル-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-ブロモ-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 - ・N - ((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、

10

20

30

40

50

- ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - (イソプロピルアミノ) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - (3 - メチルグアニジノ) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - ブチル - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、
- N - ((S) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アセトアミド、
- (S) - 2 - アセトアミド - N - ((S) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパンアミド、
- プロピル (S) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート、
- N - ((R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アセトアミド、
- (S) - 2 - アセトアミド - N - ((R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパンアミド、
- プロピル (R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) アセトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 -

10

20

30

40

50

テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3-グアニジノプロピル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)キノリン-3-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3-グアニジノプロピル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)キノキサリン-2-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3-グアニジノプロピル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)イソキノリン-3-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3-グアニジノプロピル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド、

・N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3-グアニジノプロピル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)キノリン-2-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-1-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2-ナフトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-1-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - (ナフタレン-2-イル)アセトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-1-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 1 - ナフトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-1-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - (1H-インドール-3-イル)アセトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-2-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - (ビフェニル-4-イル)アセトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-2-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-2-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - (ナフタレン-2-イル)アセトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-2-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 1 - ナフトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (ナフタレン-2-イルメチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - (ナフタレン-1-イル)アセトアミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド、

・(S)-N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、

・(R)-N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、

・N - ((3S, 5S) - 3 - (4-アミノブチル) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド、

・(R)-N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2-ジフェニルエチル) - 3 - (3 - (

10

20

30

40

50

- 3 - メチルグアニジノ) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、
 • (S) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド、
 • (R) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、
 • 2 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 2 , 5 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェノキシベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - フェノキシベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェニルプロパンアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド、
 • 4 - tert - ブチル - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 4 - ジメトキシベンズアミド、
 • 2 - シクロヘキシル - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 50

3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボキサミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - ゲアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - ゲアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - カルボキサミド、

・N-(3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド、

・ 3 , 5 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、

・N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-1-メトキシ-2-ナフトアミド、

・ 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、

・N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-メトキシ-2-ナフトアミド、

・(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド、

・N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-アダマンタン-1-カルボキサミド、

・N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-フェノキシアセトアミド、

・N-(3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-メトキシ-2-ナフトアミド、

・4-ブロモ-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド、

・ (S) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グ

アニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 3 -
 ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボキサミド、
 • (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (チオフェン - 2 - イル) アクリルアミド、
 • (R) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 3 -
 ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 2 - カルボキサミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - p -
 トリアクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 - フェニルアクリルアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド、
 • 2 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、
 • (E) - 3 - (3 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - フェニルフラン - 2 - カルボキサミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) アクリルアミド、
 • 6 - ブロモ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

10

20

30

40

50

- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - フェネチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェネチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボキサミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アクリルアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ (E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - m - トリルアクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) アクリルアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - o - トリルアクリルアミド、
- ・ (Z) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フルオロ - 3 - フェニルアクリルアミド、
- ・ N - ((1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - ((1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4

10

20

30

40

50

- フルオロフェニル) アクリルアミド、
- (E) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリルアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - (1 - アダマンチルメチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジフェニルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジフェニルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - ((R) - 1 - フルオロ - 1 , 1 - ジフェニルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- (E) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- (E) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- (E) - 3 - (4 - プロモフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- (E) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - エトキシフェニル) アクリルアミド、
- N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - プロモ - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド、
- (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジメトキシ - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - (3 , 3 - ジメチルグアニジノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ヒドロキシ - 40
- 50

2 - ナフトアミド、

・ 6 - アミノ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - p - トリルアクリルアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - エチルヘキサンアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - エチルヘキサンアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (シクロヘキシルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (シクロヘキシルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) ブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリルアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - シアノフェニル) アクリルアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (ナフタレン - 2 - イル) アクリルアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (4 - フルオロフ

10

20

30

40

50

エノキシ)アセトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (1H - ピロール - 1 - イル) ベンズアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - (フラン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

・N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - シクロヘキシリエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - (ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ビス (4 - メトキシフェニル) エチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - (ベンジルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - (シクロブチルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - (ジシクロブチルアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 1 - ベンジル - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)

10

20

30

40

50

- 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) アクリルアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、
10
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアクリルアミド、
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアミド、
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - ブロモフェニル) アクリルアミド、
20
- (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
30
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
40
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - アセトアミド - 2 - フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3
50

- , 4 - ジメチルベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2
 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -
 イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (シクロブタンカルボキサミド) - 2 -
 フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン
 - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (シクロヘキサンカルボキサミド) - 2 -
 フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン
 - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル)
 - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニル
 エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフ
 ェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェ
 ニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フル
 オロフェニル) アクリルアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェ
 ニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - p - トリル
 アクリルアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピ
 ペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトア
 ミド、
 • (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェ
 ニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン
 - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチ
 尔) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズ
 アミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチ
 尔) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズ
 アミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチ
 尔) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェ
 ニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロ
 ロフェニル) アクリルアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2
 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イ
 ル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2
 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 ,
 4 - ジメチルベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2
 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナ
 ムアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ -
 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル
) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド、

10

20

30

40

50

- ・(E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-p-トリルアクリルアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-(3,5-ジメチルベンジル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-((S)-2-ベンズアミド-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-((R)-2-ベンズアミド-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-3-(3-グアニジノプロピル)-1-(2-メトキシ-2-フェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1-(2-フェニル-2-プロポキシエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-(2-(アリルオキシ)-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・(E)-N-((3S,5S)-3-(3-アセトアミドプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-p-トリルアクリルアミド、
 ・N-(3-((2S,7S)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-3-オキソ-7-((E)-3-p-トリルアクリルアミド)メチル)-1,4-ジアゼパン-2-イル)プロピル)シクロヘキサンカルボキサミド、
 ・N-((3S,5S)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1-(2-フェノキシ-2-フェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・エチル3-((3S,5S)-5-((2-ナフトアミド)メチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-フェニルプロパノエート、
 ・N-((3S,5S)-1-(2-エチルブチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-((3S,5S)-1-((3,5-ジメチルシクロヘキシル)メチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、
 ・N-(2-((2S,7S)-7-((E)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド)メチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド、
 ・(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-((3S,5S)-3-(2-(2-シクロヘキシルアセトアミド)エチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド、
 ・N-(2-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-アミノエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)エチル)ベンズアミド、
 ・3,4-ジクロロ-N-((2-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)

- 2 - オキソ - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド、
 • N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド、
 • N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - フェニルプロピル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
10
- 20
- 30
- 40
- 50

- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
10
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((1 - フエニルシクロヘキシル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
20
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
- (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、
- (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
30
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - クロロ - 3 - フルオロベンズアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - クロロ - 3 - メチルベンズアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド、
40
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - クロロ - 4 - メチルベンズアミド、
- (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) - 50

2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - オキソ - 2 - フェニル - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - オキソ - 2 - フェニル - 3 - (フェニルアミノ) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 - (2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

、

10

20

30

40

50

- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジエチニルベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- ・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - ブロモ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 50

2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、

・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド、

・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - ((2 , 6 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) プロパンアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチ 50

ル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパンアミド、

• N - (((2 S , 7 S) - 7 - (((E) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド) メチル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル) メチル) ピコリンアミド、

• N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

• N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

• (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) アクリルアミド、

• (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) アクリルアミド、

• (E) - 3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) アクリルアミド、

• (E) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリルアミド、

• N - (((2 S , 7 S) - 7 - (((E) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド) メチル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキサミド、

• (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

• (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

• (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (イソブロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、

10

20

30

40

50

- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ ベンジル ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチルカルバメート、
- ・ (E) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド、
- ・ 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ (E) - N - (2 - ((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド、
- ・ (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) プロパン - 2 - イル) アクリルアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((R) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロピル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (メチル (フェニル) アミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 50

5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル)

- 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (フェニルアミノ) エチル) - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ベンジルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (tert - ブチルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルペンチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルペンチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、

・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、

・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ベンジル (メチル) アミノ) エチル) - 2 - オ

10

20

30

40

50

キソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
 - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニ
 ルブチル) - 3 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -
 イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (メチル (ペンチル) アミノ
) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン -
 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (ジイソプロピルアミノ) エ
 チル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -
 イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1
 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼ
 パン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • (S) - 6 - クロロ - N - ((2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 3 - (ピペ
 リジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • (S) - 6 - クロロ - N - (3 - (1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オ
 キソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナ
 フトアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 , 5 - ジメチルピペリジ
 ン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 -
 ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジ
 ン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジ
 アゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 1 - (2 - ((2 S , 7 S) - 7 - ((3 , 4 - ジクロロベンズアミド) メチル) - 3
 - オキソ - 4 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル) エチ
 ル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ -
 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 ,
 4 - ジクロロベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - メチルピペリ
 ジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4
 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (t e r t - ブチル (メチル) アミノ) エチル)
 - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • 6 - クロロ - N - ((3 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 -
 ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフト
 アミド、
 • (3 S , 5 S) - 5 - ((3 , 4 - ジクロロベンジルアミノ) メチル) - 1 - (2 , 2
 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼ
 パン - 2 - オン、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - グアニジノエチル) - 2 - オキソ -
 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 -
 ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 - メチルグアニジノ) エチル)
 - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3

10

20

30

40

50

- メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3
 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチル
 ブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼ
 パン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチル
 ブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼ
 パン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1
 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ク
 ロロ - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2
 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベン
 ズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチ
 ル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イ
 ル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジ
 ル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフト
 アミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキ
 ソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メ
 チル) - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 1 - イ
 ル) プロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパ
 ル - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3
 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ
 - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3
 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ
 - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル
) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン -
 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル
) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン -
 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2
 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチルカルバモ
 イル) - 2 - ナフト工酸、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルグアニジノ) エ
 チル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -
 イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチル
 ブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 -
 ジクロロベンズアミド、

10

20

30

40

50

- 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
- 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ピフェニル - 4 - カルボキサミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (1 H - インドール - 3 - イル) アセトアミド、
- N - (((3 S , 5 S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) キノリン - 3 - カルボキサミド、

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

- 式 (I) の化合物が、
- 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 - 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 - (3 S , 5 S) - 5 - ((3 , 4 - ジクロロベンジルアミノ) メチル) - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン、
 - 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - シクロプロピルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - シクロプロピルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
 - 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - シクロプロピルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 - 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 - 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (3 - ウレイドプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 - 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニ

10

20

30

40

50

ルブチル) - 3 - (2 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルウレイド) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド、
 • 4 ' - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 2 - カルボキサミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (N - イソプロピルアセトアミド) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - ((イソプロピルアミノ) メチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (グアニジノメチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
 • 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - (メチルスルホニアミド) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - (4 - メチルフェニルスルホニアミド) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) エチル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
 • N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、

10

20

30

40

50

- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - (チオフェン - 3 - イル) プチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((R) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) プチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((S) - 2 - (チオフェン - 3 - イル) プチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド、
- ・ 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) 尿素、
- ・ N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド、
- ・ 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - (2 , 3 , 5 - トリクロロベンジル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ 6 - クロロ - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - (1 - メチルエチルスルホニアミド) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド、
- ・ ブチル 2 - ((2 S , 7 S) - 7 - ((6 - クロロ - 2 - ナフトアミド) メチル) - 3 - オキソ - 4 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル) エチ

10

20

30

40

50

ルカルバメート、

・(S)-6-クロロ-N-((3-(1-イソプロピルペリジン-4-イル)-2-オキソ-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、

・6-クロロ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、

・5-(4-クロロフェニル)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)イソキサゾール-3-カルボキサミド、10

・2,4-ジクロロ-N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド、

・N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-メトキシ-2-ナフトアミド、

・6-クロロ-N-([(5-¹³C,4-¹⁵N](3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル][¹³C]メチル)-2-ナフトアミド、

・N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-1-メトキシ-2-ナフトアミド、20

・(E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリルアミド、

・5-(4-クロロフェニル)-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)イソキサゾール-3-カルボキサミド、

・2,4-ジクロロ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド、30

・5,6-ジクロロ-2-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン、

・(E)-N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリルアミド、

・6-メトキシ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、40

・1-メトキシ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド、

・(E)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド、

・6-クロロ-N-([(5,6,6-²H₃](3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル][²H₂]メチル)-2-ナフトアミド、

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1~15のいずれか50

一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メラノコルチン - 5 受容体の活性を調節する方法に関する。特に、本発明は、1,4-ジアゼパン - 2-オンのファミリならびに、その誘導体を使用して、メラノコルチン - 5 受容体の活性を調節することに関する。また、本発明は、メラノコルチン - 5 受容体に対する拮抗作用が有益な症状の治療における化合物の方法および使用にも関する。

【背景技術】

10

【0002】

メラノコルチン - 5 受容体 (M C 5 R) は、メラノコルチン受容体のファミリに属する G タンパク質結合受容体 (G P C R) である。今日までに単離・クローニングされているメラノコルチン受容体には、M C 1 R、M C 2 R、M C 3 R、M C 4 R、M C 5 R の 5 種類がある。メラノコルチン受容体は、メラノコルチン受容体シグナル伝達活性の変更 (すなわち、統計的に有意な増加または減少) あるいは調節 (上方制御または下方制御など) を通じて生理学的プロセスにおける治療的介入のための多数の機会を提供し、多岐にわたる生理機能に関与する。

【0003】

20

メラノコルチン受容体ならびにメラノコルチン受容体の持つ治療標的としての可能性に関する総説が、すでに刊行されている (Wikberg 2001, Bohm 2006)。メラノコルチン受容体ファミリのメンバーは、プロオピオメラノコルチン (P O M C) 由来のメラニン細胞刺激ホルモン (-、-、- M S H) や A C T H などの天然ペプチドアゴニストと、アグーチシグナルタンパク質 (A S P) およびアグーチ関連ペプチド (A G R P) などのペプチドアンタゴニストとによって制御される。M C 1 R は広く発現され、メラニン細胞の色素沈着や免疫系に関与する多くの細胞での炎症反応と関係している。M C 2 R は、A C T H しか結合せず、M S H リガンドを結合しないという点で他のメラノコルチン受容体とは異なる。これは副腎で高度に発現され、コルチコステロイドの合成を制御する。M C 3 R は脳に認められるが、体内の他のどこにでもあり、エネルギー恒常性の制御と、おそらくは性機能低下にも何らかの役割を果たしているように見える。M C 4 R は、もっぱら脳に認められ、他のどこにでも存在するという報告もいくつかある。これは摂食調節と密接に関連し、性欲とも関係がある。M C 5 R は、末梢組織、特に内分泌線において広く発現され、受容体によっては脳でも発現される。メラノコルチン受容体と関連した活性の兆しを考えると、これらの受容体のうちの 1 つを標的にしようとする場合、このファミリにおける別の受容体の拮抗作用または活性化作用と関連した有害作用を回避するには、それを選択的に標的することが望ましい。

30

【0004】

M C 5 R は、1993年のヒト (ただし、この論文では M C 2 と呼ばれている) (非特許文献 1)、1994年のラット (非特許文献 2)、1994年 (非特許文献 3、非特許文献 4) と 1995 年 (非特許文献 5) のマウス、イヌ (非特許文献 6)、アカゲザル (非特許文献 7)、ヒツジ (非特許文献 8)、ゼブラフィッシュ (非特許文献 9)、キンギョ (非特許文献 10)、アブラツノザメ (非特許文献 11)、ニジマス (非特許文献 12)、ニワトリ (非特許文献 13) をはじめとして、複数の種からクローニングおよび発現されており、ブタでも M C 5 R 遺伝子が同定されている (非特許文献 14)。ヒト (非特許文献 15)、マウス (非特許文献 16)、アカゲザル (非特許文献 17)、イヌ (非特許文献 18) の M C 5 R 配列を包含する特許も発行されている。

40

【0005】

2006年にまとめられている (非特許文献 19) ように、M C 5 R は、多数の研究で皮脂分泌の制御に関連している。M C 5 R が不足しているマウスでは、毛皮から水を払い落とすことが目に見えてできなくなり、毛から分離した皮脂の量も減少したことから、皮

50

脂の生成が減っている。重要なことに、これらのマウスはそれ以外の点ではおおむね健康で、容易に目視確認できる異常（外見、拳動、成長、筋肉量、脂肪量、生殖、基線およびストレスによるコルチコステロン、グルコースおよびインスリンレベル）は認められなかつた（非特許文献 20）。その後の研究で、マウス間の攻撃行動の変化をもたらす、フェロモンの減少が確認されている（非特許文献 21、非特許文献 22、非特許文献 23、非特許文献 24）。M C 5 R の P O M C 由来ペプチドのネイティブリガンドをノックアウトしたマウスが同様の表現型を示す（非特許文献 25）。¹⁰ - M S H を注射したラットでは、皮脂生成率が 30 ~ 37 % 増加したのに対し、神経中葉（M S H 源）を除去すると皮脂分泌が 35 % 減少し、これが - M S H の投与時に回復した（非特許文献 26）。ラットでは、テストステロンが皮脂腺と細胞容積を増やし（おそらくは増殖増加による）、 - M S H は皮膚の脂質生合成を増し、なおかつテストステロンと - M S H の組み合わせによって皮脂分泌が増えるという、 - M S H とテストステロンとの相乗効果が観察された（非特許文献 27）。

【 0 0 0 6 】

細胞レベルでは、微小解剖した皮脂腺での M C 5 R 転写物の検出（非特許文献 28）、免疫染色によるヒト顔面皮脂腺における M C 5 R の検出（非特許文献 29）、ヒト皮脂腺、ヒト培養皮脂腺細胞、ラット包皮腺細胞における M C 5 R m R N A および M C 5 R の検出（非特許文献 30）、ポリクローナル抗体での染色によって、分化した皮脂腺細胞には認められたが未分化の皮脂腺細胞には認められなかった皮脂腺での点状粒子としての M C 5 R の検出（非特許文献 31）によって、ヒト皮脂腺細胞が M C 5 R を発現することが分かっている。²⁰ M C 5 R m R N A は、野生型マウスの皮膚由来の皮脂腺でも検出されたが、 M C 5 R - ノックアウトマウスの皮膚切片では検出されなかつた（非特許文献 32）。ヒト皮脂腺細胞を、コレラ毒素（C h T）、ウシ下垂体抽出物（B P E）、 - M S H または N D P - M S H で処理すると、脂肪滴の形成、スクアレンの合成、 M C 5 R の発現が増加した（非特許文献 33、非特許文献 34）。M C 1 R および M C 5 R はどちらも脂腺細胞で検出されているが、ヒト皮脂腺細胞の初代細胞培養を N D P - M S H または B P E で処理すると、皮脂腺細胞の分化と相關している無血清状態と比較して、ヒト M C 5 R 発現がかなり増加した。不死化脂腺細胞株（S Z - 95、T S S - 1 および S E B - 1）も M C 5 R の発現を示す（非特許文献 35、非特許文献 36、非特許文献 37）。これらの研究から、哺乳動物での皮脂の分泌を抑える上で、よって過剰な皮脂分泌が関連する症状を治療する上で、 M C 5 R アンタゴニストが有用であり得ることが示唆される。³⁰

【 0 0 0 7 】

M C 5 R アンタゴニスト活性を有する（138 ~ 320 n M）1, 2, 4 - チアジアゾール誘導体のファミリが、ヒト皮脂腺細胞の細胞培養と、免疫不全マウスに移植したヒト皮膚に局所塗布した場合の両方で、皮脂形成を抑えることが明らかになった（非特許文献 38、非特許文献 39）。

【 0 0 0 8 】

過剰な皮脂分泌すなわち脂漏症は、よくある悩みのひとつである。皮脂腺は全身のほとんどの部分にあり、顔、頭皮、上半身の大きな腺に密に集中している（非特許文献 40）。皮脂腺での分泌は、テストステロンを 5 - D H T（ジヒドロテストステロン）に代謝する 5 - レダクターゼの処理によっておそらくいくらかは媒介される、男性ホルモンにある程度左右される。皮脂は、種ごとに決まった脂質の混合物からなる。ヒトの場合、58 % 前後のグリセリドと、26 % のワックスエステルと、12 % のスクアレン、4 % のコレステロール / コレスチロールエステルとで構成される（非特許文献 41）。スクアレンの存在は、ほぼヒトの皮脂だけにみられる特徴である。皮脂の機能は完全には明確になつていなかつて、静菌性を持ち、表皮からの水分の蒸散と表皮での撥水に何らかの役割を果たすと考えられている（非特許文献 42、非特許文献 43、非特許文献 44、非特許文献 45、非特許文献 46）。

【 0 0 0 9 】

過剰な皮脂分泌は、尋常性痤瘡の発生と関連している。尋常性痤瘡は、世界人口の推定

10

20

30

40

50

80%に一生のうちどこかの段階で発症している、一般的な疾患のひとつである。人間の場合、痤瘡は他のどの疾患よりも発生しやすいが、重症度にはかなりのばらつきがある（非特許文献47）。痤瘡は14～19歳の青年期に有病率と重症度が最も高く、全体の35～40%に発症するが、相当数の患者（7～24%）で25歳を超えても持続する（非特許文献48）。ある研究で、痤瘡の治療をうけた患者のうち、80%に30～40歳でも依然としてその徵候があることが明らかになった（非特許文献49）。痤瘡は生命を危うくする疾患ではないが、患者の生活の質に重大な影響を与える可能性があり（非特許文献50）、重い痤瘡の患者に関するある研究では、喘息、癲癇、糖尿病、背部痛または関節炎など、痤瘡よりもかなり重症の慢性病状と同様の影響を示している（非特許文献51）。

10

【0010】

痤瘡の発病原因には、主に次の4つの要因が関与していると考えられている。（i）皮脂生成の増加（脂漏症）、（ii）角化異常／脂腺性毛包管の閉塞（コメド形成）、（iii）毛包管への痤瘡桿菌（*P. acnes*）感染、（iv）脂腺性毛包管の炎症（非特許文献52、非特許文献53）。多数の研究によって、皮脂生成量の増加と、痤瘡の存在および重症度との間の明確な関連性が実証されている（非特許文献54、非特許文献55、非特許文献56、非特許文献57、非特許文献58、非特許文献59、非特許文献60）。2007年の研究では、思春期直前の子どもにおける皮脂排泄と痤瘡の発生との相関が見いだされた（非特許文献61）。皮脂は、痤瘡桿菌（*P. acnes*）の主な栄養分であるため、皮脂を減らすことで以後の細菌感染と炎症反応が低減されることになる。

20

【0011】

痤瘡の発生には、皮脂生成との強い相関がある雄性ホルモンが何らかの役割を果たしているようにみえる（非特許文献62）。尋常性痤瘡の治療用として2種類の経口避妊薬がFDAに認可されており（非特許文献63）、これらの化合物はアンドロゲンによる皮脂形成を抑えることで作用するようにみえる。ダイエット（非特許文献64、非特許文献65）、ストレス（非特許文献66）、遺伝要因（非特許文献67、非特許文献68）も、同じく皮脂生成を増す可能性があり、痤瘡において何らかの役割を果たしているかもしれない。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

- 【非特許文献1】Chhajlani 1993
- 【非特許文献2】Griffon 1994
- 【非特許文献3】Gantz 1994
- 【非特許文献4】Labbe 1994
- 【非特許文献5】Fathi 1995
- 【非特許文献6】Houseknecht 2003
- 【非特許文献7】Huang 2000
- 【非特許文献8】Barrett 1994
- 【非特許文献9】Ringholm 2002
- 【非特許文献10】Cerda-Reverter 2003
- 【非特許文献11】Klovins 2004
- 【非特許文献12】Haitina 2004
- 【非特許文献13】Ling 2004
- 【非特許文献14】Kim 2000
- 【非特許文献15】Wikberg 2002
- 【非特許文献16】Yamada 1997
- 【非特許文献17】Fong 2003
- 【非特許文献18】Houseknecht 2003

40

50

- 【非特許文献 19】Zhang 2006
 【非特許文献 20】Chen 1997
 【非特許文献 21】Caldwell 2002
 【非特許文献 22】Morgan 2004a
 【非特許文献 23】Morgan 2004b
 【非特許文献 24】Morgan 2006
 【非特許文献 25】Yaswen 1999
 【非特許文献 26】Thody 1973
 【非特許文献 27】Thody 1975a、Thody 1975b
 【非特許文献 28】Thiboutot 2000 10
 【非特許文献 29】Hatta 2001
 【非特許文献 30】Thiboutot 2000
 【非特許文献 31】Zhang 2006
 【非特許文献 32】Chen 1997
 【非特許文献 33】Zhang 2003
 【非特許文献 34】Zhang 2006
 【非特許文献 35】Jeong 2007
 【非特許文献 36】Smith 2007a
 【非特許文献 37】Phan 2007
 【非特許文献 38】Eisinger 2003a-d 20
 【非特許文献 39】Eisinger 2006a, b
 【非特許文献 40】Simpson and Cunliffe p43.1
 【非特許文献 41】Simpson and Cunliffe p43.5
 【非特許文献 42】Simpson and Cunliffe p43.6
 【非特許文献 43】Danby 2005
 【非特許文献 44】Porter 2001
 【非特許文献 45】Shuster 1976
 【非特許文献 46】Kligman 1963
 【非特許文献 47】Simpson and Cunliffe p43.16
 【非特許文献 48】Simpson and Cunliffe p43.15 30
 【非特許文献 49】Simpson and Cunliffe p43.16
 【非特許文献 50】Follador 2006
 【非特許文献 51】Malloon 1999
 【非特許文献 52】Simpson and Cunliffe p43.15
 【非特許文献 53】Williams 2006
 【非特許文献 54】Simpson and Cunliffe p43.17
 【非特許文献 55】Youn 2005
 【非特許文献 56】Pierard 1987
 【非特許文献 57】Harris 1983
 【非特許文献 58】Cotterill 1981 40
 【非特許文献 59】Thody 1975c
 【非特許文献 60】Pochi 1964
 【非特許文献 61】Mourelatos 2007
 【非特許文献 62】Makrantoniaki 2007
 【非特許文献 63】Harper 2005
 【非特許文献 64】Cordain 2005
 【非特許文献 65】Smith 2007b
 【非特許文献 66】Zouboulis 2004
 【非特許文献 67】Goulden 1999
 【非特許文献 68】Bataille 2006 50

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0013】**

尋常性痤瘡に対する現行の治療は主に、外用抗生物質（過酸化ベンゾイル、テトラサイクリン、エリスロマイシン、クリンダマイシンなど）やレチノイド（レチノイン酸、イソトレチノイン、アダパレン、タザロテンなど）の多数の異なる製剤を単独または組み合わせて使用して、疾患の感染と炎症の段階を治療することに焦点をあてている。なかには、抗炎症作用を持つ製剤もある（Simpson and Cunliffe p 43.36 - 43.38）。これらの治療の多くは、特に重い痤瘡の症例でその効力に限度がある。また、深刻化している問題のひとつに、痤瘡桿菌（*P. acnes*）の抗生物質耐性株の発生がある（Simpson and Cunliffe p 43.37, 43.46、Williams 2006）。局所レチノイドと過酸化ベンゾイルはどちらも皮膚に刺激となり、レチノイドは光線過敏症を引き起こす可能性がある（Williams 2006）。経口治療薬として、イソトレチノイン、抗生物質、ホルモン、ステロイドがあげられる。女性の場合、抗アンドロゲンによって皮脂の生成が（偽薬の対照群はないが、40～80%前後）抑えられ、痤瘡が改善されることが分かっている（Simpson and Cunliffe p 43.44、Burke 1984、Goodfellow 1984）。レーザやUVによる治療法も次第に受け入れられつつあり、皮脂腺の加熱によって作用して皮脂形成を抑えると考えられている。この抑制は、皮脂形成と痤瘡病変の両方で測定されている（Jih 2006、Bhardwaj 2005）。痤瘡に利用できる多くの治療法のうち、皮脂腺を制御して皮脂の分泌を抑えるよう作用するのは経口イソトレチノインおよびホルモン療法だけである（Clarke 2007）。

【0014】

1983年に、最も効果的な痤瘡治療である経口イソトレチノイン（13-cis-レチノイン酸、Roaccutane、Accutane）が導入され、いまだに臨床的に最も効果的な抗痤瘡治療薬として残っている。これは、強い皮脂抑制活性を持ち、8～12週間にわたる治療法で皮脂排泄を最大90%抑える（2週間で60～70%）、周知の唯一の治療である（Simpson and Cunliffe p 43.47、Jones 1983、Goldstein 1982、King 1982）。これとは対照的に、局所レチノイドには、皮脂の生成に対する効果はない。経口イソトレチノインも抗炎症性で、コメド形成を抑え、なおかつ痤瘡桿菌（*P. acnes*）の感染を抑える。作用機序は依然として不明であり、イソトレチノインの代謝物が重要な役割を果たしているようにみえる。イソトレチノインは、ヒト不死化SEB-1皮脂腺細胞の細胞培養でアポトーシスと細胞周期停止を誘導する（Nelson 2006）。残念なことに、経口イソトレチノインには、重大な副作用がある。最も重要なのは、これが催奇形物質であり、米国で使用するには登録プログラムを要することである。イソトレチノインをオンラインで購入することに対して、FDAが警告を出している。治療時には、空腹時脂質と肝機能を調べるための血液検査も推奨される（Williams 2006）。イソトレチノインは、（実質的ではないが）自殺や鬱を含む心理的な悪影響とも結び付けられている（Marqueling 2005）。

【0015】

集簇性痤瘡または劇症痤瘡などの他の形態の痤瘡も皮脂抑制剤に応答することがある。脂漏症すなわち、皮膚での過剰な油分の生成が、重い痤瘡と関連していることが多い。頭皮、顔面、体幹の皮脂の多い部分と関連した皮膚疾患のひとつに脂漏性皮膚炎（SD）があり、鱗状でぱさついた赤みのある痒い皮膚が母集団の3～5%に認められる。また、母集団の15～20%に認められる頭部皰瘍疹が、この皮膚炎の穏やかな形態である。脂漏症およびSDは、パーキンソン病または気分障害（顔面神経麻痺、眼窩損傷、灰白髄炎、脊髄空洞症、四肢麻痺、ガッサー神経節の片側損傷ならびに、これらにHIV/AIDSを伴うもの）のある患者で起こりやすい（Plewig 1999）。研究から、脂漏性皮膚炎が慢性アルコール性膵炎やC型肝炎ウイルス、さまざまなものと関連していることも

明らかになっている。これは、ダウン症候群、ハイリー・ハイリー病、心臓・顔・皮膚症候群などの遺伝病の患者でも一般的である (Gupta 2004)。これらの兆候の治療には、MC5Rアンタゴニストが有用な場合がある。

【0016】

まれではあるが、皮脂腺または脂腺細胞に関与する多岐にわたる腫瘍についても説明がある (Ide 1999、Mariappan 2004、Kruse 2003など)。ミュア・トール症候群では、皮脂腺腫と内臓悪性腫瘍（通常は結腸、乳房、卵巣または前立腺）を併発する。脂腺細胞の分化の防止が、腫瘍の増殖を停止させる効果的な治療となることがある。この目的には、経口イソトレチノインが用いられている (Graefe 2000)。良性の皮脂腺過形成に脂腺増殖症があり、皮膚の表面、通常は顔面に黄色みがかった小さな丘疹が形成される。この疾患は、過剰な皮脂形成ではなく、過剰な未分化皮脂腺細胞の増殖と関連している。異所性皮脂腺（フォーダイス顆粒）も口腔内または陰茎幹にみられる同様の黄色い丘疹である。どちらも経口イソトレチノインに応答する。皮脂腺細胞の増殖を抑える化合物が、効果的な治療となり得る。10

【0017】

-MSHは、多岐にわたる炎症反応を抑制してヒトにおいて免疫抑制作用を示し、これらの免疫調節作用にはMC5Rが関連している。MC5R mRNAが、ヒトCD4+Tヘルパー (Th) 細胞において高いレベルで発現され、他のヒト末梢血白血球では適度なレベルで発現されることが明らかになった (Andersen 2005)。マウスでは、リンパ器官においてMC5Rが検出され (Labbé, 1994)、マウスプロBリンパ球細胞の表面でMC5Rが発見された。そこでは、MC5Rが細胞増殖を促進して、JAK2シグナル伝達経路の -MSH活性化を媒介しているようにみえる (Bugg 1998)。-MSHによるCD25+CD4+制御性T細胞の誘導もMC5Rによるものであるようにみえる (Taylor 2001)。20

【0018】

上述した理由で、多数の治療領域で使用できるMC5Rアンタゴニストを提供すると望ましいであろう。生体信号の伝達を治療で制御すること、特にMC5R結合および活性化または失活分子間の相互作用あるいは、MC5R活性を制御する他の作用剤の阻害または増強をはじめとして、MC5Rが媒介する細胞イベントを調節することも含む。MC5Rをそのように制御する機能が高まると、皮脂分泌または他の生物学的プロセスを調節するための方法や、上述したような痘瘡などのこのような経路と関連した症状を治療するための方法の開発が容易になることもある。30

【0019】

したがって、MC5R関連症状の治療を容易にするであろう、MC5Rの活性を調節する改良された方法の開発が、依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

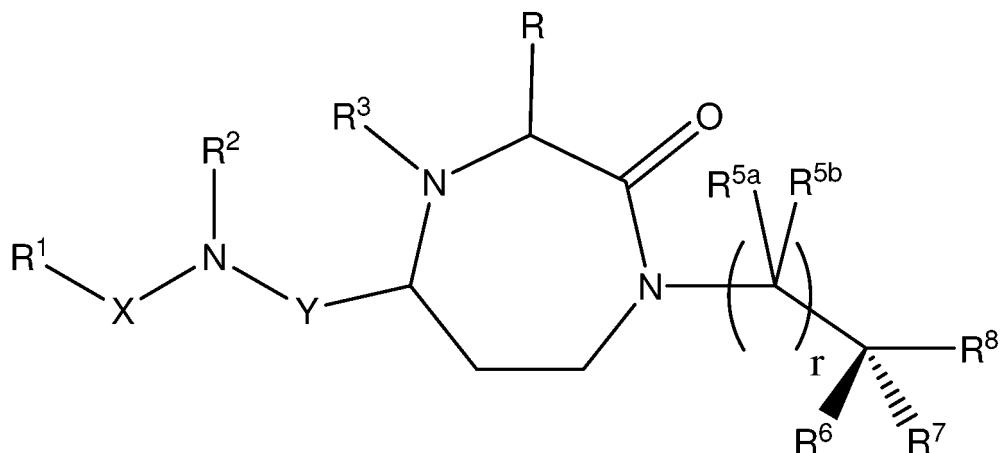
【0020】

本発明は、MC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物を、式(I)

【0021】

40

【化1】



式(I)

【0022】

の化合物

(式中、

Yは、式-(CR^9R^{10})_n-の基であり、Xは、-C(=O)-、-OC(=O)-、-NHC(=O)-、-(CR¹¹R¹²)_s、-S(=O)₂-からなる群から選択され、

Rは、アミノ酸側鎖基であり、

R¹は、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択され、R²およびR³は各々独立に、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択され、R^{5a}およびR^{5b}はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C₁~C₁₂アルキル、C₁~C₁₂ヒドロキシアルキル、C₁~C₁₂ハロアルキルからなる群から選択されるか、あるいはR^{5a}およびR^{5b}のうちの1つ以上が、R⁶、R⁷、R⁸のうちの1つ以上ならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成し、R⁶、R⁷、R⁸は各々独立に、H、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁~C₁₀ヘテロアルケニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルボキシ、C₁~C₁₂アルキルオ

20

30

40

50

キシ、置換されていてもよいチオからなる群から選択されるか、あるいは

(a) それらが結合する炭素原子と一緒にになって、R⁶、R⁷、R⁸のうちの2つ以上が、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成するか、あるいは

(b) R⁶、R⁷、R⁸のうちの1つ以上が、R^{5a}およびR^{5b}のうちの1つ以上ならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成し、

R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立に、H、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択され、

R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立に、H、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4からなる群から選択される整数であり、

rは、1、2、3、4からなる群から選択される整数であり、

sは、1、2、3、4からなる群から選択される整数である)

またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグに曝露することを含む、MC5Rまたはそのフラグメント、類似物または機能的等価物の活性を下方制御する方法を提供する。

【0023】

一実施形態では、MC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物が細胞内にあり、この方法は、細胞を式(I)の化合物に曝露することを含む。一実施形態では、本発明は、MC5R調節量の本発明の化合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物においてMC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物の活性を下方制御する方法を提供するものである。

【0024】

さらに別の態様では、本発明は、MC5Rまたはそのフラグメント、類似物または機能的等価物の活性の下方制御における式(I)の化合物の使用を提供するものである。

【0025】

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物においてMC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物の活性を下方制御するための薬物の調製における式(I)の化合物の使用を提供するものである。

【0026】

さらになお別の態様では、本発明は、哺乳動物におけるMC5Rまたはそのフラグメント、類似物または機能的等価物の活性と関連した症状を治療、予防または制御するための方法を提供するものである。この方法は、式(I)の化合物を治療有効量で投与することを含む。化合物については、当該技術分野において周知のどのような方法で投与してもよいが、一態様では、化合物を局所投与する。もうひとつの態様では、化合物を経口投与する。もうひとつの態様では、化合物を非経口投与する。この方法の一実施形態では、症状が、痤瘡、脂漏症、脂漏性皮膚炎からなる群から選択される。一実施形態では、症状が尋常性痤瘡である。一実施形態では、式(I)の化合物を第2の活性剤と組み合わせて投与する。一実施形態では、第2の活性剤が、抗生物質、レチノイド、抗アンドロゲン、ステロイドからなる群から選択される。

【0027】

さらになお別の態様では、本発明は、哺乳動物におけるMC5Rまたはそのフラグメント、類似物または機能的等価物の活性と関連した症状を治療、予防または制御するための薬物の調製における式(I)の化合物の使用を提供するものである。一態様では、この薬

10

20

30

40

50

物が、局所投与向きである。もうひとつの態様では、この薬物が、経口投与向きである。もうひとつの態様では、化合物を非経口的に投与する。この方法の一実施形態では、症状が、痤瘡、脂漏症、脂漏性皮膚炎からなる群から選択される。本発明の特定の実施形態では、症状が尋常性痤瘡である。

【0028】

さらになお別の態様では、本発明は、哺乳動物による皮脂分泌を抑える方法を提供するものである。この方法は、治療有効量の式(I)の化合物を哺乳動物に投与することを含む。本発明の化合物については、当該技術分野において周知のどのような方法で投与してもよいが、一態様では、化合物を局所投与する。もうひとつの態様では、化合物を経口投与する。もうひとつの態様では、化合物を非経口投与する。

10

【0029】

さらになお別の態様では、本発明は、哺乳動物において皮脂分泌を抑えるための薬物の調製における式(I)の化合物の使用を提供するものである。一実施形態では、この薬物が、局所投与向きである。もうひとつの実施形態では、この薬物が経口投与向きである。もうひとつの実施形態では、化合物を非経口投与する。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本明細書では、当業者間で周知の複数の用語を使用する。ただし、明確にするために、複数の用語について定義する。

【0031】

本明細書で使用する場合、「未置換の」という表現は、置換基がないか、唯一の置換基が水素であることを意味する。

20

【0032】

「置換されていてもよい」という表現は、本明細書全体で使用する場合、基が(縮合多環系を形成するために)1つ以上の非水素置換基でさらに置換または縮合されていても、されていなくてもよいことを示す。特定の実施形態では、置換基は、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニルアミノアルキル、-C(=O)OH、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=O)NR^bR^c、NR^aC(=NR^b)NR^cR^d、NR^aSO₂R^b、-SR^a、SO₂NR^aR^b、-OR^a、OC(=O)NR^aR^b、OC(=O)R^a、アシルからなる群から独立に選択される1つ以上の基であり、

30

式中、R^a、R^b、R^c、R^dは各々独立に、H、C₁~C₁₂アルキル、C₁~C₁₂ハロアルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₁~C₁₀ヘテ

40

50

ロアルキル、C₃～C₁₂シクロアルキル、C₃～C₁₂シクロアルケニル、C₁～C₁₂ヘテロシクロアルキル、C₁～C₁₂ヘテロシクロアルケニル、C₆～C₁₈アリール、C₁～C₁₈ヘテロアリール、アシルからなる群から選択されるか、あるいはR^a、R^b、R^c、R^dのうちの2つ以上が、それらが結合する原子と一緒にになって、3～12個の環原子を有する複素環系を形成する。

【0033】

一実施形態では、任意の置換基がそれぞれ、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、-COOH、-SH、アシルからなる群から独立に選択される。

【0034】

特に適した任意の置換基の例として、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₂CH₃、OH、OCH₃、CF₃、OCF₃、NO₂、NH₂、CNがあげられる。

【0035】

「アミノ酸側鎖基」という用語は、タンパク質に存在する天然または非天然の側鎖基を表す。この用語は、以下の表1に示す天然に生じるアミノ酸の側鎖部分をはじめとして、天然に生じるタンパク質に存在する側鎖部分を含む。

【0036】

【表1】

表1. アミノ酸側鎖部分

アミノ酸側鎖部分	アミノ酸	
H	グリシン	10
CH ₃	アラニン	
CH(CH ₃) ₂	バリン	
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	ロイシン	
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	イソロイシン	
(CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	リジン	
(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)NH ₂₊	アルギニン	
CH ₂ -(イミダゾール-4-イル)	ヒスチジン	
CH ₂ COO ⁻	アスパラギン酸	20
CH ₂ CH ₂ COO ⁻	グルタミン酸	
CH ₂ CONH ₂	アスパラギン	
CH ₂ CH ₂ CONH ₂	グルタミン	
CH ₂ Ph	フェニルアラニン	
CH ₂ C ₆ H ₄ OH	チロシン	
CH ₂ (インドリン-3-イル)	トリプトファン	30
CH ₂ SH	システイン	
CH ₂ CH ₂ SCH ₃	メチオニン	
CH ₂ OH	セリン	
CH(OH)CH ₃	スレオニン	

【0037】

上記にて定義したような天然に生じるアミノ酸側鎖基に加えて、この用語は、その誘導体または類縁体も含む。本明細書で使用する場合、アミノ酸側鎖基の誘導体または類似物は、天然に生じる側鎖基に対する修飾および改変も含む。上記の表を参照すると、天然に生じるアミノ酸側鎖基の大半が、アルキル部分、アリール部分、アリールアルキル部分またはヘテロアルキル部分として分類できる。それ自体、アミノ酸側鎖基の誘導体は、直鎖状または分岐鎖状、環状または非環状のアルキル部分、アリール部分、ヘテロアリール部分、ヘテロアリールアルキル部分、アリールアルキル部分またはヘテロアルキル部分を含む。

【0038】

上述したようなアミノ酸側鎖基は、アルキル部分、アリール部分、アリールアルキル部分、ヘテロアリール部分、ヘテロアリールアルキル部分またはヘテロアルキル部分の置換されていてもよい誘導体も含む。任意の置換基については、上記にて定義した基から選択

すればよい。たとえば、任意の置換基は、OH、Cl、Br、F、COOH、COOR²、CONH₂、NH₂、NHR²、NR²R²、SH、SR²、SO₂R²、SO₂H、SOR²(式中、R²はアルキル部分、アリール部分またはアリールアルキル部分である)から選択できるが、これに限定されるものではない。

【0039】

以下の多数の置換基についての定義では、「この基は、末端基であっても架橋基であってもよい」という書き方をする。これは、当該用語を使用するのが、その基が分子の他の2つの部分間のリンカーである状況ならびに末端部分である状況を包含することを意図している旨を表すことを想定している。一例として、アルキルという用語の使用についてみると、刊行物によっては「アルキレン」という用語を架橋基に対して使用し、他の刊行物では「アルキル」(末端基)という用語と「アルキレン」(架橋基)という用語を区別している。本出願では、このような区別はしておらず、ほとんどの基は架橋基であっても末端基であってもよい。

10

【0040】

いくつかの用語には、その部分に存在する炭素原子の数を示す修飾子を付してある。たとえば、「アルキル」という用語の前に付いている修飾子「C₁ ~ C₆」は、そのアルキル部分が1~6個の炭素原子を有することを示す。さらに、「ヘテロアリール」という用語の前に付いている修飾子「C₁ ~ C₁₈」は、複素芳香環が環系における原子の合計数の一部として1~18個の炭素原子を含み得ることを示す。

【0041】

20

「アシル」はR-C(=O)-基を意味し、この場合のR基は、本明細書にて定義するようなアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。アシルの例として、アセチルおよびベンゾイルがあげられる。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはカルボニル炭素を介して分子の残りの部分と結合される。

【0042】

「アシルアミノ」はR-C(=O)-NH-基を意味し、この場合のR基は、本明細書にて定義するようなアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは窒素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

30

【0043】

基または基の一部としての「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、直鎖に好ましくは2~14個の炭素原子、一層好ましくは2~12個の炭素原子、最も好ましくは2~6個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を示す。基は、直鎖に複数の二重結合を含むものであってもよく、各々の配置は独立にEまたはZである。例示としてのアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびノネニルがあるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0044】

40

「アルケニルオキシ」は、アルケニル-O-基を示し、この場合のアルケニルは本明細書で定義するとおりである。好ましいアルケニルオキシ基は、C₁ ~ C₆アルケニルオキシ基である。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0045】

基または基の一部としての「アルキル」は、直鎖状または分岐鎖の脂肪族炭化水素基を示し、特に明記しないかぎり、好ましくはC₁ ~ C₁₄アルキル、一層好ましくはC₁ ~ C₁₀アルキル、最も好ましくはC₁ ~ C₆である。直鎖状および分岐鎖状の好適なC₁ ~ C₆アルキル置換基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ヘキシリなどがあげられる。この基は、末端基で

50

あっても架橋基であってもよい。

【0046】

「アルキルアミノ」は、特に指定しないかぎり、モノアルキルアミノとジアルキルアミノの両方を含む。「モノアルキルアミノ」はアルキル-NH-基を意味し、この場合のアルキルは本明細書で定義するとおりである。「ジアルキルアミノ」は(アルキル)₂N-基を意味し、この場合、各アルキルは同一であっても異なっていてもよく、各々アルキルについて本明細書で定義するとおりである。アルキル基は、好ましくはC₁~C₆アルキル基である。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは窒素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0047】

「アルキルアミノカルボニル」は、式(アルキル)_x(H)_yNC(=O)-の基を示し、式中、xは1または2、x+yの合計=2である。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはカルボニル炭素を介して分子の残りの部分と結合される。

【0048】

「アルキルオキシ」はアルキル-O-基を示し、この場合のアルキルは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、アルキルオキシはC₁~C₆アルキルオキシである。例として、メトキシおよびエトキシがあげられるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0049】

「アルキルオキシアルキル」はアルキルオキシ-アルキル-基を示し、この場合のアルキルオキシ部分とアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0050】

「アルキルオキシアリー」はアルキルオキシ-アリール-基を示し、この場合のアルキルオキシ部分とアリール部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアリール基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0051】

「アルキルオキシカルボニル」はアルキル-O-C(=O)-基を示し、この場合のアルキルは本明細書で定義するとおりである。アルキル基は、好ましくはC₁~C₆アルキル基である。例として、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルがあげられるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはカルボニル炭素を介して分子の残りの部分と結合される。

【0052】

「アルキルオキシシクロアルキル」はアルキルオキシ-シクロアルキル-基を示し、この場合のアルキルオキシ部分とシクロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはシクロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0053】

「アルキルオキシヘテロアリー」はアルキルオキシ-ヘテロアリール-基を示し、この場合のアルキルオキシ部分とヘテロアリール部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロアリール基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0054】

「アルキルオキシヘテロシクロアルキル」はアルキルオキシ-ヘテロシクロアルキル-基を示し、この場合のアルキルオキシ部分とヘテロシクロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロシクロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

10

20

30

40

50

【0055】

「アルキルスルフィニル」はアルキル - S - (= O) - 基を意味し、この場合のアルキルは本明細書で定義するとおりである。アルキル基は、好ましくは C₁ ~ C₆ アルキル基である。例示としてのアルキルスルフィニル基には、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニルがあるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0056】

「アルキルスルホニル」はアルキル - S (= O)₂ - 基を示し、この場合のアルキルは先に定義したとおりである。アルキル基は、好ましくは C₁ ~ C₆ アルキル基である。例として、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルがあげられるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。

10

【0057】

基または基の一部としての「アルキニル」は、炭素 - 炭素三重結合を含み、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、直鎖に好ましくは 2 ~ 14 個の炭素原子、一層好ましくは 2 ~ 12 個の炭素原子、一層好ましくは 2 ~ 6 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を意味する。例示としての構造には、エチニルおよびプロピニルがあるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0058】

20

「アルキニルオキシ」はアルキニル - O - 基を示し、この場合のアルキニルは本明細書で定義するとおりである。好ましいアルキニルオキシ基は C₁ ~ C₆ アルキニルオキシ基である。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0059】

「アミノアルキル」は NH₂ - アルキル - 基を意味し、この場合のアルキル基は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0060】

「アミノスルホニル」は NH₂ - S (= O)₂ - 基を意味する。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。

30

【0061】

基または基の一部としての「アリール」は、(i) 好ましくは環 1 つあたり 5 ~ 12 個の原子を有する置換されていてもよい単環または縮合多環の芳香族炭素環（すべて炭素である環原子を有する環構造）（アリール基の例として、フェニル、ナフチルなどがあげられる）(i i) テトラヒドロナフチル、インデニルまたはインダニルなど、フェニルおよび C₅ ~ C₇ シクロアルキルまたは C₅ ~ C₇ シクロアルケニル基が一緒に縮合されて環構造を形成する、置換されていてもよい部分的に飽和された二環芳香族炭素環部分を示す。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。一般に、アリール基は C₆ ~ C₁₈ アリール基である。

40

【0062】

「アリールアルケニル」はアリール - アルケニル - 基を意味し、この場合のアリールおよびアルケニルは本明細書で定義するとおりである。例示としてのアリールアルケニル基にはフェニルアリルがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルケニル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0063】

「アリールアルキル」はアリール - アルキル - 基を意味し、この場合のアリール部分とアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。好ましいアリールアルキル基は、C₁ ~ C₅ アルキル部分を含む。例示としてのアリールアルキル基には、ベンジル、フェネチル

50

、1 - ナフタレンメチル、2 - ナフタレンメチルがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0064】

「アリールアルキルオキシ」はアリール - アルキル - O - 基を示し、この場合のアルキルおよびアリールは本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0065】

「アリールアミノ」は、特に指定しないかぎり、モノアリールアミノとジアリールアミノの両方を含む。モノアリールアミノは式アリールNH - の基を意味し、この場合のアリールは本明細書で定義するとおりである。ジアリールアミノは式(アリール)₂N - の基を意味し、各アリールは同一であっても異なっていてもよく、各々アリールについて本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは窒素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0066】

「アリールヘテロアルキル」はアリール - ヘテロアルキル - 基を意味し、この場合のアリール部分とヘテロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0067】

「アリールオキシ」はアリール - O - 基を示し、この場合のアリールは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、アリールオキシはC₆ ~ C₁₈アリールオキシであり、一層好ましくはC₆ ~ C₁₀アリールオキシである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0068】

「アリールスルホニル」はアリール - S(=O)₂ - 基を意味し、この場合のアリール基は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0069】

「結合」は、化合物または分子の原子間の結合である。結合は、単結合であってもよいし、二重結合または三重結合であってもよい。

【0070】

「環状基」は、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和の単環、二環または多環の環系を示す。環状基の例として、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールがあげられる。

【0071】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含み、好ましくは環1つあたり5 ~ 10個の炭素原子を有する非芳香族の単環または複数環の環系を意味する。例示としての単環のシクロアルケニル環には、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルがある。シクロアルケニル基は、1つ以上の置換基で置換されてもよい。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0072】

「シクロアルキル」は、特に明記しないかぎり、好ましくは1環あたり3 ~ 9個の炭素を含む、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルなどの飽和单環または縮合またはスピロ多環、炭素環を示す。これには、シクロプロピルおよびシクロヘキシリルなどの单環系、デカリンなどの二環系、アダマンタンなどの多環系も含まれる。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0073】

10

20

30

40

50

「シクロアルキルアルキル」はシクロアルキル - アルキル - 基を意味し、この場合のシクロアルキル部分とアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。例示としてのモノシクロアルキルアルキル基には、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘプチルメチルがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0074】

「シクロアルキルアルケニル」はシクロアルキル - アルケニル - 基を意味し、この場合のシクロアルキル部分とアルケニル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルケニル基を介して分子の残りの部分と結合される。10

【0075】

「シクロアルキルヘテロアルキル」はシクロアルキル - ヘテロアルキル - 基を意味し、シクロアルキル部分とヘテロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0076】

「シクロアルキルオキシ」はシクロアルキル - O - 基を示し、この場合のシクロアルキルは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、シクロアルキルオキシは C₁ ~ C₆ シクロアルキルオキシである。例として、シクロプロパンオキシおよびシクロブタンオキシがあげられるが、これに限定されるものではない。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。20

【0077】

「シクロアルケニルオキシ」はシクロアルケニル - O - 基を示し、この場合のシクロアルケニルは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、シクロアルケニルオキシは C₁ ~ C₆ シクロアルケニルオキシである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0078】

「ハロアルキル」は、水素原子の1つ以上が、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子で置換されている、本明細書にて定義するようなアルキル基を示す。ハロアルキル基は一般に式 C_nH_(2n+1-m)X_m で表され、式中、Xは、F、Cl、Br、I からなる群から独立に選択される。このタイプの基では、nは一般に1 ~ 10、一層好ましくは1 ~ 6、最も好ましくは1 ~ 3である。mは一般に1 ~ 6、一層好ましくは1 ~ 3である。ハロアルキルの例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルがあげられる。30

【0079】

「ハロアルケニル」は、水素原子の1つ以上が、F、Cl、Br、I からなる群から独立に選択されるハロゲン原子で置換されている、本明細書にて定義するようなアルケニル基を示す。40

【0080】

「ハロアルキニル」は、水素原子の1つ以上が、F、Cl、Br、I からなる群から独立に選択されるハロゲン原子で置換されている、本明細書にて定義するようなアルキニル基を示す。

【0081】

「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素を示す。

【0082】

「ヘテロアルキル」は、鎖に好ましくは2 ~ 14個の炭素、一層好ましくは2 ~ 10個の炭素を有し、その1つ以上がS、O、P、N から選択されるヘテロ原子で置換されている直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す。例示としてのヘテロアルキルには、アルキ50

ルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィドなどがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0083】

単独または基の一部としての「ヘテロアリール」は、芳香環に環原子として1個以上のヘテロ原子を有し、環原子の残りが炭素原子である芳香環（好ましくは5員または6員の芳香環）を含む基を示す。好適なヘテロ原子としては、窒素、酸素、硫黄があげられる。ヘテロアリールの例として、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、2-、3-または4-ピリジル、2-、3-、4-、5-または8-キノリル、1-、3-、4-または5-イソキノリニル1-、2-または3-インドリル、2-または3-チエニルがあげられる。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0084】

「ヘテロアリールアルキル」はヘテロアリール-アルキル基を意味し、この場合のヘテロアリール部分とアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。好ましいヘテロアリールアルキル基は、低級アルキル部分を含む。例示としてのヘテロアリールアルキル基にはピリジルメチルがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0085】

「ヘテロアリールアルケニル」はヘテロアリール-アルケニル-基を意味し、この場合のヘテロアリール部分とアルケニル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルケニル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0086】

「ヘテロアリールヘテロアルキル」はヘテロアリール-ヘテロアルキル-基を意味し、この場合のヘテロアリール部分とヘテロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0087】

「ヘテロアリールオキシ」はヘテロアリール-O-基を示し、この場合のヘテロアリールは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、ヘテロアリールオキシはC₁~C₁₂ヘテロアリールオキシである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0088】

「複素環」は、環原子として、窒素、硫黄、酸素からなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和の单環、二環または多環の環系を示す。複素環部分の例として、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールがあげられる。

【0089】

「ヘテロシクロアルケニル」は、本明細書にて定義するようなものであるが、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクロアルキルを示す。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0090】

「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの環に、窒素、硫黄、酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、好ましくは1~3個のヘテロ原子を含む、单環、

10

20

30

40

50

二環または多環の飽和環を示す。各環は、好ましくは3～10員環であり、一層好ましくは4～7員環である。好適なヘテロシクロアルキル置換基の例として、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルフィリノ、1,3-ジアザパン、1,4-ジアザパン、1,4-オキサゼパン、1,4-オキサチアパンがあげられる。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0091】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」はヘテロシクロアルキル-アルキル-基を示し、この場合のヘテロシクロアルキル部分とアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。例示としてのヘテロシクロアルキルアルキル基には、(2-テトラヒドロフリル)メチル、(2-テトラヒドロチオフラニル)メチルがある。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。10

【0092】

「ヘテロシクロアルキルアルケニル」はヘテロシクロアルキル-アルケニル-基を示し、この場合のヘテロシクロアルキル部分とアルケニル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはアルケニル基を介して分子の残りの部分と結合される。

【0093】

「ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル」はヘテロシクロアルキル-ヘテロアルキル-基を意味し、この場合のヘテロシクロアルキル部分とヘテロアルキル部分は本明細書で定義するとおりである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それはヘテロアルキル基を介して分子の残りの部分と結合される。20

【0094】

「ヘテロシクロアルキルオキシ」はヘテロシクロアルキル-O-基を示し、この場合のヘテロシクロアルキルは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、ヘテロシクロアルキルオキシはC₁～C₆ヘテロシクロアルキルオキシである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0095】

「ヘテロシクロアルケニルオキシ」はヘテロシクロアルケニル-O-基を示し、この場合のヘテロシクロアルケニルは本明細書で定義するとおりである。好ましくは、ヘテロシクロアルケニルオキシはC₁～C₆ヘテロシクロアルケニルオキシである。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは酸素原子を介して分子の残りの部分と結合される。30

【0096】

「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の1つ以上がOH基で置換されている、本明細書にて定義するようなアルキル基を示す。ヒドロキシアルキル基は一般に、式C_nH_(2n+1-x)(OH)_xで表される。このタイプの基では、nは一般に1～10、一層好ましくは1～6、最も好ましくは1～3である。xは一般に1～6、一層好ましくは1～3である。40

【0097】

基としての「低級アルキル」は、特に明記しないかぎり、メチル、エチル、プロピル(n-プロピルまたはイソプロピル)またはブチル(n-ブチル、イソブチルまたは第三級ブチル)など、鎖に1～6個の炭素原子、一層好ましくは1～4個の炭素を有する、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよい脂肪族炭化水素基を意味する。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。

【0098】

「スルフィニル」はR-S(=O)-基を意味し、この場合のR基は、本明細書で定義するようなOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘ50

テロアリール基であり得る。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0099】

「スルフィニルアミノ」はR-S(=O)-NH-基を意味し、この場合のR基は、本明細書で定義するようなOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは窒素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0100】

「スルホニル」はR-S(=O)₂-基を意味し、この場合のR基は、本明細書で定義するようなOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは硫黄原子を介して分子の残りの部分と結合される。10

【0101】

「スルホニルアミノ」はR-S(=O)₂-NH-基を意味する。この基は、末端基であっても架橋基であってもよい。基が末端基である場合、それは窒素原子を介して分子の残りの部分と結合される。

【0102】

式(I)の化合物のファミリに含まれるのは、「E」または「Z」配座異性体のジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変異性体、幾何異性体をはじめとする異性体の形態またはE異性体とZ異性体の混合物であることは理解できよう。また、ジアステレオマー、エナンチオマー、幾何異性体などの異性体の形態によっては、物理的および/または化学的な方法および当業者によって分離可能であることも理解できよう。20

【0103】

ここに開示した実施形態の化合物のなかには、単一の立体異性体、ラセミ体および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在できるものがある。このような単一の立体異性体、ラセミ体およびこれらの混合物はいずれも、ここに記載し、権利請求する主題の範囲内に包含されることを想定している。

【0104】

本発明は、1つ以上の原子が同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数は、自然界で通常みられる原子質量または質量数とは異なる、薬学的に許容される同位体的に標識されたすべての式(I)の化合物を含む。30

【0105】

本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例として、²Hおよび³Hなどの水素の同位体、¹¹C、¹³C、¹⁴Cなどの炭素の同位体、³⁶Clなどの塩素の同位体、¹⁸Fなどのフッ素の同位体、¹²³Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素の同位体、¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素の同位体、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸Oなどの酸素の同位体、³²Pなどのリンの同位体、³⁵Sなどの硫黄の同位体があげられる。

【0106】

たとえば、放射性同位体を取り込んだものなどの同位体的に標識された特定の式(I)の化合物が、薬剤および/または基質組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウムすなわち³Hや、炭素-14すなわち¹⁴Cは、取り込みやすさと容易な検出手段という観点で、この目的で特に有用である。40

【0107】

ジュウテリウムすなわち²Hなどのさらに重い同位体との置換によって、たとえばin vivoでの半減期が長くなったり、必要投与量が減ったりするなど、代謝安定性が増した結果として治療上の特定の利点が得られることがあり、このため状況によってはそのような置換が好ましいことがある。

【0108】

¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、¹³Nなどのポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体占拠率を調べるためのポジトロン断層法(PET)の研究で役立つ可能性がある。50

【0109】

同位体的に標識された式(Ⅰ)の化合物は通常、当業者間で周知の従来の手法または添付の実施例や調製について説明するものと類似のプロセスによって、かつて用いられていた非標識試薬に代えて適当な同位体的に標識された試薬を用いて調製可能である。

【0110】

さらに、式(Ⅰ)は、適用可能な場合、溶媒和形態ならびに非溶媒和形態の化合物も包含することを想定している。よって、各式は、水和形態ならびに非水和形態を含めて表記の構造を有する化合物を含む。

【0111】

「薬学的に許容される塩」という用語は、上記にて特定した化合物の所望の生物活性を保持する塩を示し、薬学的に許容される酸付加塩および塩基付加塩を含む。式(Ⅰ)の化合物の薬学的に許容される好適な酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製できる。このような無機酸の例として、塩酸、硫酸、リン酸があげられる。適当な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、複素環のカルボン酸およびスルホン酸クラスの有機酸から選択でき、その例として、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸があげられる。薬学的に許容される塩についてのさらに他の情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995に見いだすことが可能である。固体の作用剤の場合、本発明の化合物、作用剤、塩は、異なる結晶形態または多形で存在することもあり、これらはいずれも本発明ならびに指定の式の範囲に含まれることを想定している旨は、当業者であれば理解できよう。

10

20

30

40

【0112】

「プロドラッグ」は、生物システム内で、通常は代謝的な手段によって（加水分解、還元または酸化によるなど）式(Ⅰ)の化合物に変換される化合物を意味する。たとえば、ヒドロキシル基を含む式(Ⅰ)の化合物のエステルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解によって親分子に変換できることがある。ヒドロキシル基を含む式(Ⅰ)の化合物の好適なエステルは、たとえば、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフト酸エステル、ゲストジン酸エステル(gestisate)、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステルである。別の例として、カルボキシ基を含む式(Ⅰ)の化合物のエステルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解によって親分子に変換できることがある。（エステルプロドラッグの例は、F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18: 379, 1987によって記載されているものなどである）。同様に、アミノ基を含む式(Ⅰ)の化合物のアシリルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解によって親分子に変換できることがある（アミンを含めてこれらの官能基および他の官能基に関するプロドラッグの多数の例が、*Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2)*; Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J. Tilley; Springer, 2007に記載されている）。

40

【0113】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、有益または所望の臨床結果を得られるだけの量である。有効量を1回以上の投与で投与することが可能である。有効量は一般に、疾患状態の進行を緩和、寛解、安定化、逆行、遅くするまたは遅延させるのに足りる。

【0114】

「機能的等価物」という用語は、本明細書にて記載の特定の受容体の変異体を含むこと

50

を意図している。特定の受容体アイソフォームの一次、二次、三次または四次構造が原形の受容体とは異なる場合でも、分子が受容体としての生物活性を維持するような形で、受容体がアイソフォームを有することもある点は理解されよう。アイソフォームは、個体群内での正常な対立遺伝子変異に由来することもあり、アミノ酸の置換、欠失、付加、切り詰めまたは複製などの突然変異を含む。「機能的等価物」という用語に含まれるものには、転写のレベルで生成される変異体もある。

【0115】

本発明の方法および使用では、式(I)の化合物のうち特定のものが他のものよりも活性が高いことが観察されるため、本発明の方法および使用にはこれらの化合物を用いると望ましい。

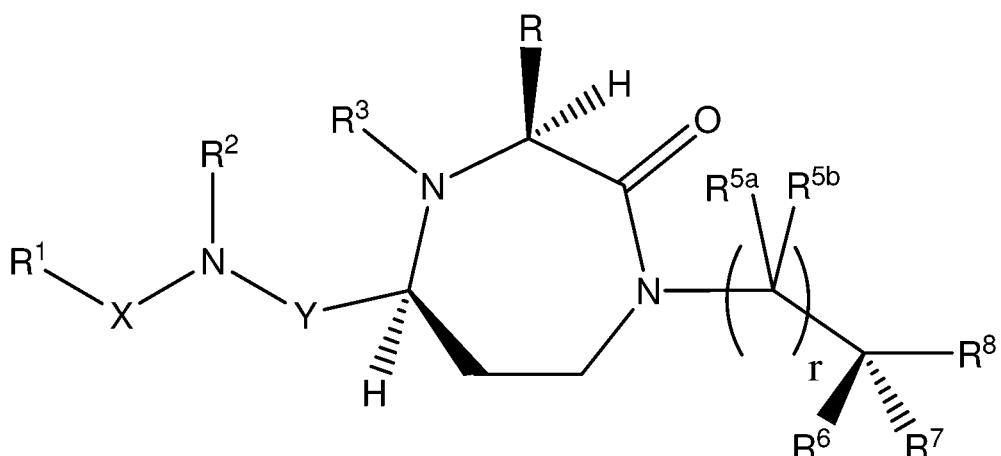
10

【0116】

本発明の方法および使用では、式(I)の化合物の環の3位および5位での好ましい立体化学は3S, 5Sジアステレオマーである。したがって、本発明の方法および使用の一実施形態では、使用する式(I)の化合物は、式(Ia)の化合物

【0117】

【化2】



式(Ia)

20

【0118】

(式中、R、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、rは式1で定義したとおりである)またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグである。

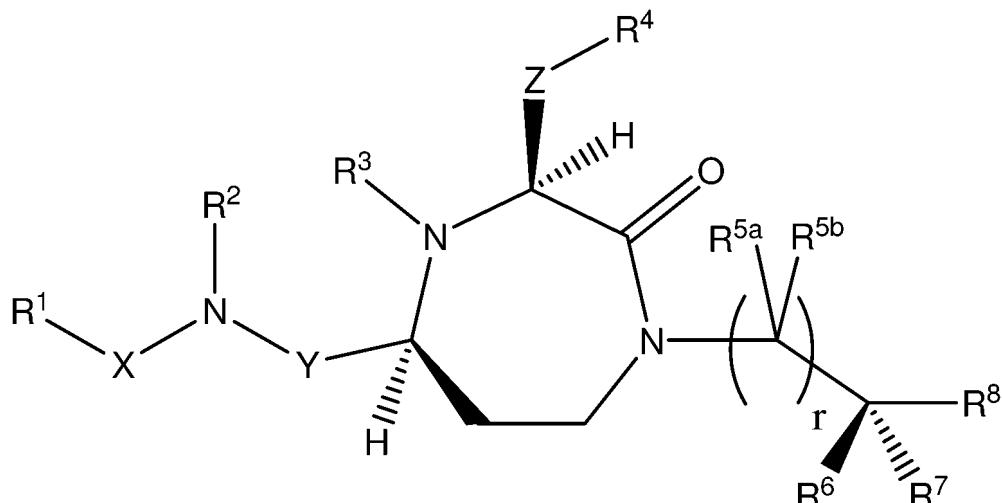
【0119】

本発明の方法および使用では、式(I)の化合物の特に有用なサブセットは、以下に示すような式(Ib)の化合物である。

【0120】

30

【化3】



式 (Ib)

【0121】

(式中、
R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y、rは、先に定義した
とおりであり、

Zは、式-(CR¹₃R¹₄)_q-の基であり、

R⁴は、H、C₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、
置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロ
アルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~
C₁₈ヘテロアリール、NR^{4a}R^{4b}、C(=O)R¹⁵、C(=O)NR¹⁶R¹⁷
、-C(=NR¹⁶)NR¹⁷R¹⁸、SR²⁰、SC(=O)R²⁰、SO₂R²⁰、
OR²⁰、ONR¹⁶R¹⁷、OCR¹⁷R¹⁸R²⁰、OC(=O)R²⁰、OC(=O)
OR²⁰、OC(=O)NR¹⁶R¹⁷、ONR¹⁶C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹

⁹からなる群から選択され、

R^{4a}は、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、
置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、C(=O)R^{15a}、C(=O)NR^{15a}R^{16a}、C(=O)OR^{15a}、SO₂R^{15a}、C(=O)H、-C(=NR^{15a})-NR^{16a}R^{17a}、OR^{15a}からなる群から選択され、

R^{4b}は、H、置換されていてもよいC₁~C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁~C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、
置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリール、C(=O)R^{15a}、C(=O)NR^{15a}R^{16a}、C(=O)OR^{15a}からなる群から選択されるか、あるいは

R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成するか、あるいは

R^{4a}およびR^{4b}のうちの一方が、R¹³またはR¹⁴のうちのいずれかならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成し、

10

20

30

40

50

$R^{1 \sim 3}$ および $R^{1 \sim 4}$ は各々独立に、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{1 \sim 8}$ アリール、 $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ ハロアルキルオキシからなる群から選択されるか、あるいは

それらが結合する炭素と一緒にになって、 $R^{1 \sim 3}$ および $R^{1 \sim 4}$ が、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{1 \sim 2}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ ヘテロシクロアルキル基を形成するか、あるいは

$R^{1 \sim 3}$ および $R^{1 \sim 4}$ のうちの一方が、 $R^{4 \sim a}$ および $R^{4 \sim b}$ のうちの一方ならびにそれが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい複素環部分を形成するか、あるいは

$R^{1 \sim 3}$ および $R^{1 \sim 4}$ のうちの一方が、 $R^{1 \sim 5}$ 、 $R^{1 \sim 6}$ 、 $R^{1 \sim 7}$ 、 $R^{1 \sim 8}$ 、 $R^{1 \sim 9}$ または $R^{2 \sim 0}$ およびそれらが結合する原子のうちの1つと一緒にになって、置換されていてもよい環状部分を形成し、

$R^{1 \sim 5}$ 、 $R^{1 \sim 5 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 6}$ 、 $R^{1 \sim 6 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 7}$ 、 $R^{1 \sim 7 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 8}$ 、 $R^{1 \sim 9}$ 、 $R^{2 \sim 0}$ はそれぞれ独立に、H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1 \sim 2}$ ヘテロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{1 \sim 2}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{1 \sim 2}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{1 \sim 8}$ アリール、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{1 \sim 8}$ ヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは

$R^{1 \sim 5}$ 、 $R^{1 \sim 5 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 6}$ 、 $R^{1 \sim 6 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 7}$ 、 $R^{1 \sim 7 \sim a}$ 、 $R^{1 \sim 8}$ 、 $R^{1 \sim 9}$ 、 $R^{2 \sim 0}$ のうちの2つが、それらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよい環状基を形成するか、あるいは

$R^{1 \sim 5}$ 、 $R^{1 \sim 6}$ 、 $R^{1 \sim 7}$ 、 $R^{1 \sim 8}$ 、 $R^{1 \sim 9}$ 、 $R^{2 \sim 0}$ のうちの1つが、 $R^{1 \sim 3}$ 、 $R^{1 \sim 4}$ 、それらが結合する原子のうちの1つと一緒にになって、置換されていてもよい環状部分を形成し、

q は、0、1、2、3、4、5 からなる群から選択される整数であり、

あるいはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグ。

【0122】

本発明の方法および使用では、式(I)の化合物の特に有用なサブセットは、Yが式 $- (CR^9R^{1 \sim 0})_n -$

の基である化合物である。好適な化合物の一実施形態では、nが1であり、Yが $- CR^9R^{1 \sim 0} -$ である。好適な化合物のもうひとつの実施形態では、nが2であり、Yが $- CR^9R^{1 \sim 0}CR^9R^{1 \sim 0} -$ である。

【0123】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^9 および $R^{1 \sim 0}$ がそれぞれ独立に、Hおよび CH_3 から選択される。特定の一実施形態では、 R^9 と $R^{1 \sim 0}$ がともにHである。したがって、本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、Yが $- CH_2 -$ である。本発明で使用するのに適した化合物のもうひとつの実施形態では、Yが $- CH_2CH_2 -$ である。本発明で使用するのに適した化合物のさらに別の実施形態では、Yが $- C(CH_3)_2 -$ である。

【0124】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^2 がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 がHである。

【0125】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^3 がHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^3 がHである。

【0126】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、Xが、 $- C(=O) -$ および $- (CR^{1 \sim 1}R^{1 \sim 2})_s -$ からなる群から選択される。特定の一実施形態では、Xが $- C(=O) -$ である。本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、Xが $- (CR^{1 \sim 1}R^{1 \sim 2})_s -$ であり、sが1である。本発明で使用するのに適した化合物のもうひとつ

10

20

30

40

50

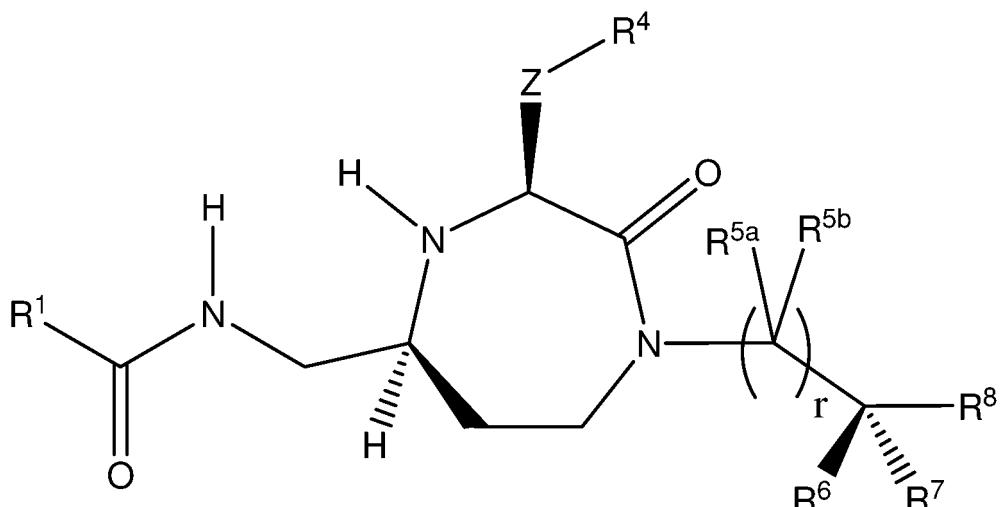
の実施形態では、 X が $- (C R^{1\ 1} R^{1\ 2})_s -$ であり、 s が 2 である。これらの実施形態各々の一形態では、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ が各々独立に、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 X が $- C H_2 -$ であるような形で、 $R^{1\ 1}$ と $R^{1\ 2}$ がともに H であり、 s が 1 である。

【0127】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $X = C (=O)$ 、 $Y = C H_2$ である。これによって、式(Ic)の化合物が得られる。

【0128】

【化4】



式 (Ic)

10

20

40

【0129】

式中、 R^1 、 R^4 、 $R^{5\ a}$ 、 $R^{5\ b}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 r は、先に定義したとおりである。

30

【0130】

本発明で使用するのに適した化合物、特に式(Ib)および(Ic)の化合物の一実施形態では、 R^4 が、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_6 \sim C_{18}$ アリール、置換されていてもよい C 結合 $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリール、 $C (=O) R^{1\ 5}$ 、 $C (=O) N R^{1\ 6} R^{1\ 7}$ 、 $- C (=N R^{1\ 6}) N R^{1\ 7} R^{1\ 8}$ 、 $S R^{2\ 0}$ 、 $S C (=O) R^{2\ 0}$ 、 $S O_2 R^{2\ 0}$ 、 $O R^{2\ 0}$ 、 $O N R^{1\ 6} R^{1\ 7}$ 、 $O C R^{1\ 7} R^{1\ 8} R^{2\ 0}$ 、 $O C (=O) R^{2\ 0}$ 、 $O C (=O) O R^{2\ 0}$ 、 $O C (=O) N R^{1\ 6} R^{1\ 7}$ 、 $O N R^{1\ 6} C (=N R^{1\ 7}) N R^{1\ 8} R^{1\ 9}$ からなる群から選択される。

40

【0131】

特定の一実施形態では、 R^4 が置換されていてもよい $C_1 \sim C_{18}$ ヘテロアリールである。もうひとつの実施形態では、 R^4 が置換されていてもよい $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルである。もうひとつの実施形態では、 R^4 が $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。

【0132】

もうひとつの特定の実施形態では、 R^4 が $C (=O) N R^{1\ 6} R^{1\ 7}$ である。

【0133】

もうひとつの特定の実施形態では、 R^4 が $C (=O) N R^{1\ 6} R^{1\ 7}$ であり、 $R^{1\ 6}$ および $R^{1\ 7}$ が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい $C_2 \sim$

50

C_{1-2} ヘテロシクロアルキル基を形成する。特定の実施形態では、 R^{1-5} および R^{1-6} が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、ピペリジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、1 - アゼパニルからなる群から選択される置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0134】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^{1-6} が、H、 CH_3 、 CH_2 、 CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニルからなる群から選択されるか、あるいはそれらのハロゲン化誘導体である。

10

【0135】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^{1-7} が、H、 CH_3 、 CH_2 、 CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニルからなる群から選択されるか、あるいはそのハロゲン化誘導体である。

10

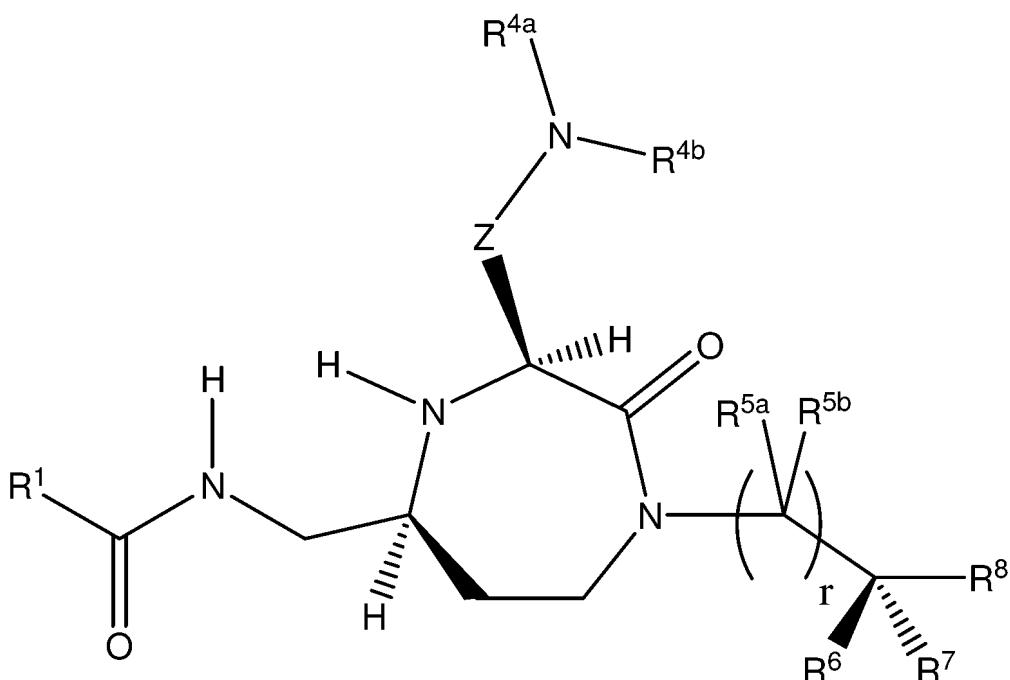
【0136】

本発明の方法および使用の一実施形態では、使用する式(I)の化合物が、 $R^4 = NRR^{4a}R^{4b}$ の化合物である。したがって、本発明の方法および使用において有用な化合物のサブセットは、式(Id)の化合物であり、

20

【0137】

【化5】



30

式(Id)

40

【0138】

式中、 R^1 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Z 、 r は、式(I)で定義したとおりである。

【0139】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 r が、1、2、3、4 からなる群から選択される。特定の一実施形態では、 r が 1 である。もうひとつの特定の実施形態

50

では、 r が 2 である。さらに別の実施形態では、 r が 3 である。なおさらに他の特定の実施形態では、 r が 4 である。

【0140】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} が、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択される。一実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} が各自独立に、H および CH_3 から選択される。特定の一実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} がともに H である。さらにもうひとつの実施形態では、 R^{5a} および R^{5b} のうちの少なくとも一方が、 R^6 、 R^7 、 R^8 のうちの少なくとも 1 つならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよいシクロアルキル基を形成する。特定の一実施形態では、少なくとも R^{5a} および R^{5b} のうちの一方が、 R^6 、 R^7 、 R^8 のうちの少なくとも 1 つならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、シクロヘキシリル基を形成する。

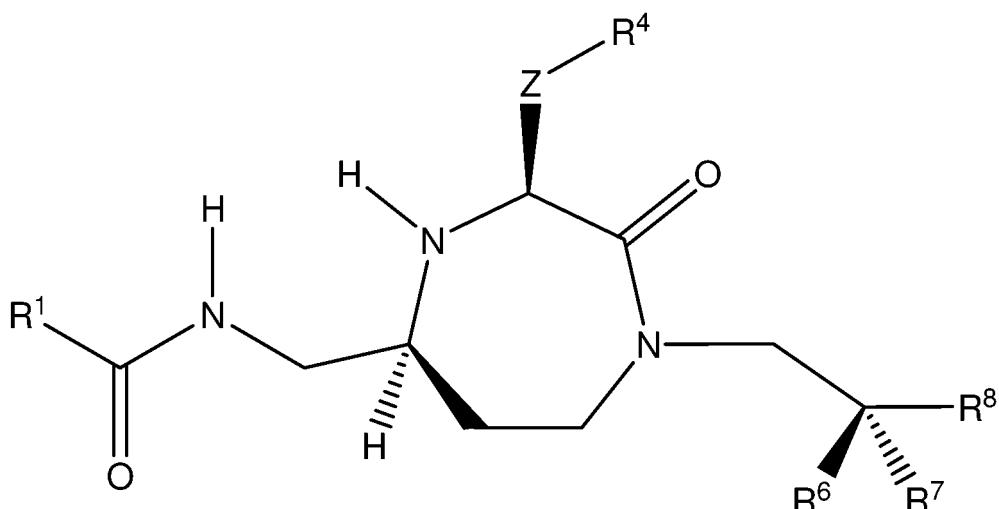
10

【0141】

本発明の化合物の一実施形態では、Y が CH_2 であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^{5a} および R^{5b} が H であり、X が -C(=O)- であり、 r が 1 である。これによって、式(I I)の化合物が得られる。

【0142】

【化6】



20

30

式 (II)

【0143】

式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、Z は、式(I)で定義したとおりである。

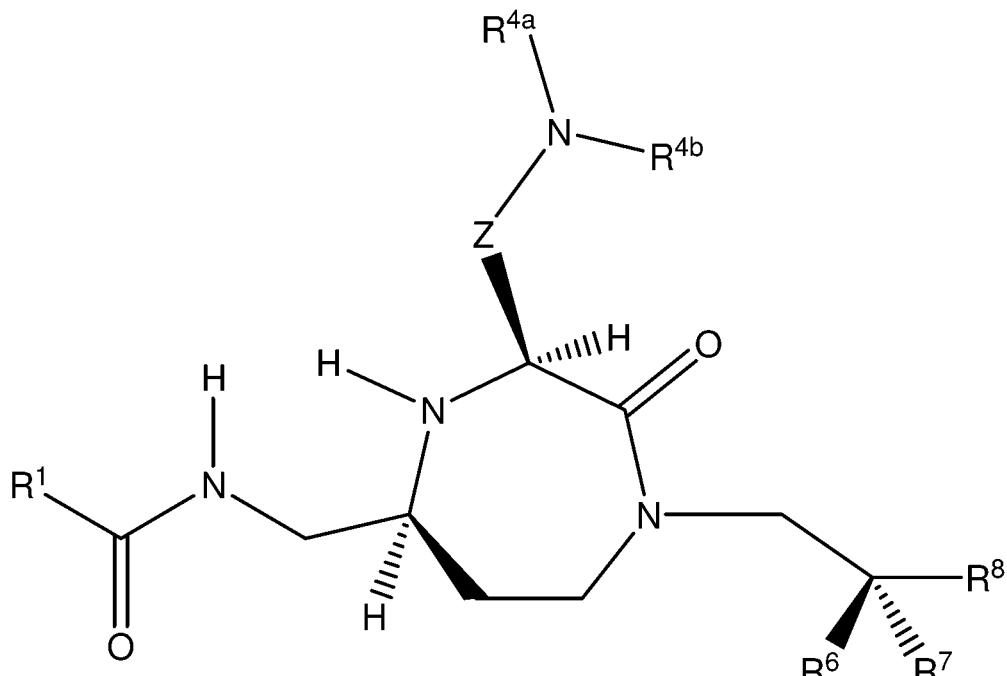
【0144】

本発明の化合物の一実施形態では、Y が CH_2 であり、 R^2 が H であり、 R^3 が H であり、 R^{5a} および R^{5b} が H であり、X が -C(=O)- であり、 R^4 が $NR^{4a}R^{4b}$ であり、 r が 1 である。これによって、式(I I a)の化合物が得られる。

40

【0145】

【化7】



式 (IIa)

【0146】

式中、R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁷、R⁸、Zは、式(I)で定義したとおりである。

【0147】

本発明の化合物では、Zが式-(C₁R¹⁻³R¹⁻⁴)_q-の基である。本発明で使用するのに適した化合物、特に式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(IIa)の化合物の一実施形態では、R¹⁻³およびR¹⁻⁴がHおよびC₁~C₆アルキルから独立に選択される。一実施形態では、R¹⁻³およびR¹⁻⁴が各々独立に、HおよびC₁H₃から選択される。特定の一実施形態では、R¹⁻³とR¹⁻⁴がともにHである。さらにもうひとつの実施形態では、R¹⁻³およびR¹⁻⁴のうちの少なくとも一方が、R^{4a}およびR^{4b}のうちの少なくとも1つならびにそれらが結合する原子と一緒にになって、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する。一実施形態では、Zが-(CH₂)_q-である。

【0148】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、qが、0、1、2、3、4、5からなる群から選択される整数である。特定の一実施形態では、qが1である。もうひとつの特定の実施形態では、qが2であり、なおさらに他の特定の実施形態では、qが3であり、なおさらに他の特定の実施形態では、qが4である。

【0149】

R⁷、R¹⁻³、R¹⁻⁴がHであり、qが1~4の化合物は、それぞれ化合物(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IIDD)につながる。

【0150】

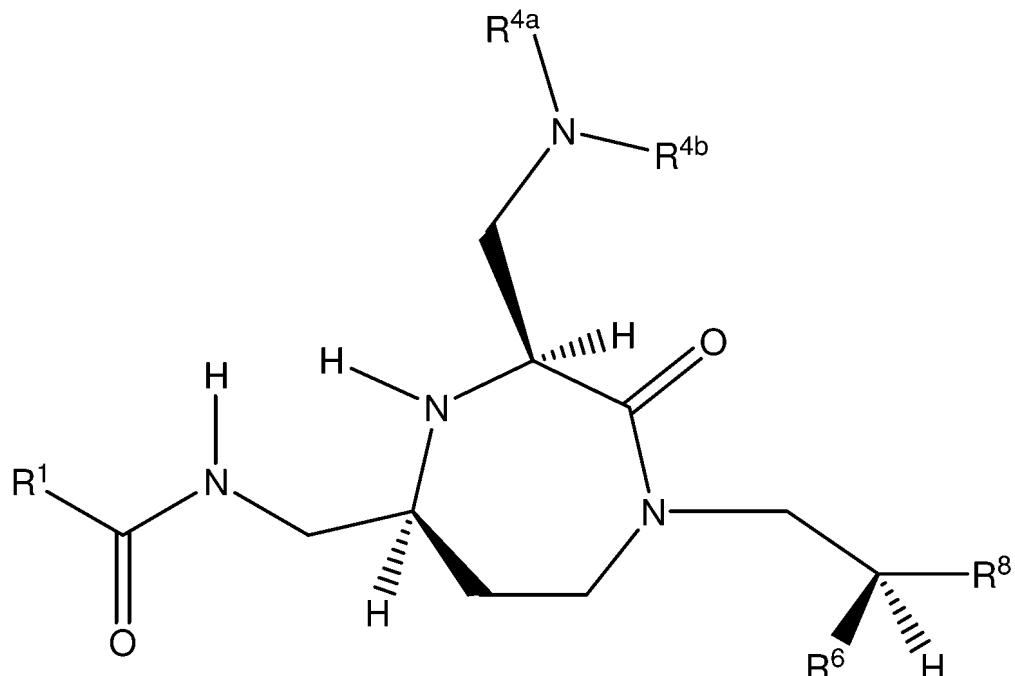
10

20

30

40

【化 8】



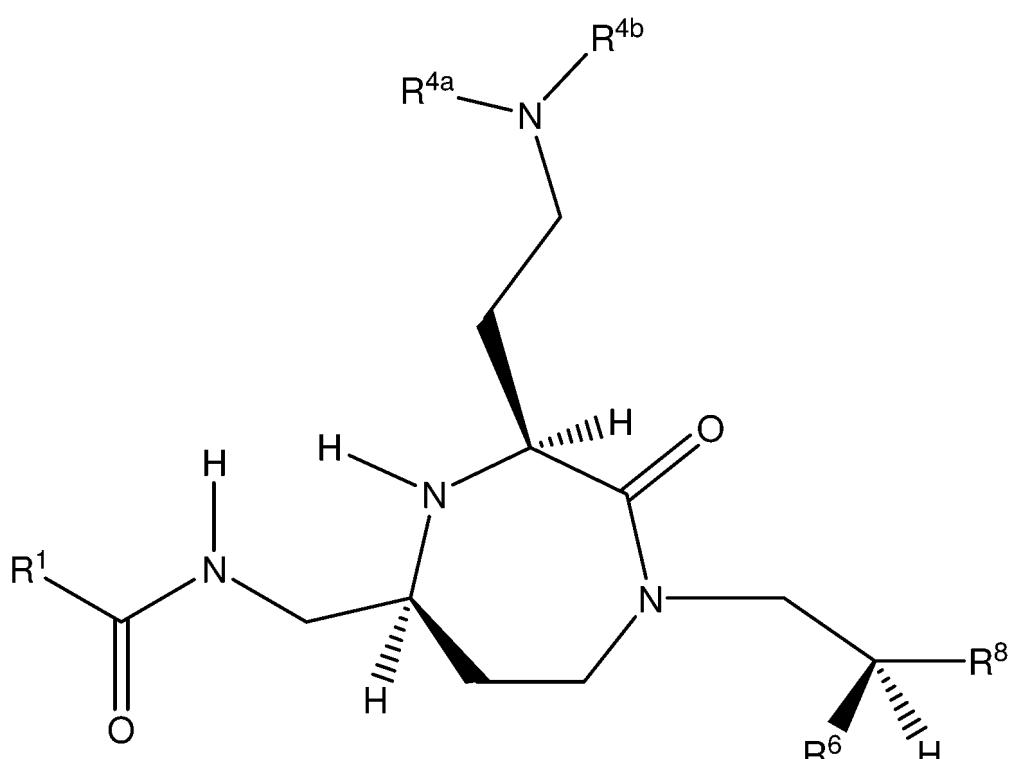
式 (IIIa)

【0151】

式中、R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁸は、式(I)で定義したとおりである。

【0152】

【化 9】



式 (IIIb)

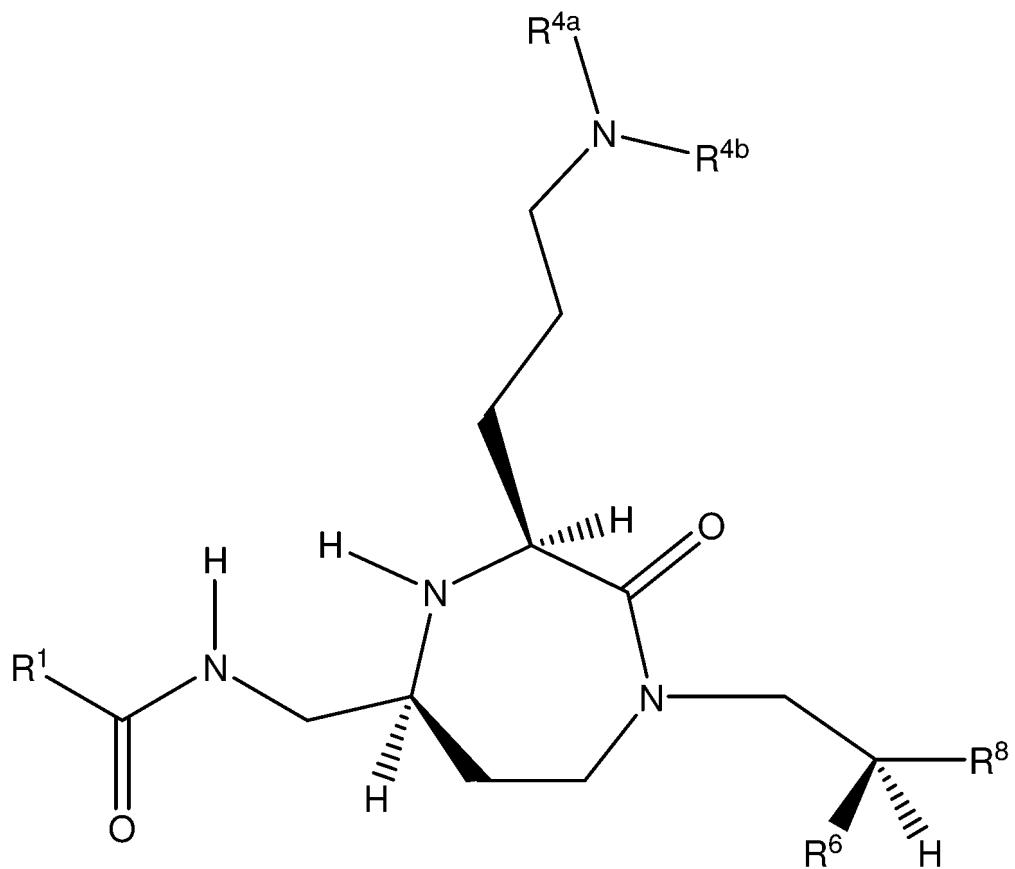
【0153】

50

式中、R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁸は、式(I)で定義したとおりである。

【0154】

【化10】



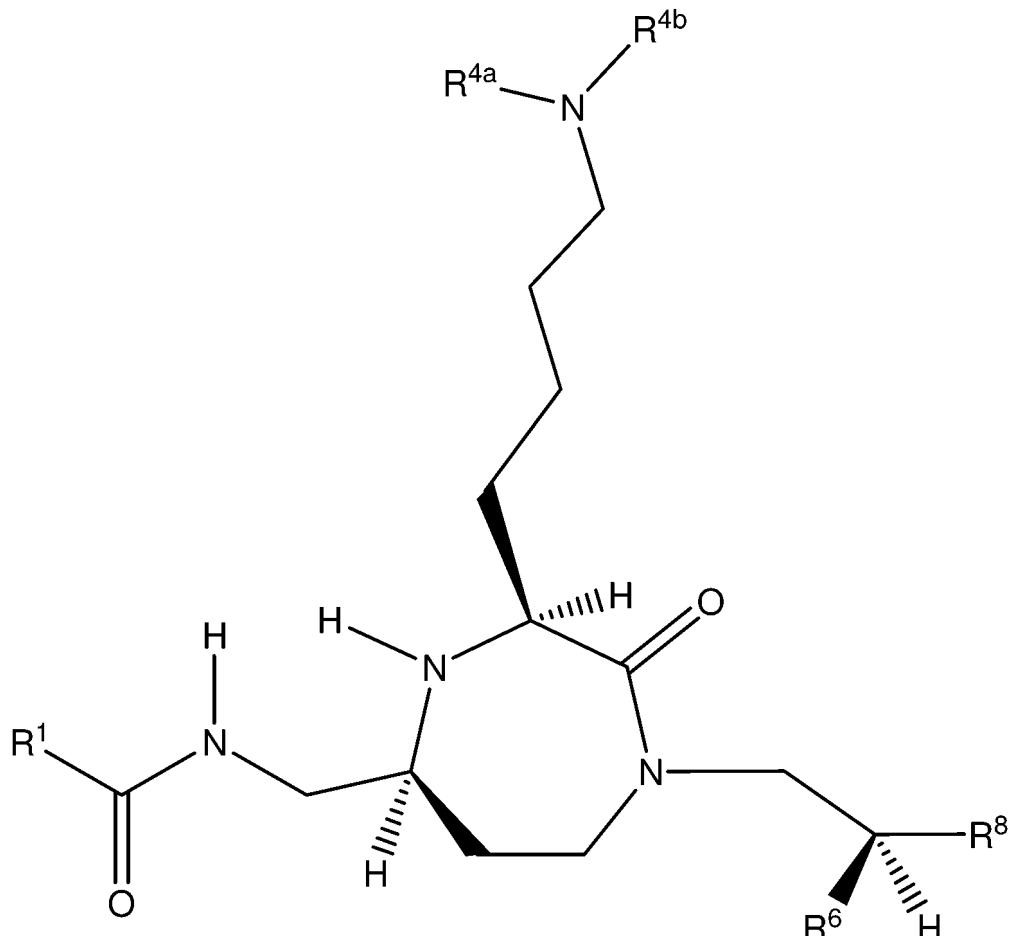
【0155】

式中、R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁸は、式(I)で定義したとおりである。

【0156】

30

【化11】



式 (III d)

【0157】

式中、R¹、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁸は、式(I)で定義したとおりである。

【0158】

本発明で使用するのに適した化合物の一形態では、R^{4a}が、H、-C(=N)NH₂、-C(=N)N(CH₃)₂、-C(=N)NCH(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)シクロヘキシリル、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ベンジル、フェニルからなる群から選択されるか、あるいはそのハロゲン化誘導体である。本発明で使用するのに適した化合物の一形態では、R^{4b}が、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ベンジル、フェニルからなる群から選択されるか、あるいはそのハロゲン化誘導体である。

【0159】

本発明で使用するのに適した化合物のもうひとつの形態では、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルケニル基または置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリール基を形成する。

【0160】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の実施形態では、R^{4a}およびR^{4b}が、そ

10

20

40

50

これらが結合する窒素原子と一緒にになって、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、アゼパン-1-イルからなる群から選択される置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0161】

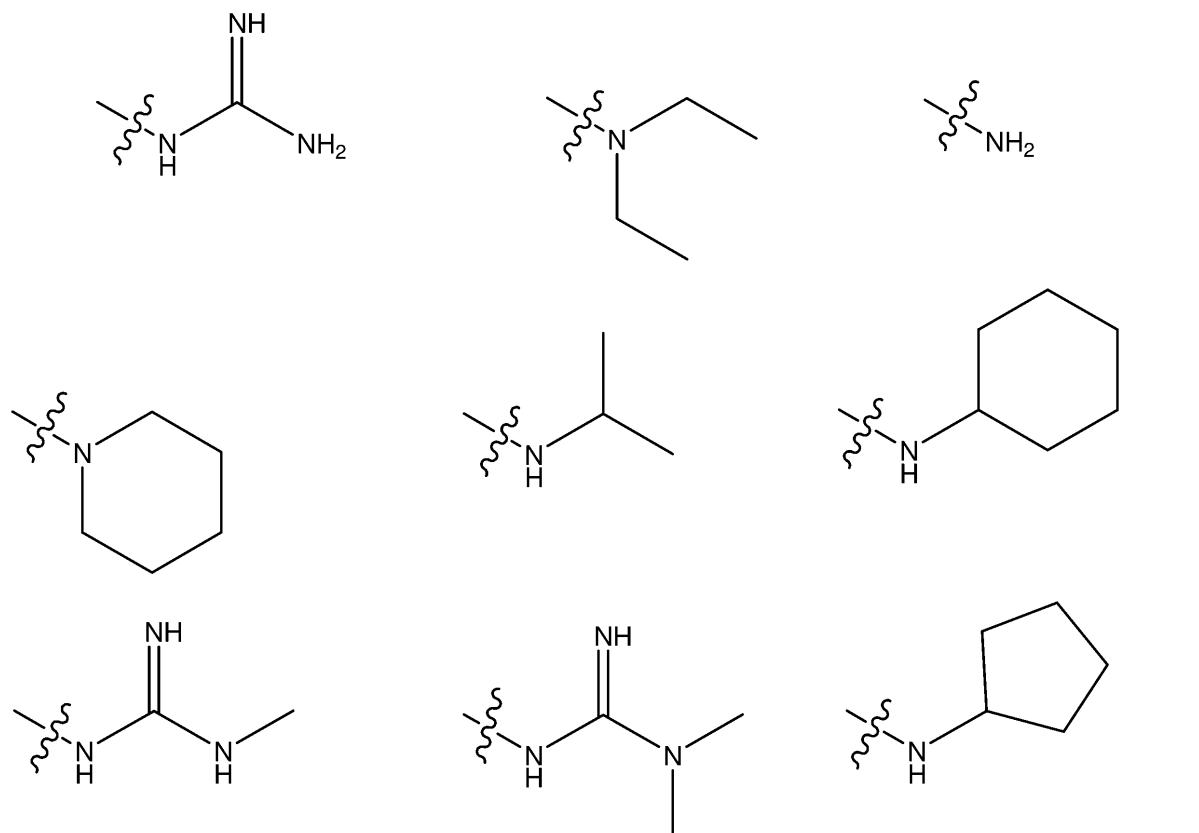
本発明の方法および使用の一実施形態では、式(I)の化合物が、R^{4a}およびR^{4b}のうちの一方が、それが結合する窒素原子、R¹³およびR¹⁴のうちの一方、それが結合する炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル基を形成する化合物である。特定の実施形態では、R^{4a}およびR^{4b}のうちの一方が、それが結合する窒素原子、R¹³およびR¹⁴のうちの一方、それが結合する炭素原子と一緒にになって、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパンニルからなる群から選択される置換されていてもよいヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0162】

本発明の方法および使用において有用な化合物でのNR^{4a}R^{4b}の具体例を以下にあげておく。

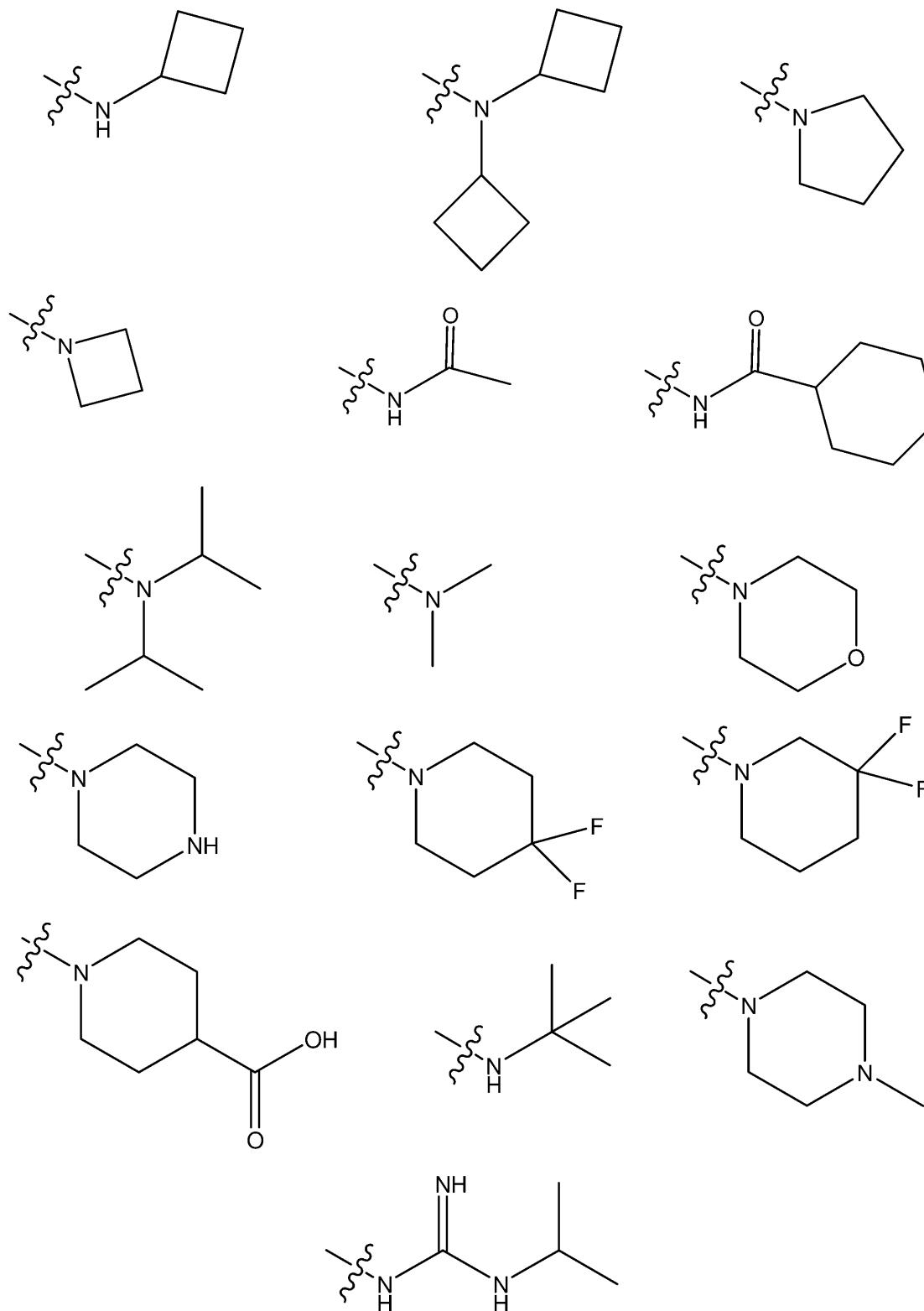
【0163】

【化12】



【0164】

【化13】



【0165】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、R⁷がHである。

【0166】

本発明で使用するのに適した化合物の一実施形態では、R⁶およびR⁸が各々独立に、H、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0167】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^6 が、H、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、イソプロピル、イソプロペニル、プロピル、2-エチル-プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、2-メチルブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいC₁~C₅ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0168】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^6 が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールである。

【0169】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^8 が、H、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、イソプロピル、イソプロペニル、プロピル、2-エチル-プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、2-メチル-ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、ペンタ-4-エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいC₁~C₅ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0170】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^8 が、メチル、エチル、フェニルまたは置換されていてもよいC₁~C₅ヘテロアリールである。

【0171】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 が、それらが結合する炭素と一緒にになって、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₃~C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂~C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される部分を形成する。

【0172】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 が、それらが結合する炭素と一緒にになって、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール基を形成する。

【0173】

本発明の化合物、特に式(I)、(II)、(IIa)、(IIId)、(IIIf)、(IIIfc)、(IIIfd)の化合物の特定の一実施形態では、 R^6 、 R^7 、 R^8 が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、二置換フェニル基を形成する。

【0174】

一実施形態では、二置換フェニル基が、2,4-二置換フェニル-1基または3,5-二置換フェニル-1基である。多種多様な置換基が、先に定義したような二置換フェニル基上に存在し得る。特に適した置換基の例として、F、Br、Cl、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、イソプロピル、プロピル、2-エチル-プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、ペンタ-4-エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、フェニル、NH₂、シアノ、フェノキシ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、ピロール-1-イル、3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルがあげられるが、これに限定されるものではない。特定の一実施形態では、二置換フェニル基が3,5-ジクロロフェニル-1基である。

【0175】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよいC₂~C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₆~C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁~C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0176】

10

20

30

40

50

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、R¹が置換されていてもよいC₆～C₁₈アリールである。C₆～C₁₈アリールは、単環部分であってもよいし、二環部分または多環部分であってもよい。特定の実施形態では、C₆～C₁₈アリールが単環部分である。特定の実施形態では、C₆～C₁₈アリールが二環部分である。

【0177】

特定の一実施形態では、R¹が、置換されていてもよいフェニル、ビフェニル、置換されていてもよいナフチルからなる群から選択される置換されていてもよいC₆～C₁₈アリールである。この部分は、未置換であってもよいし、1つ以上の任意の置換基で置換されていてもよい。先に定義したような多種多様な任意の置換基を用いることができる。特に適した任意の置換基の例として、F、Br、Cl、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、イソプロピル、プロピル、2-エチル-プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、ペンタ-4-エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、フェニル、NH₂、シアノ、フェノキシ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ピロール-1-イル、3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0178】

置換基は、当業者であれば自明であろう置換に利用できるアリール環周囲のどのような置換可能な位置に位置していてもよい。置換されていてもよい好適なフェニル化合物の例として、2-メトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ブロモ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-フェニル-フェニル、4-メチル-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2,5-ジクロロ-フェニル、2,6-ジフルオロ-フェニル、2-クロロ-6-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-クロロ-フェニル、3-メチル-4-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-フルオロ-フェニル、3-クロロ-4-メチル-フェニル、2-ヒドロキシ-フェニル、3-ヒドロキシ-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-エトキシ-フェニル、3-フェノキシ-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、4-イソプロピル-フェニル、4-シアノ-フェニル、3,4-ジメチル-フェニル、2,4-ジメチル-フェニル、4-t-ブチル-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、3,4-メチレンジオキシ-フェニルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0179】

R¹が置換されていてもよいビフェニルである場合、分子の残りの部分に対するR¹の結合点は、第2のフェニル環の結合点に対して2位、3位または4位にあればよい。その際、ビフェニルは、置換されていてもよいビフェン-2-イルまたは置換されていてもよいビフェン-3-イルあるいは置換されていてもよいビフェン-4-イルであり得る。通常、置換されていてもよいビフェニルは、置換されていてもよいビフェン-4-イルである。置換されていてもよいビフェニルは、どの適した位置で置換されていてもよい。

【0180】

R¹が置換されていてもよいナフチルである場合、分子の残りの部分に対するR¹の結合点は、1位または2位にあればよい。その際、ナフチルは、置換されていてもよいナフト-1-イルまたは置換されていてもよいナフト-2-イルであり得る。通常、置換されていてもよいナフチルは、置換されていてもよいナフト-2-イルである。置換されていてもよいナフチルは、どの適した位置で置換されていてもよい。置換されていてもよい好適なナフト-2-イルの例として、6-フルオロ-ナフト-2-イル、6-ブロモ-ナフト-2-イル、6-クロロ-ナフト-2-イル、1-メトキシ-ナフト-2-イル、3-メトキシ-ナフト-2-イル、6-メトキシ-ナフト-2-イル、1-ヒドロキシ-ナフ

10

20

30

40

50

ト - 2 - イル、6 - アミノ - ナフト - 2 - イルがあげられるが、これに限定されるものではない。

【0181】

本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、R¹が置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールである。C₁～C₁₈ヘテロアリールは、単環部分であってもよいし、二環部分または多環部分であってもよい。特定の実施形態では、C₁～C₁₈ヘテロアリールが単環部分である。特定の実施形態では、C₁～C₁₈ヘテロアリールが二環部分である。適したヘテロアリール部分の例として、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イルキノリン - 2 - イルキノリン - 3 - イル、イソキノリン - 3 - イル、キノキサリン - 2 - イル、ベンゾ[b]フラン - 2 - イル、ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル、ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イル、チアゾール - 4 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル、ベンゾトリアゾール - 5 - イル、フラン - 2 - イル、ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 4 - イル、チオフェン - 2 - イルがあげられるが、これに限定されるものではない。これらについても、上述したように置換されていてもよい。

【0182】

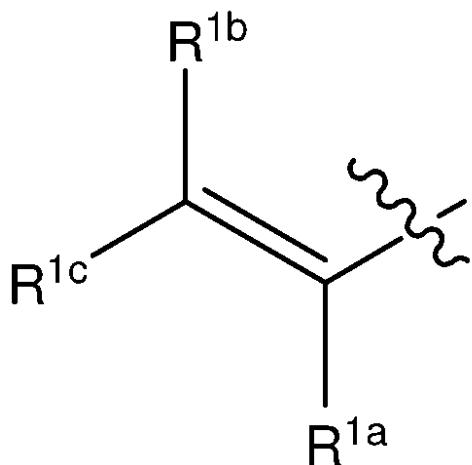
本発明で使用するのに適した化合物の特定の一実施形態では、R¹が置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニルである。置換されていてもよいアルケニルは、1つ以上の二重結合を含むものであってもよく、各二重結合が独立にEまたはZ配置である。本発明の一実施形態では、アルケニルが、E配置の单一の二重結合を含む。

【0183】

この実施形態の特定の形態では、R¹が、式

【0184】

【化14】



【0185】

で表される置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニルであり、

R^{1a}は、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキルからなる群から選択され、

R^{1b}およびR^{1c}は各々独立に、H、ハロゲン、置換されていてもよいC₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよいC₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよいC₁～C₁₂ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₂ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₆～C₁₈アリール、置換されていてもよいC₁～C₁₈ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0186】

10

20

30

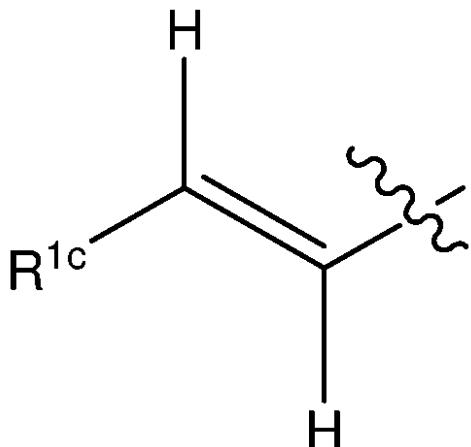
40

50

この実施形態の一形態では、 R^1 ^aがHである。この実施形態の一形態では、 R^1 ^bがHである。これによって、 R^1 が式

【0187】

【化15】



10

【0188】

で表される化合物が得られる。

20

【0189】

本発明の化合物の一実施形態では、 R^1 ^cが置換されていてもよいC₆～C₁₈アリールである。C₆～C₁₈アリールは、単環部分であってもよいし、二環部分または多環部分であってもよい。特定の実施形態では、C₆～C₁₈アリールが単環部分である。特定の実施形態では、C₆～C₁₈アリールが二環部分である。

【0190】

特定の一実施形態では、 R^1 ^cが、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群から選択される置換されていてもよいC₆～C₁₈アリールである。この部分は、未置換であってもよいし、1つ以上の任意の置換基で置換されていてもよい。先に定義したような多種多様な任意の置換基を用いることができる。特に適した任意の置換基の例として、F、Br、Cl、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、イソプロピル、プロピル、2-エチル-プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、2-メチル-ペンチル、ペンタ-4-エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、フェニル、NH₂、シアノ、フェノキシ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、ピロール-1-イル、3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルがあげられるが、これに限定されるものではない。

30

【0191】

置換基は、当業者であれば自明であろう置換に利用できるアリール環周囲のどのような置換可能な位置に位置していてもよい。置換されていてもよい好適なフェニル化合物の例として、2-メトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ブロモ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-フェニル-フェニル、4-メチル-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2,5-ジクロロ-フェニル、2,6-ジフルオロ-フェニル、2-クロロ-6-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-クロロ-フェニル、3-メチル-4-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-フルオロ-フェニル、3-クロロ-4-メチル-フェニル、2-ヒドロキシ-フェニル、3-ヒドロキシ-フェニル、4-ヒドロキシ-フェニル、4-エトキシ-フェニル

40

50

ニル、3-フェノキシ-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、4-イソプロピル-フェニル、4-シアノ-フェニル3,4-ジメチル-フェニル、2,4-ジメチル-フェニル、4-t-ブチル-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、3,4-メチレンジオキシ-フェニルがあげられるが、これに限定されるものではない。

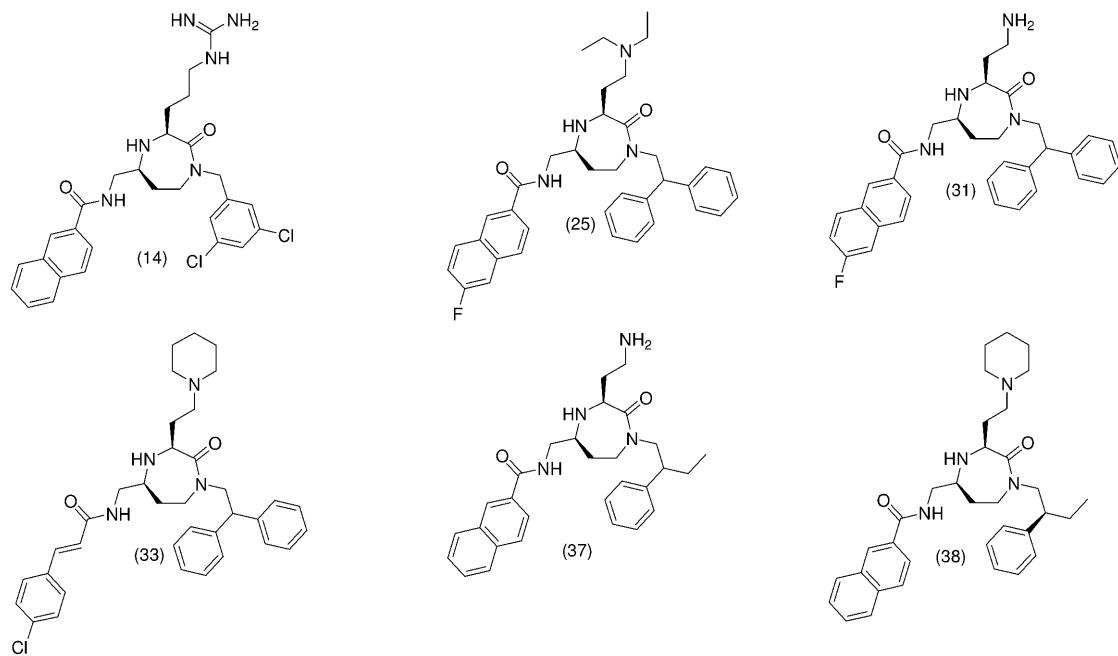
【0192】

本発明の方法および使用で使用するのに適した具体的な化合物として、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩またはプロドラッグがあげられる。

【0193】

【化16】

10

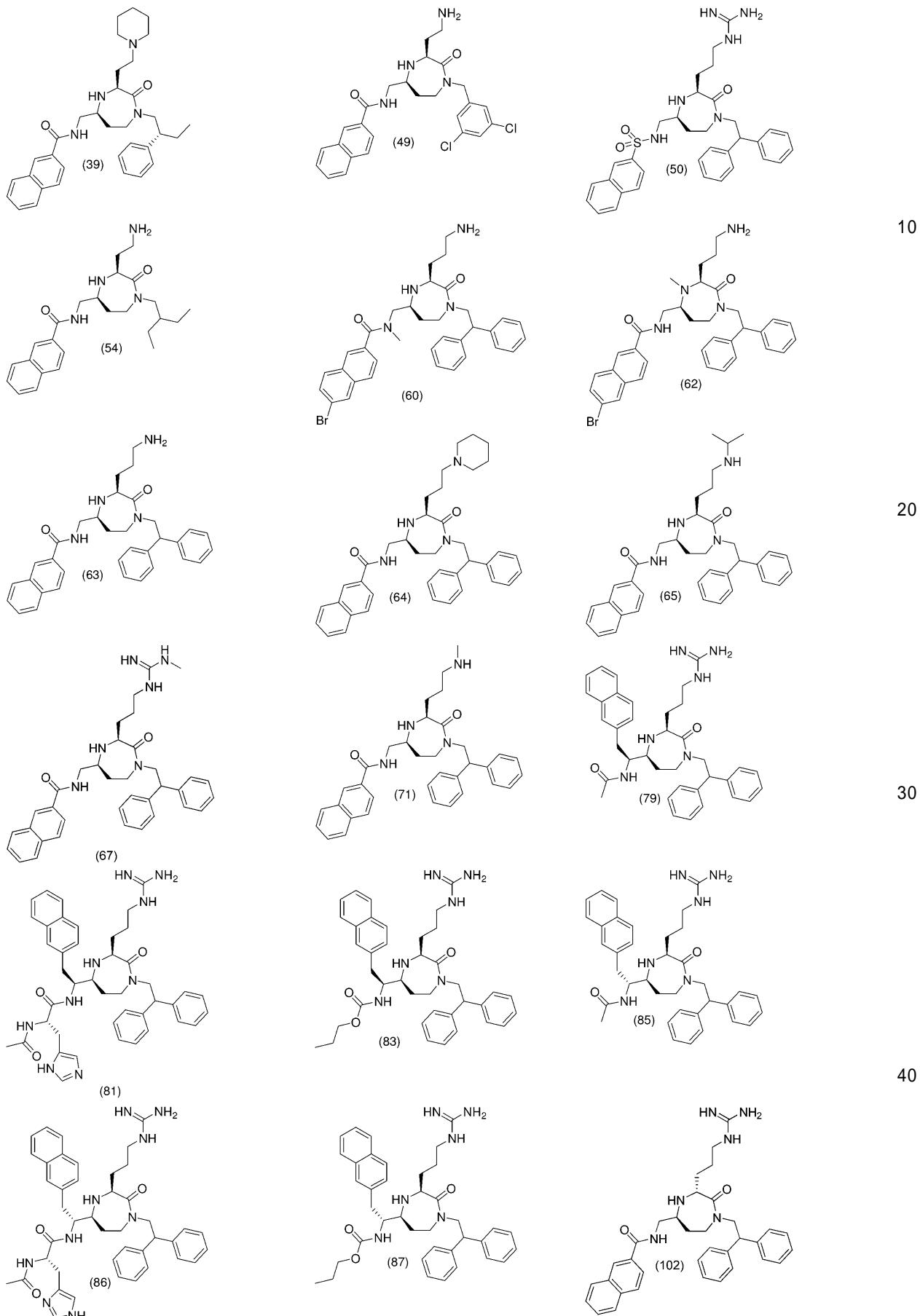


【0194】

20

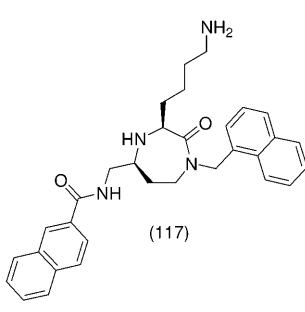
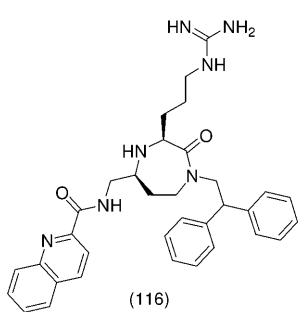
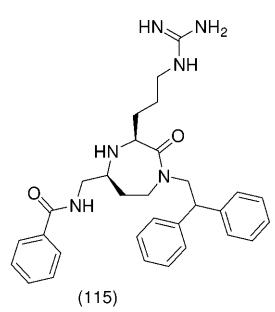
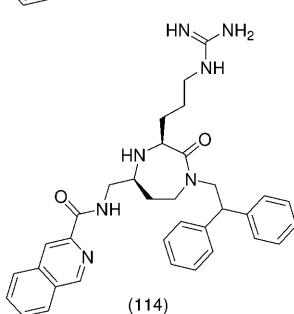
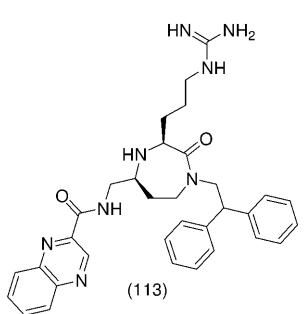
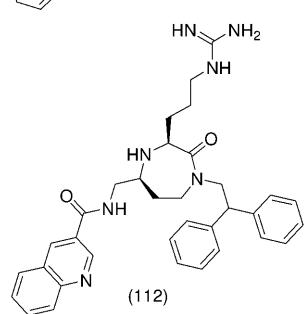
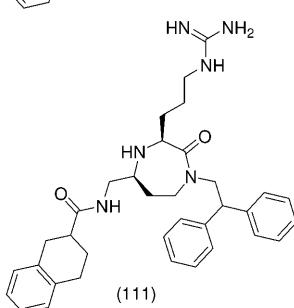
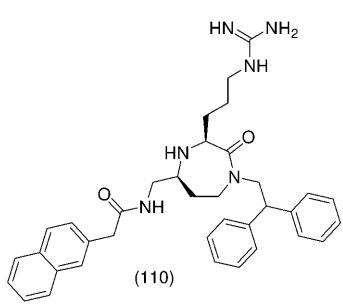
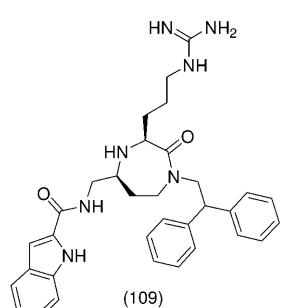
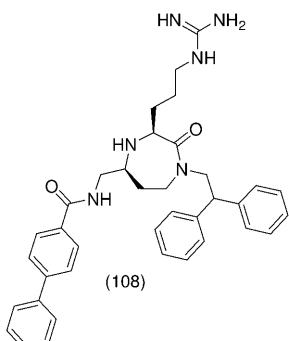
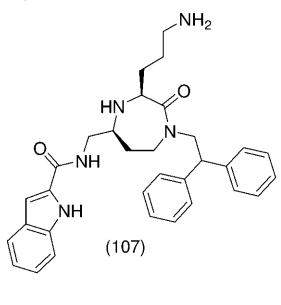
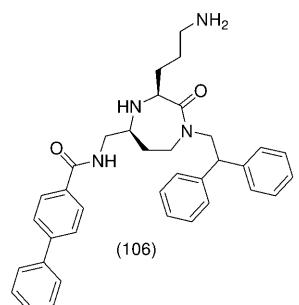
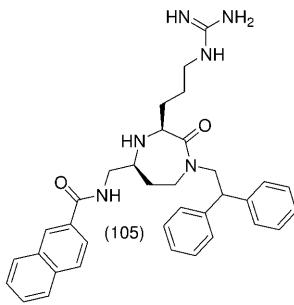
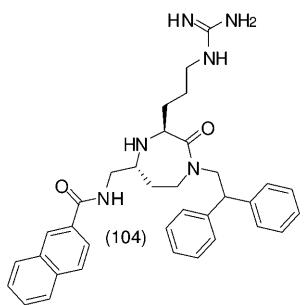
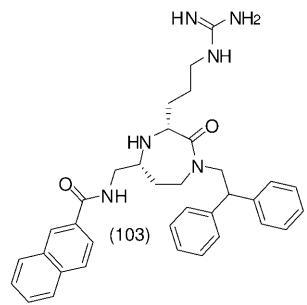
30

【化 1 7】



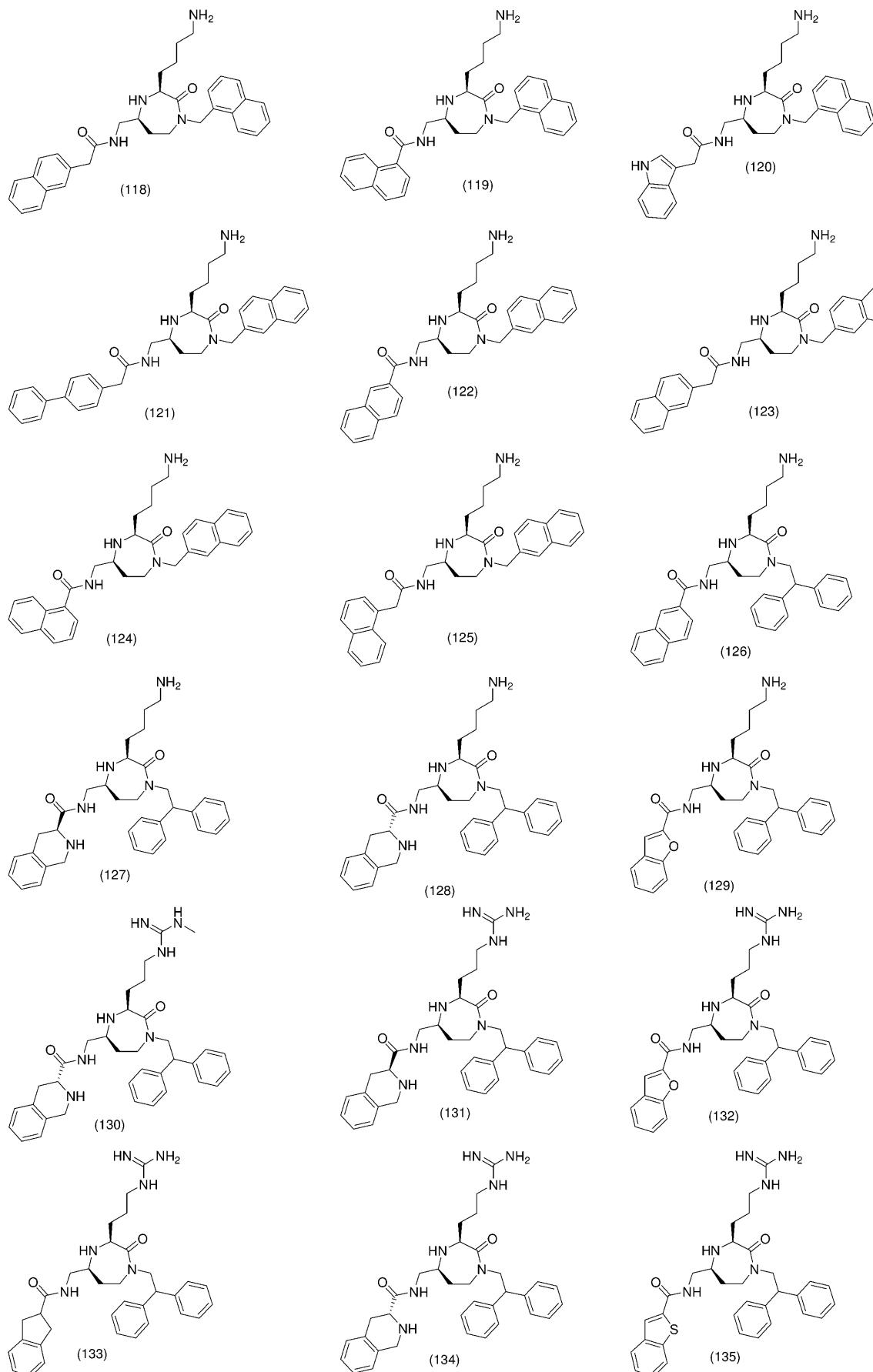
【 0 1 9 5 】

【化 1 8】



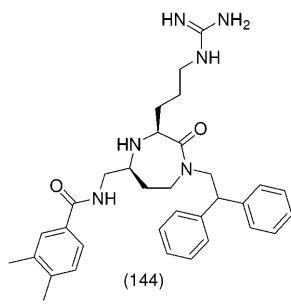
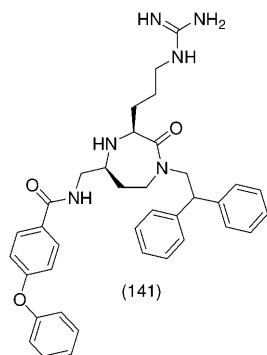
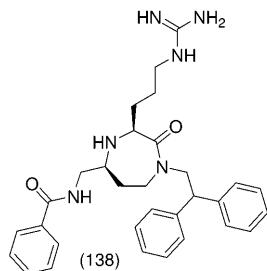
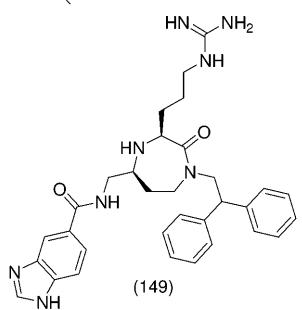
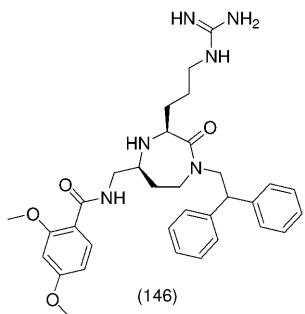
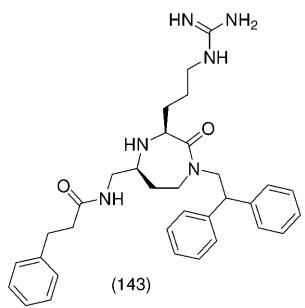
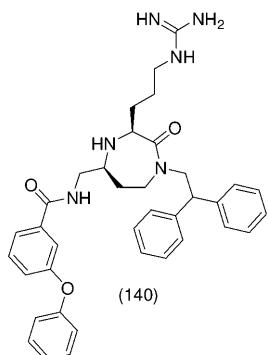
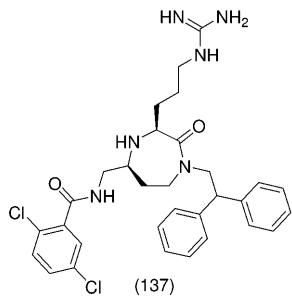
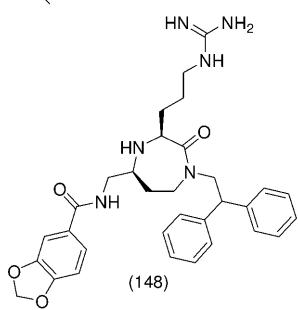
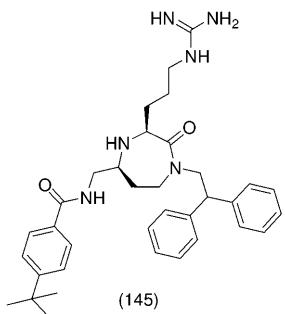
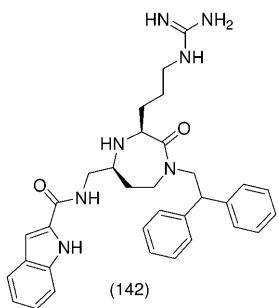
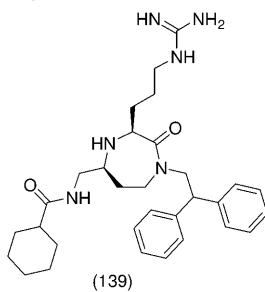
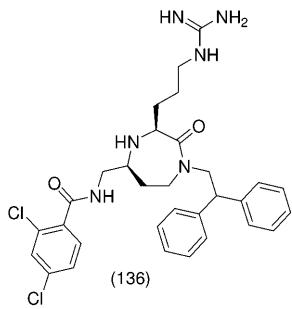
【 0 1 9 6 】

【化19】



【0197】

【化 2 0】

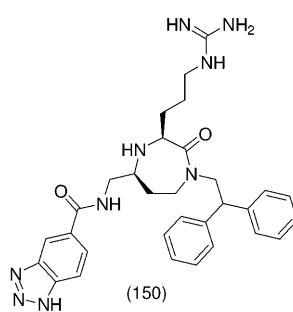
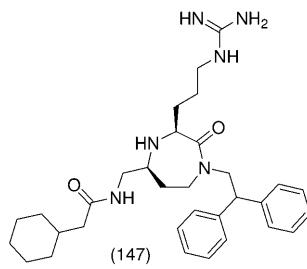


10

20

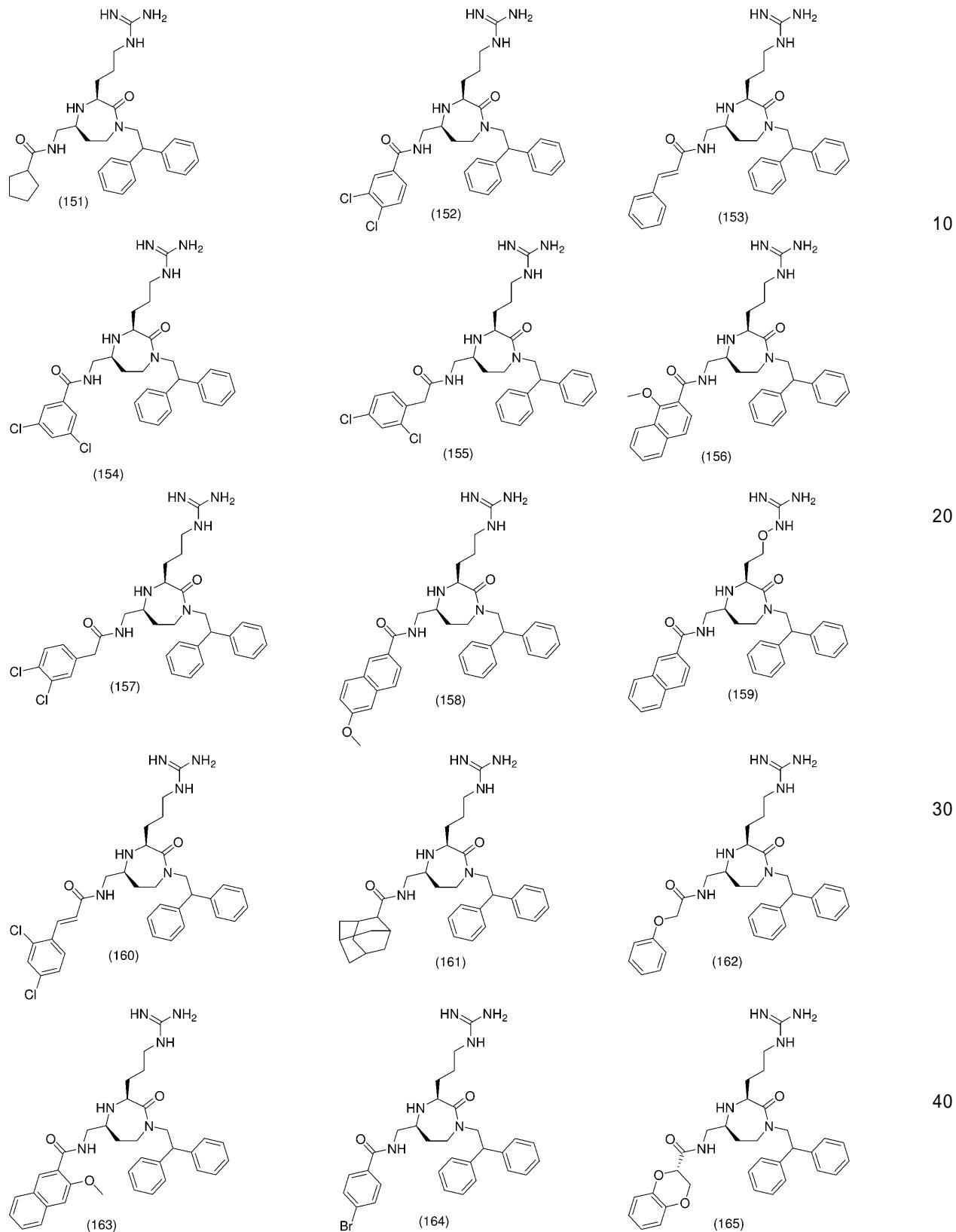
30

40



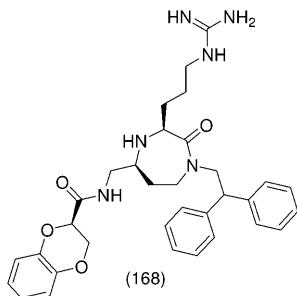
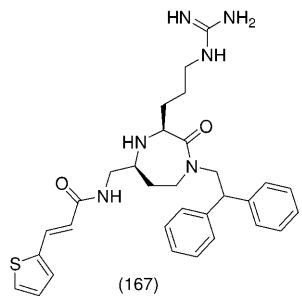
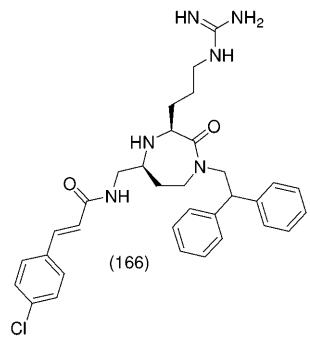
【 0 1 9 8 】

【化 2 1】

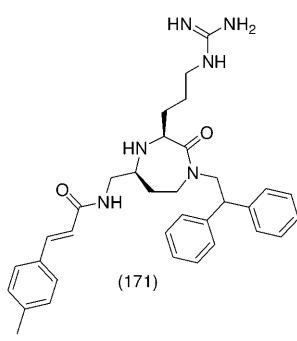
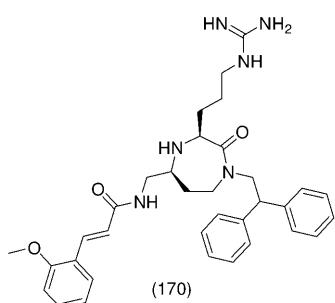
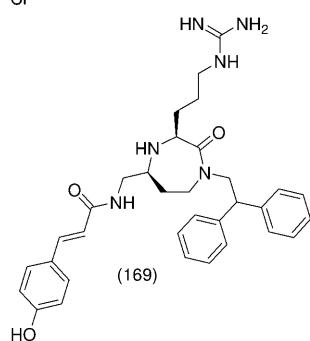


【 0 1 9 9 】

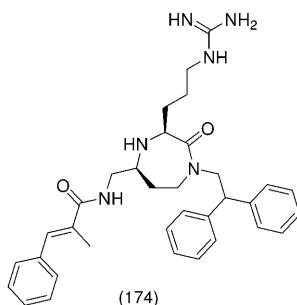
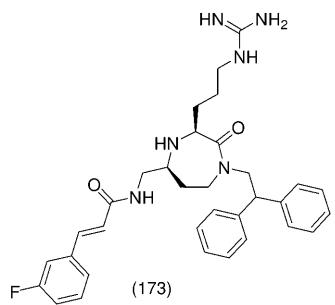
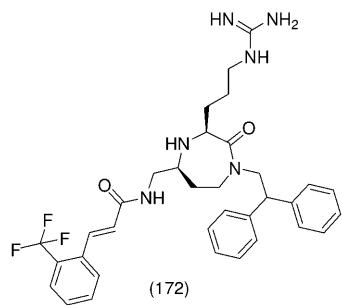
【化 2 2】



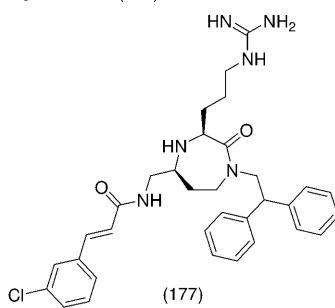
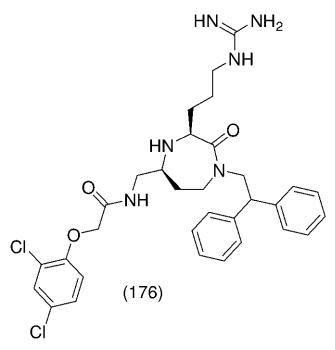
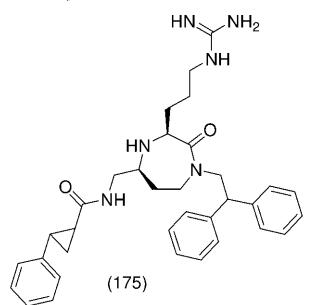
10



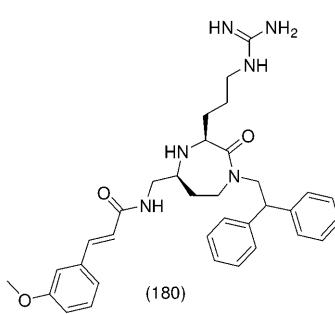
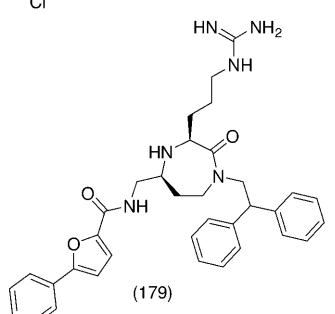
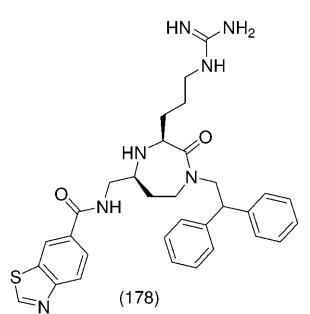
20



30

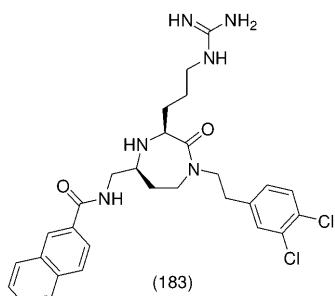
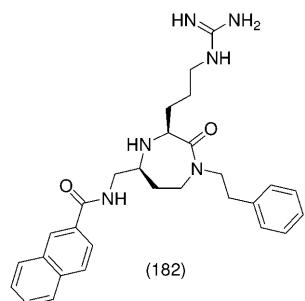
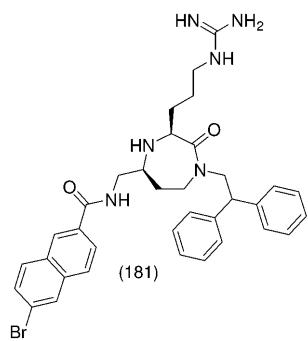


40

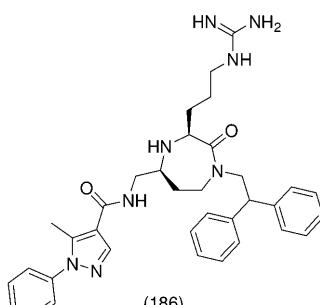
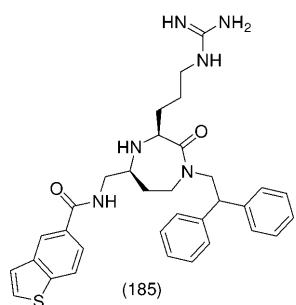
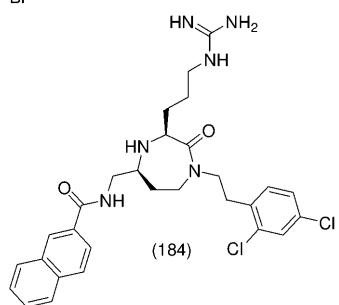


【 0 2 0 0 】

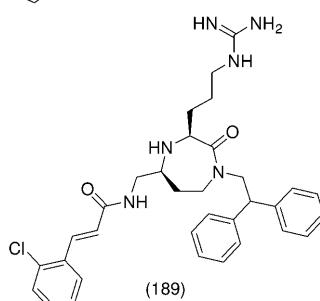
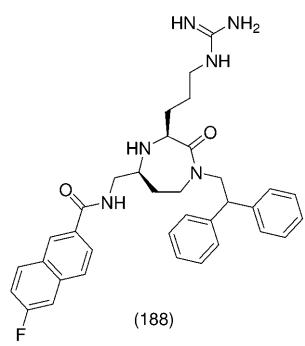
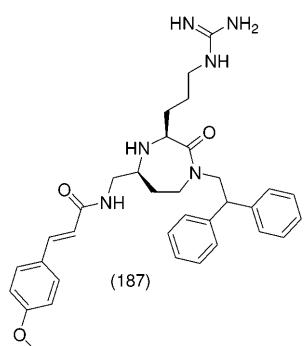
【化 2 3】



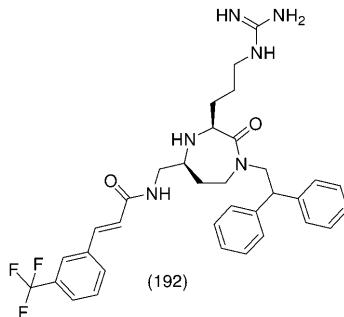
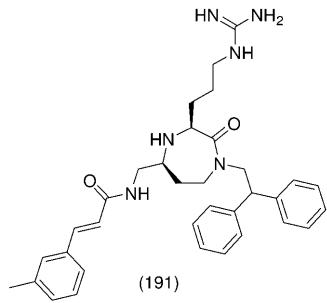
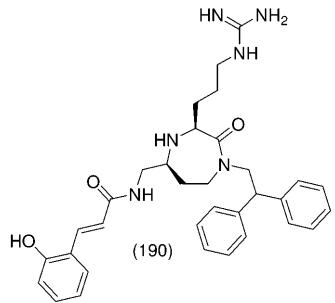
10



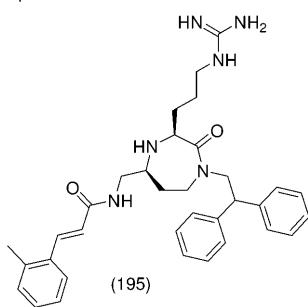
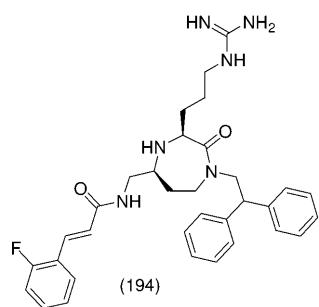
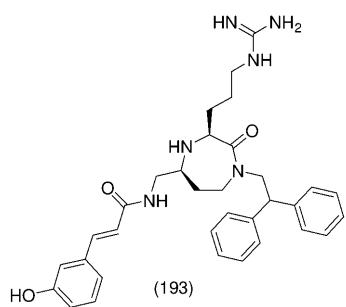
20



30

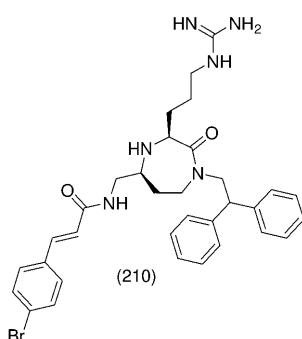
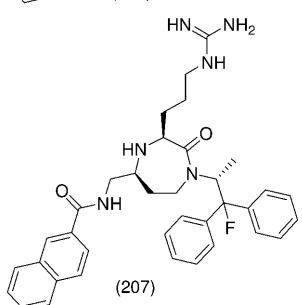
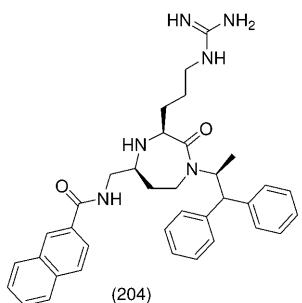
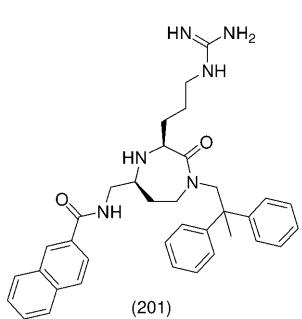
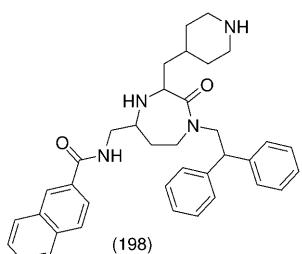
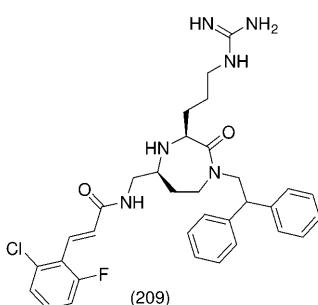
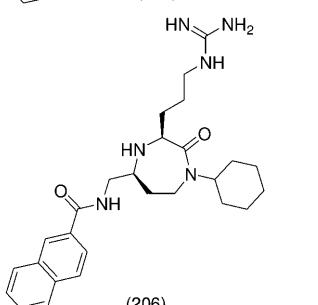
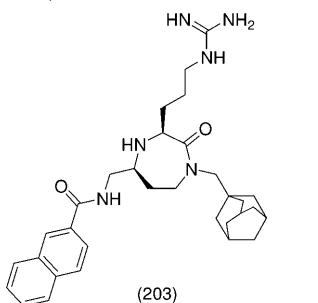
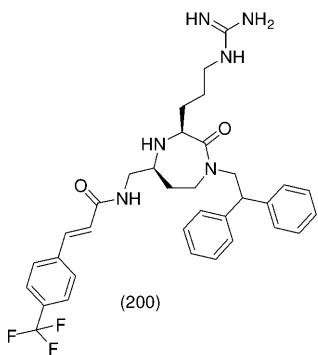
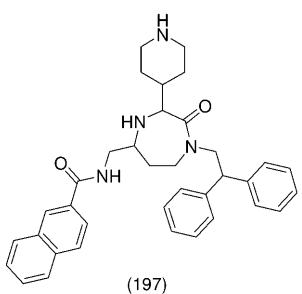
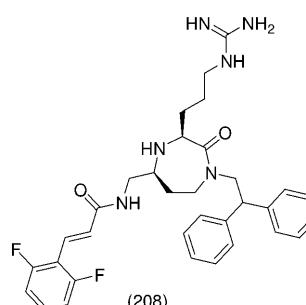
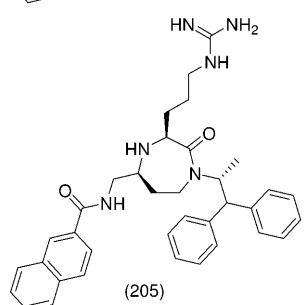
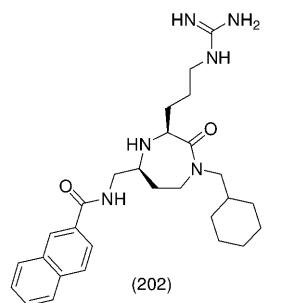
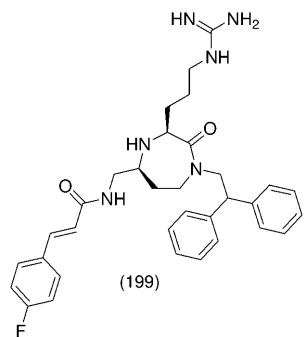
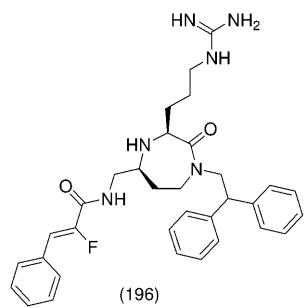


40



【 0 2 0 1 】

【化24】



10

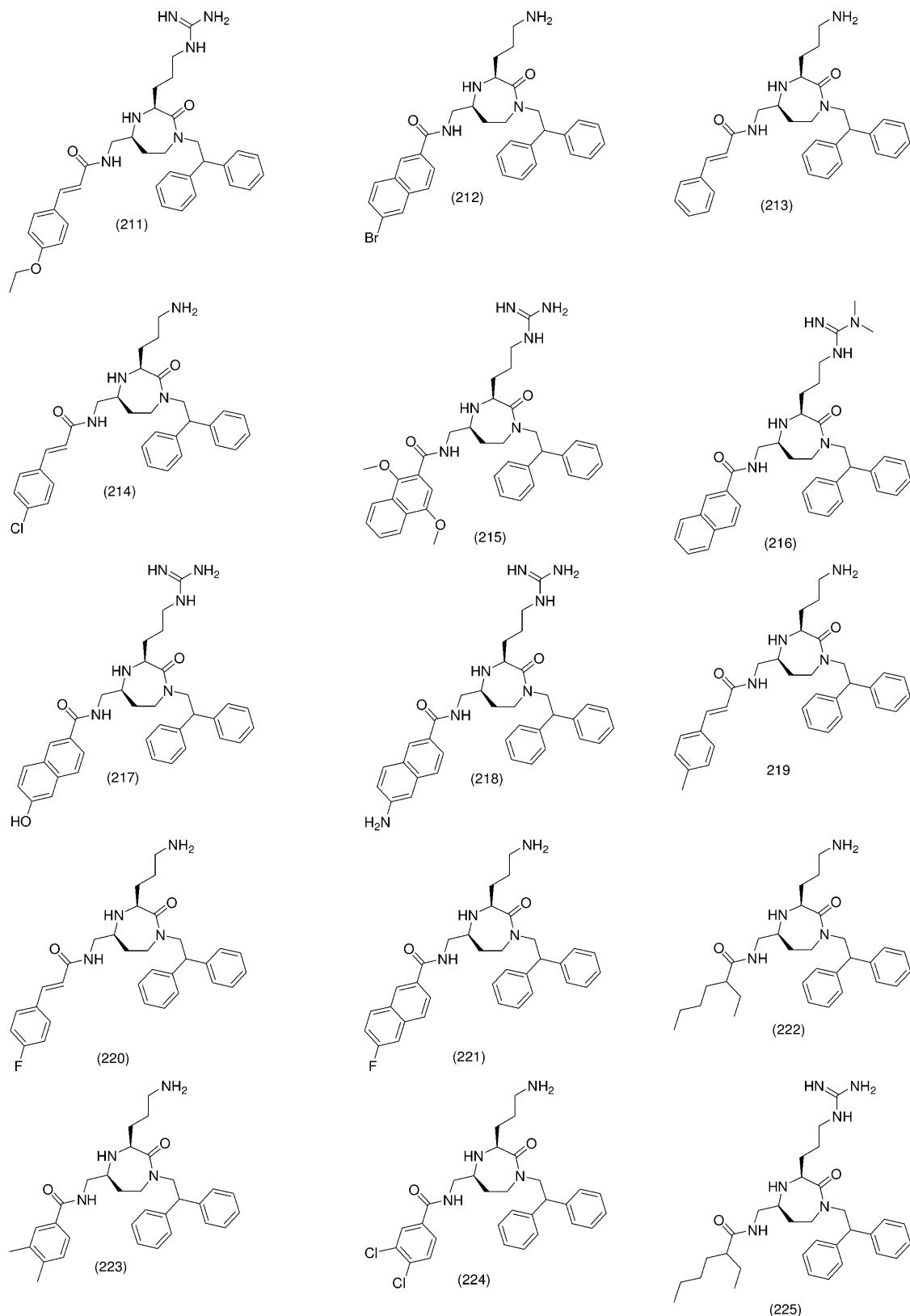
20

30

40

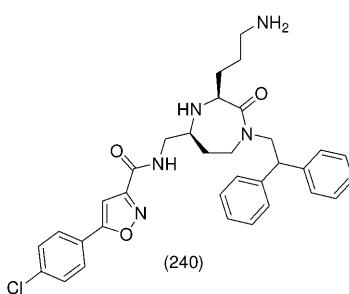
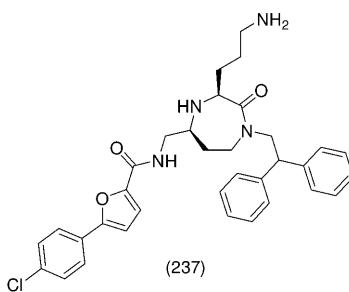
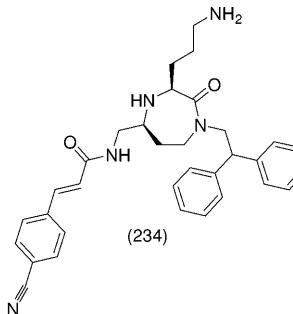
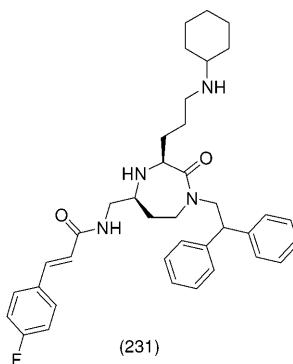
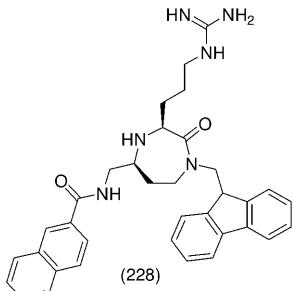
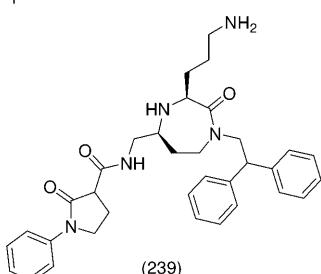
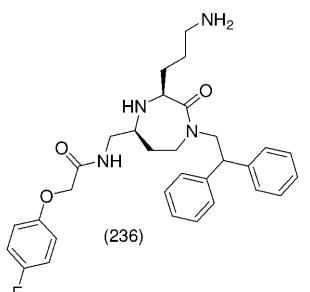
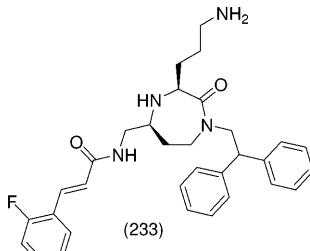
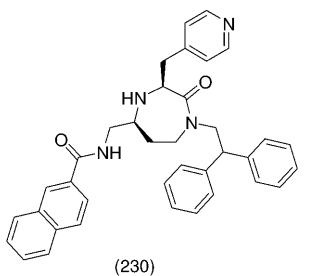
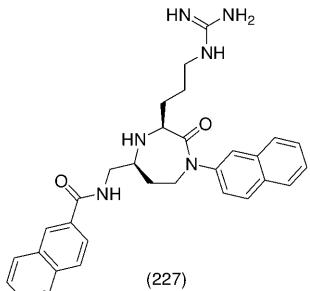
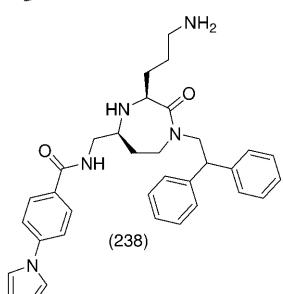
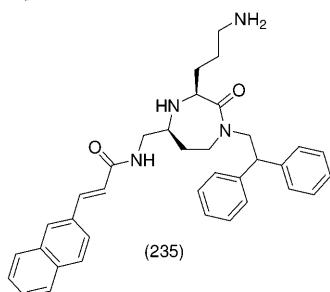
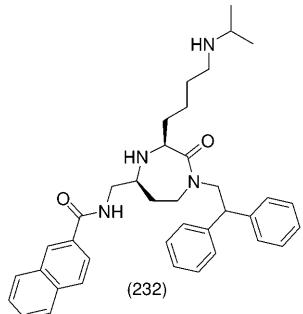
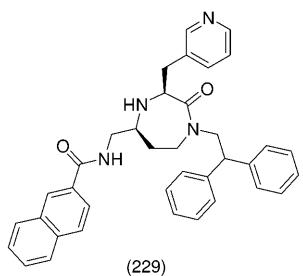
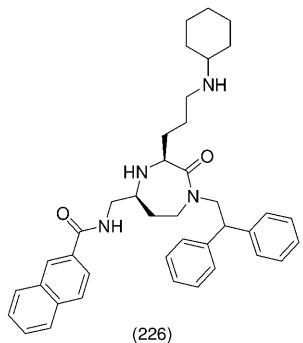
【0202】

【化 2 5】



【 0 2 0 3 】

【化 2 6】



10

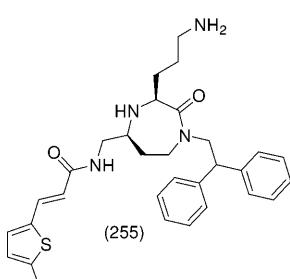
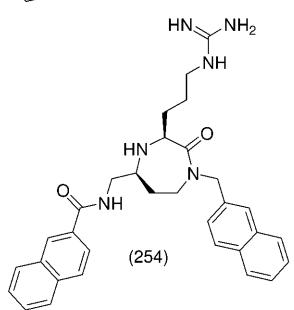
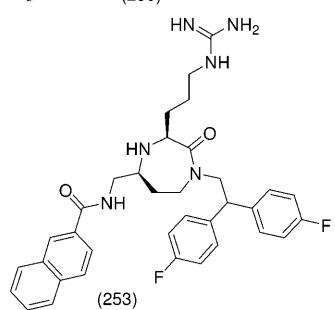
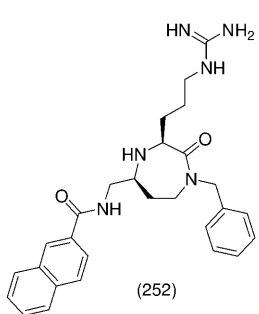
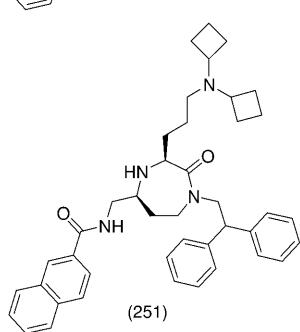
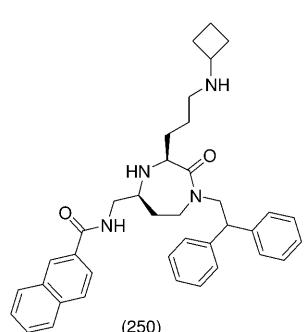
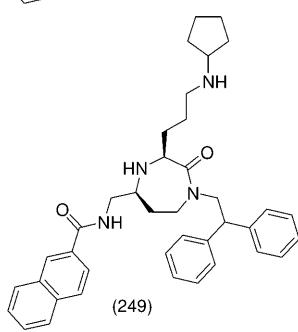
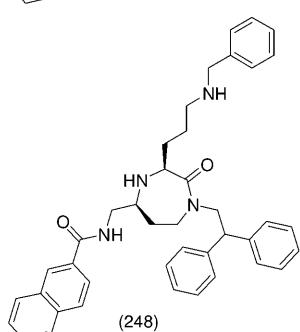
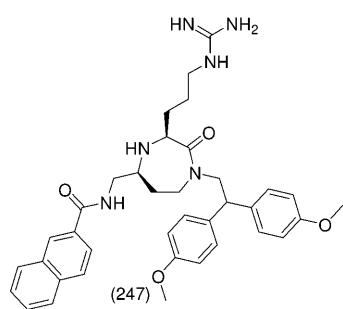
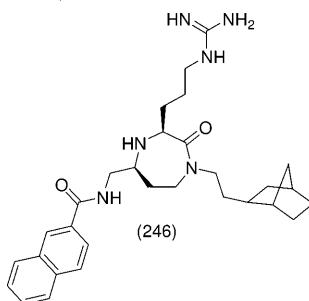
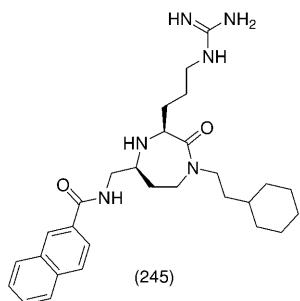
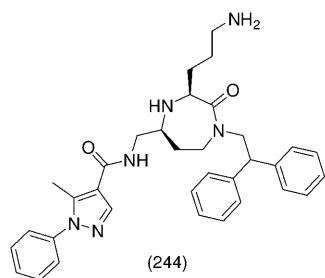
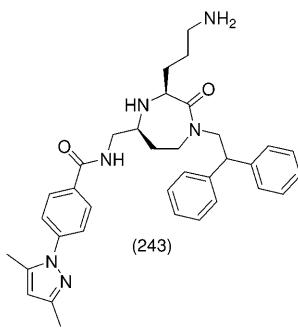
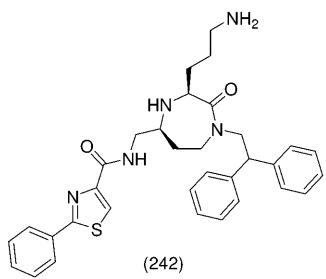
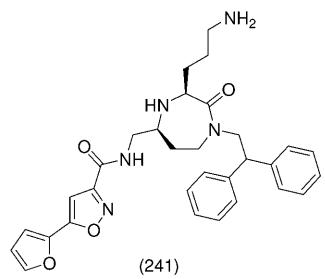
20

30

40

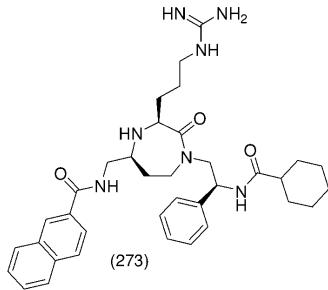
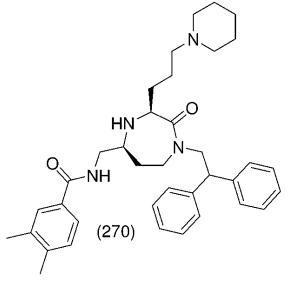
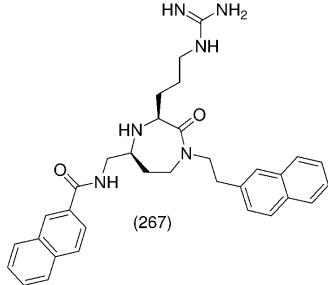
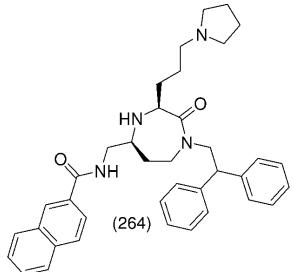
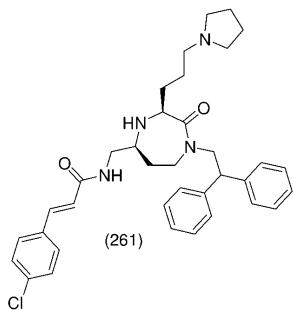
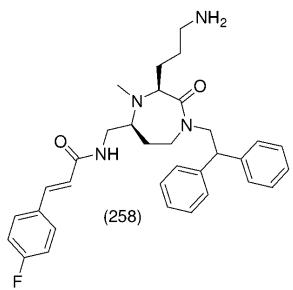
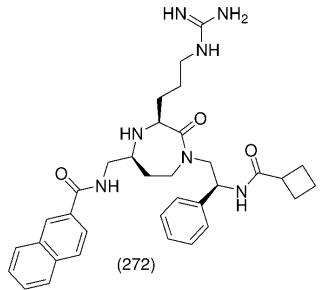
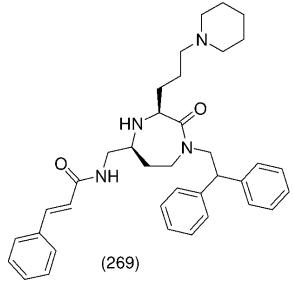
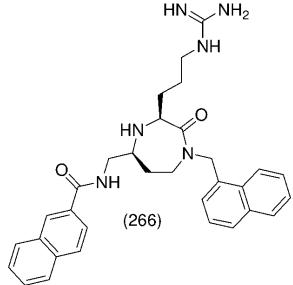
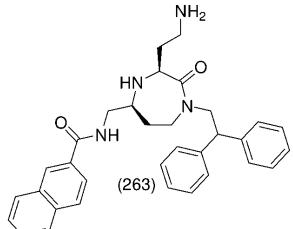
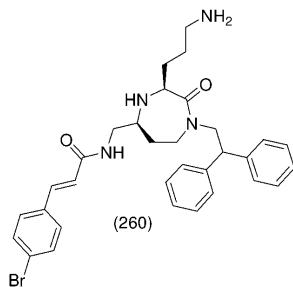
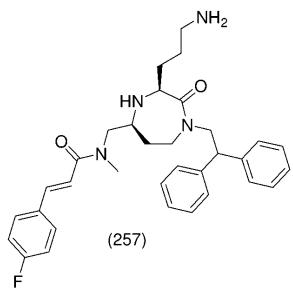
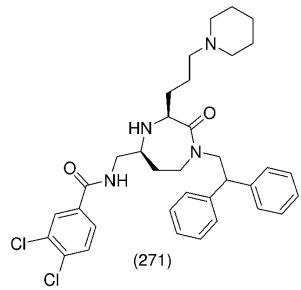
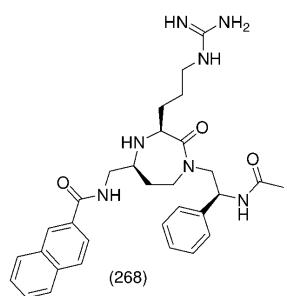
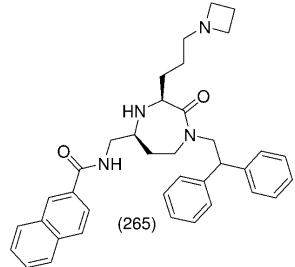
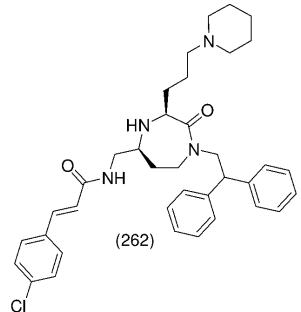
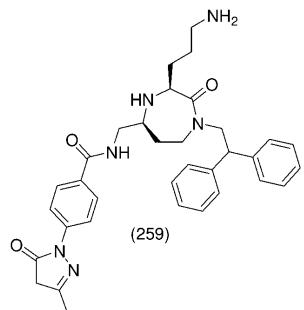
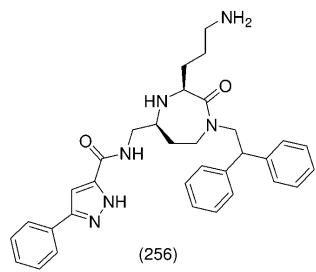
【 0 2 0 4 】

【化 2 7】



【 0 2 0 5 】

【化 2 8】



10

20

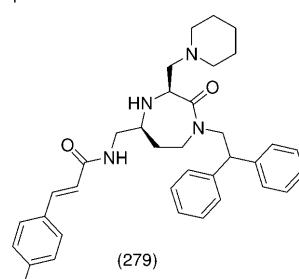
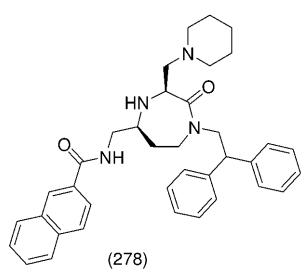
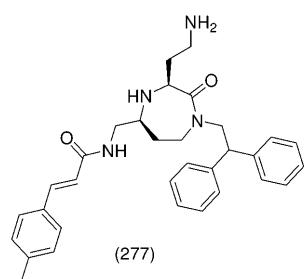
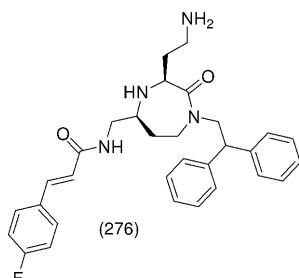
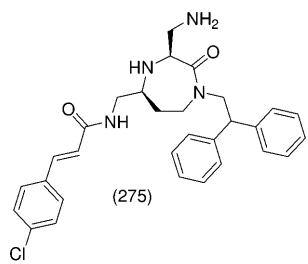
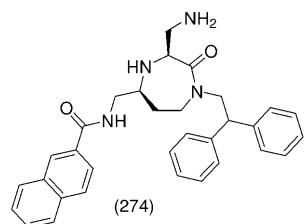
30

40

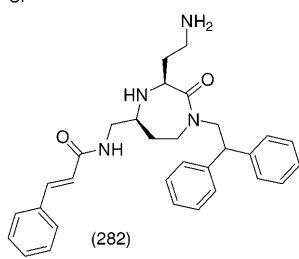
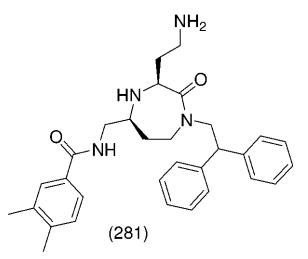
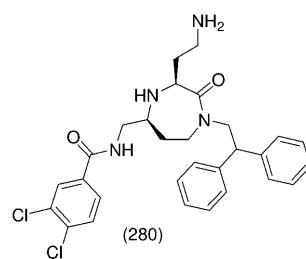
50

【 0 2 0 6 】

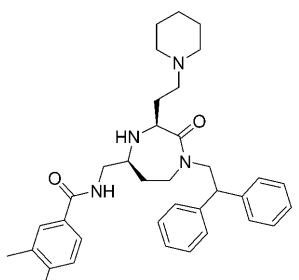
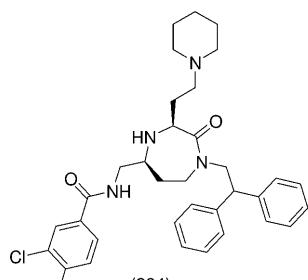
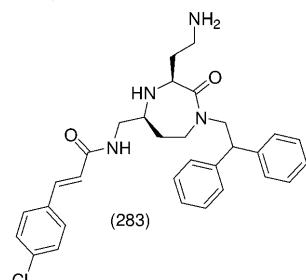
【化 2 9】



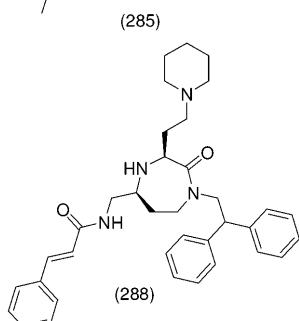
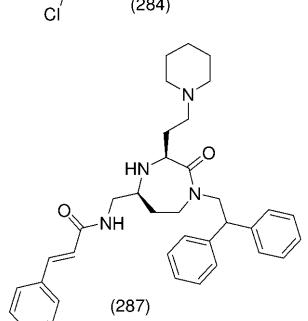
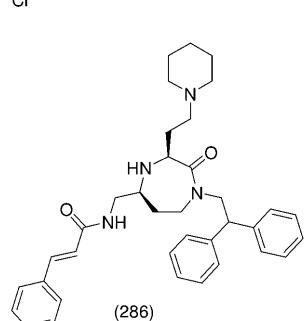
10



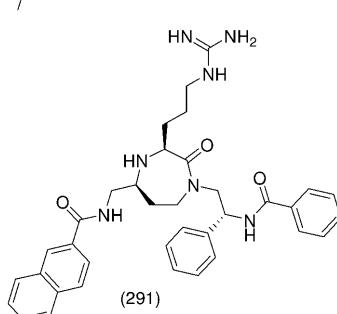
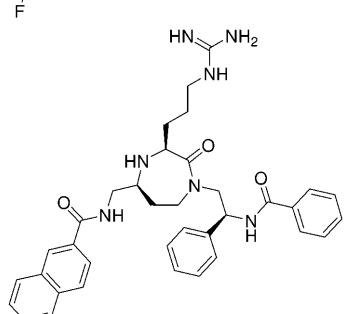
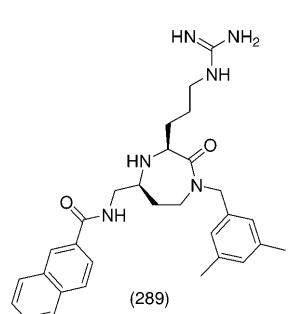
20



30



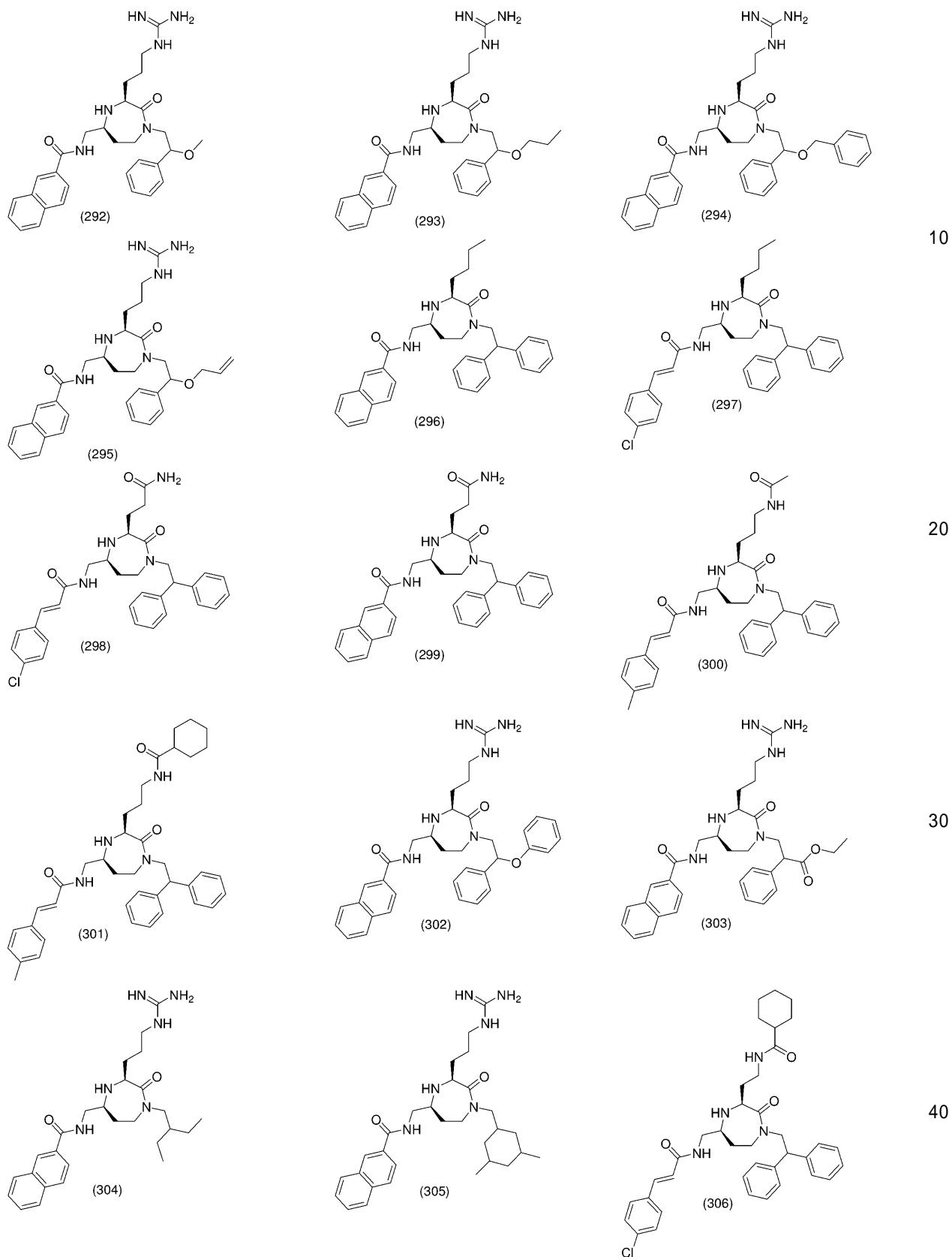
40



【 0 2 0 7 】

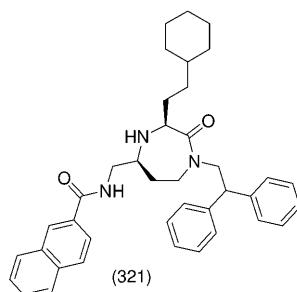
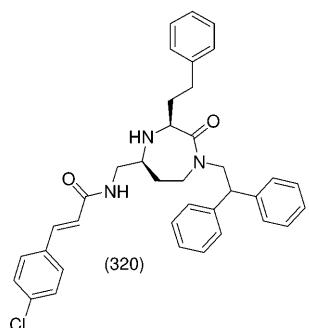
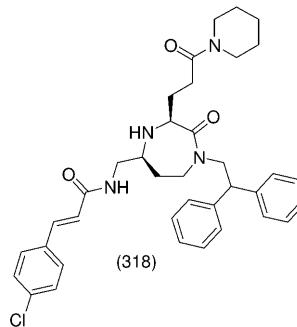
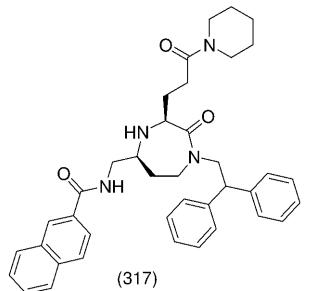
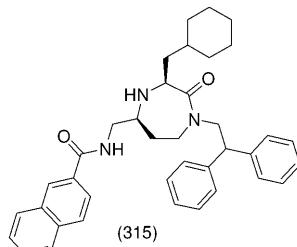
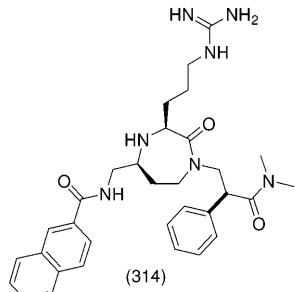
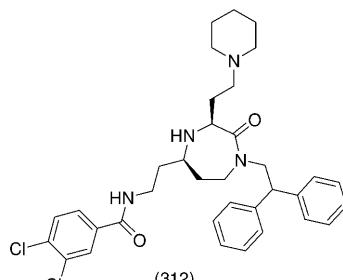
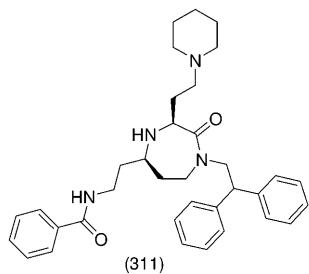
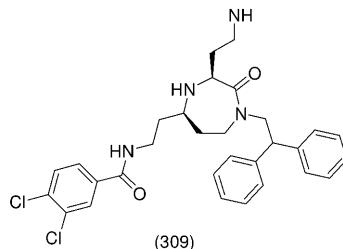
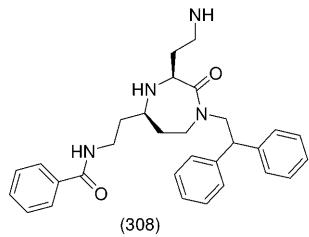
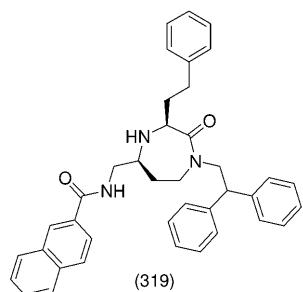
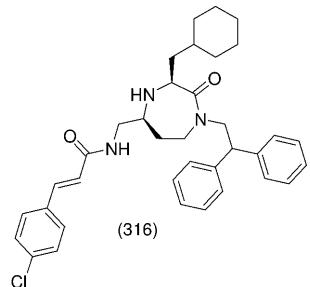
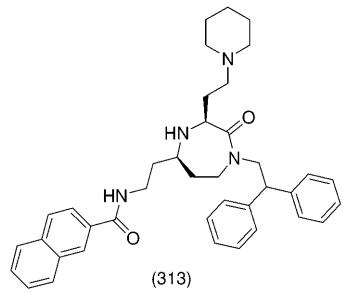
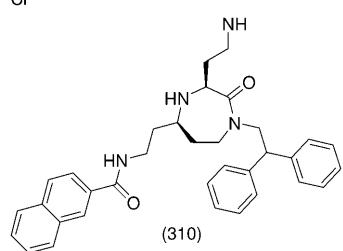
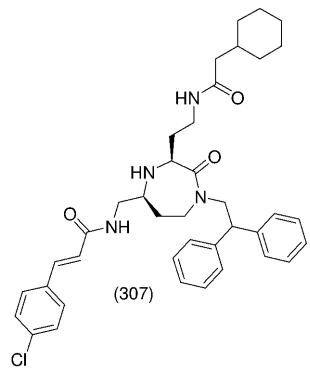
50

【化 3 0】



【 0 2 0 8 】

【化 3 1】



【 0 2 0 9 】

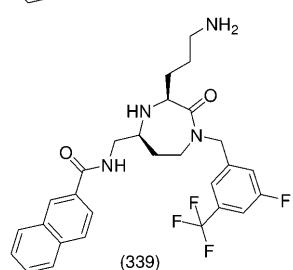
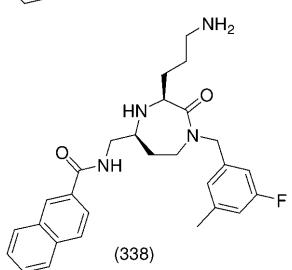
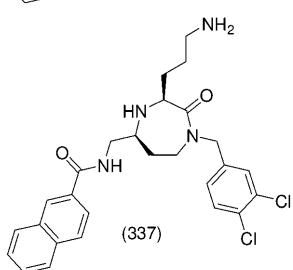
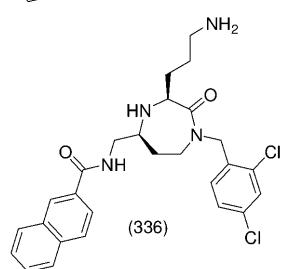
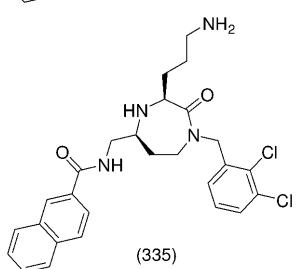
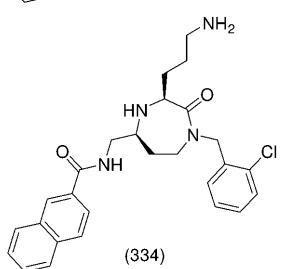
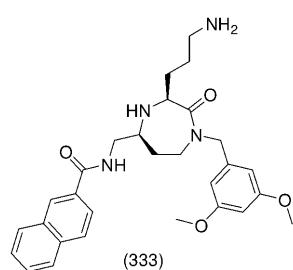
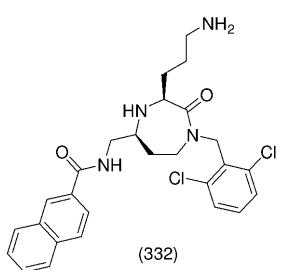
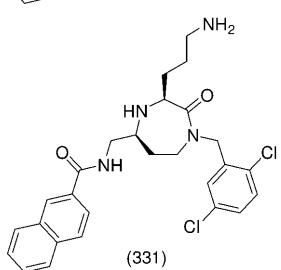
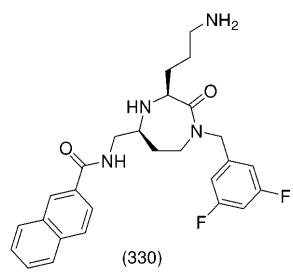
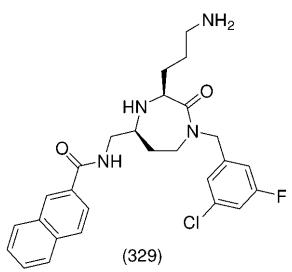
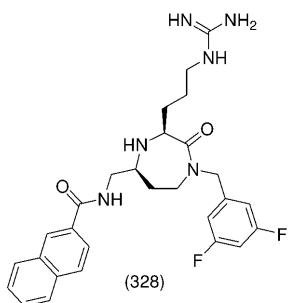
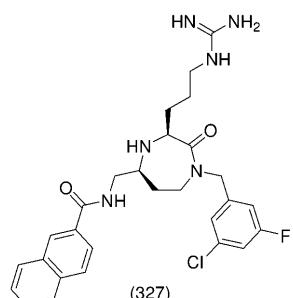
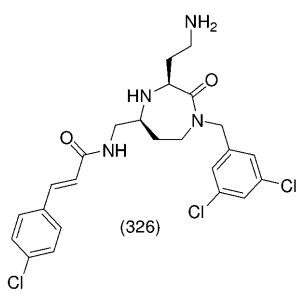
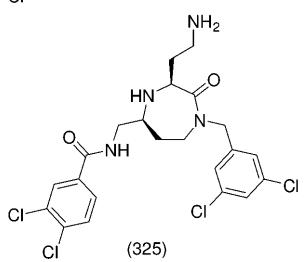
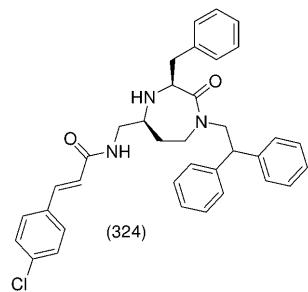
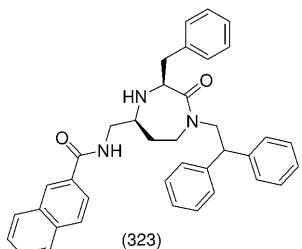
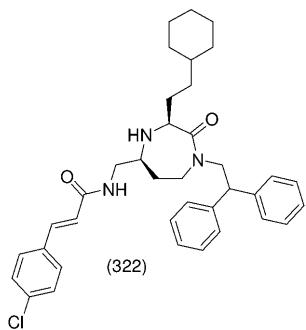
10

20

30

40

【化32】



【0210】

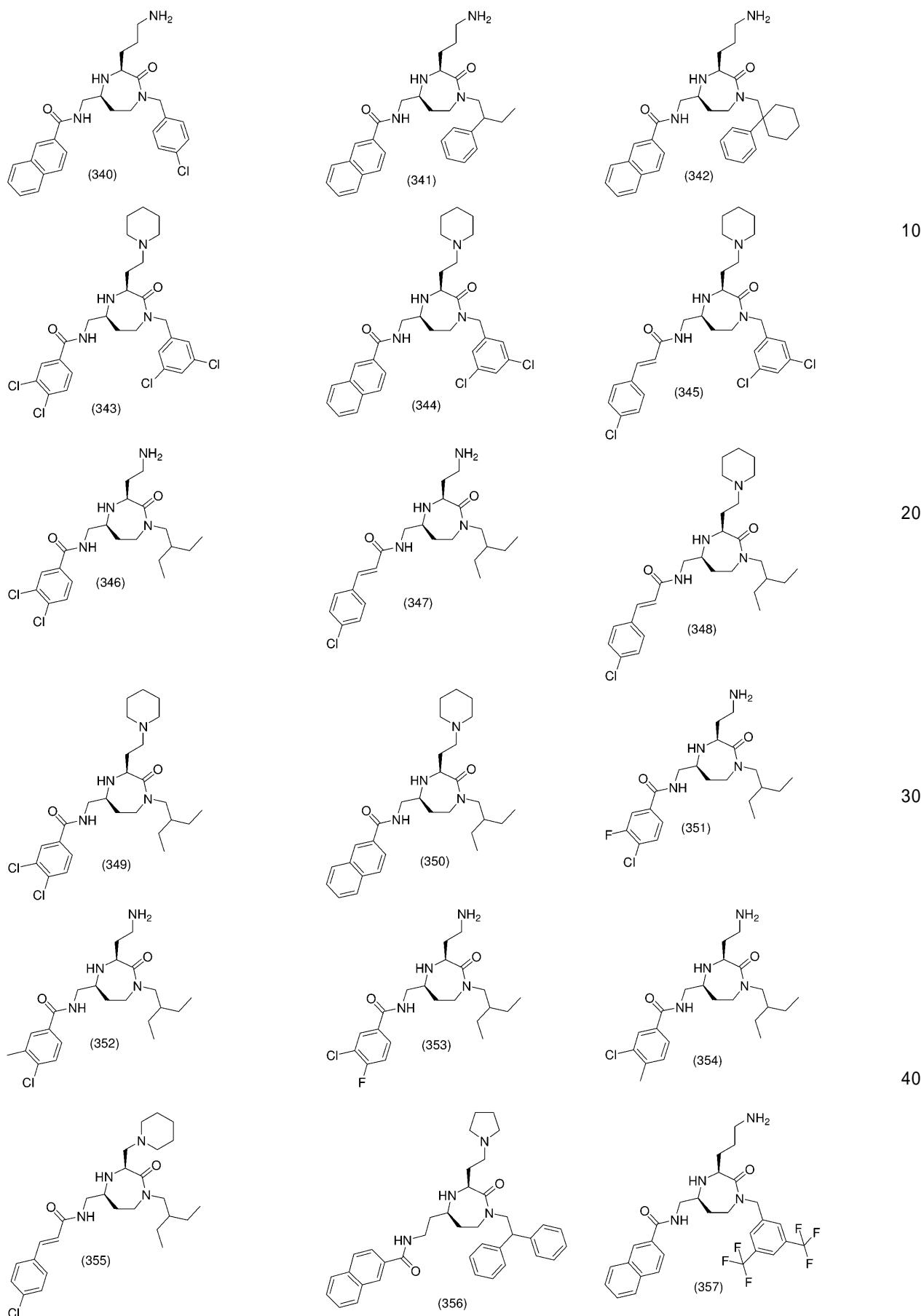
10

20

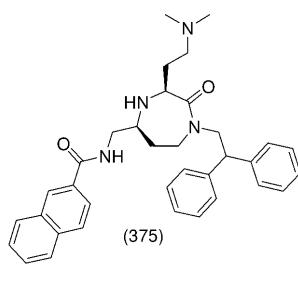
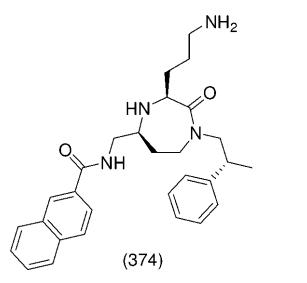
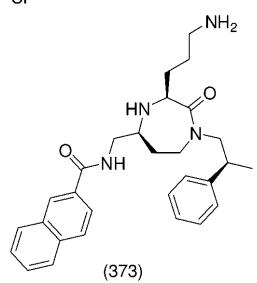
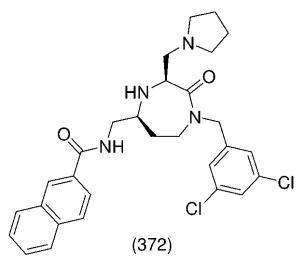
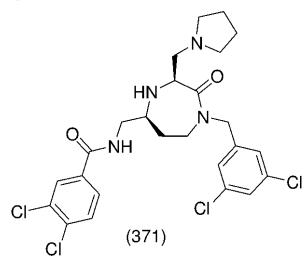
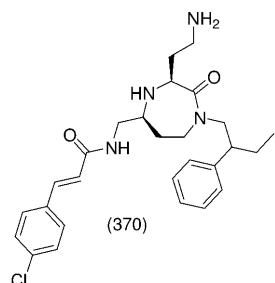
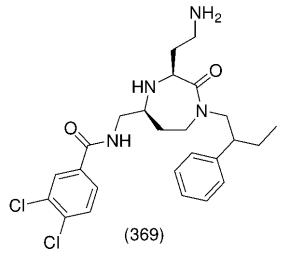
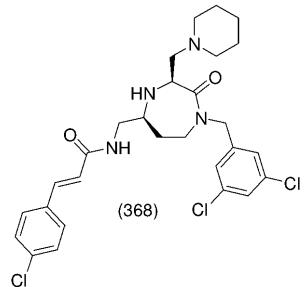
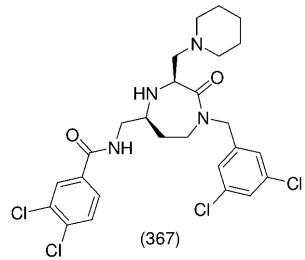
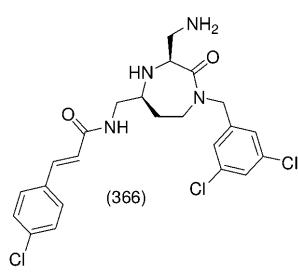
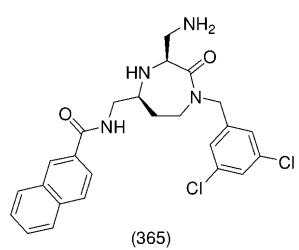
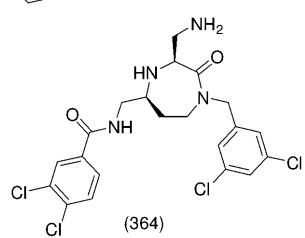
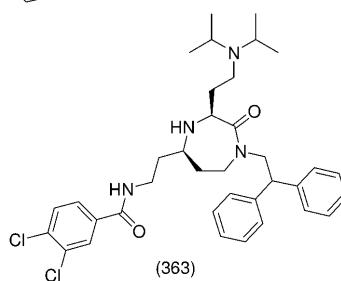
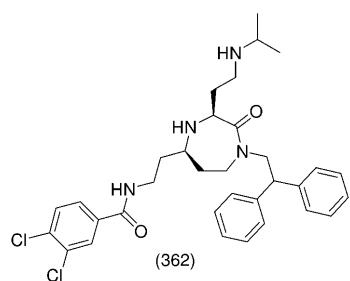
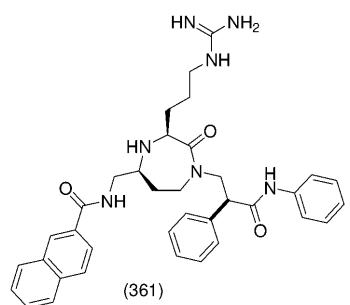
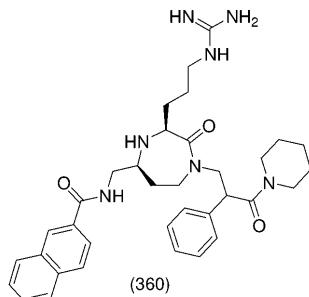
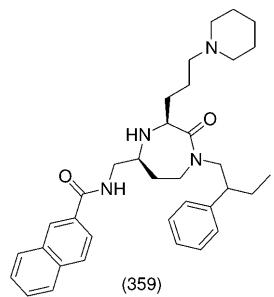
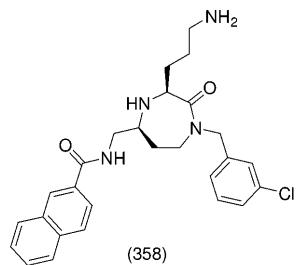
30

40

【化 3 3】



【化 3 4】



【 0 2 1 2 】

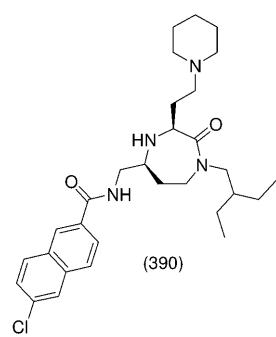
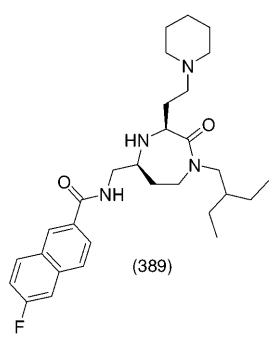
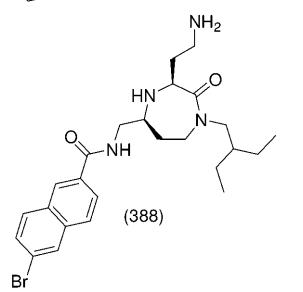
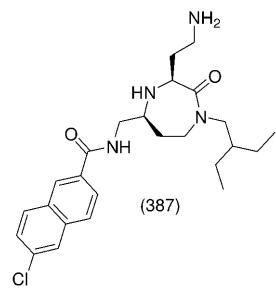
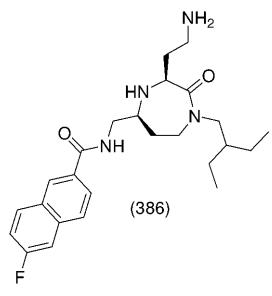
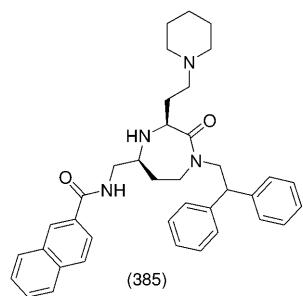
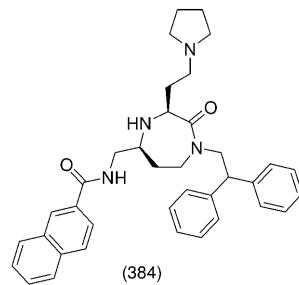
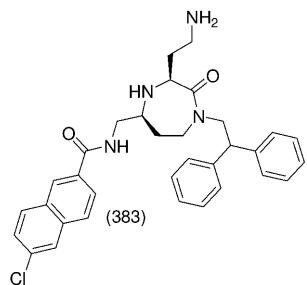
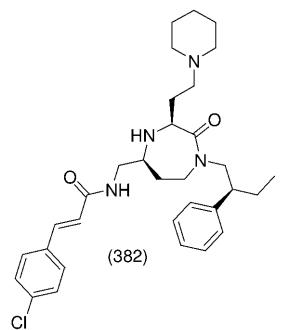
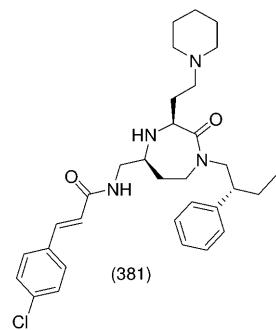
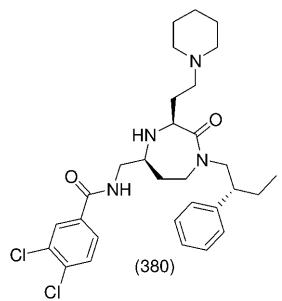
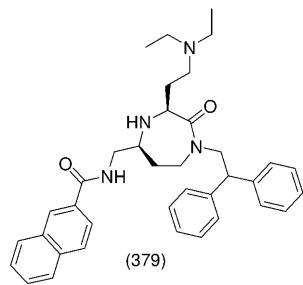
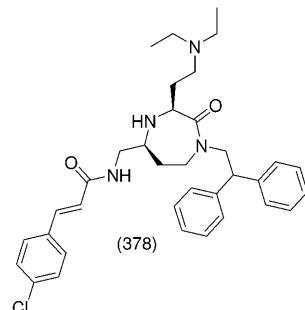
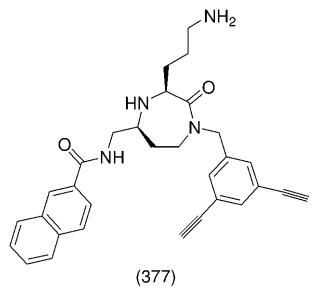
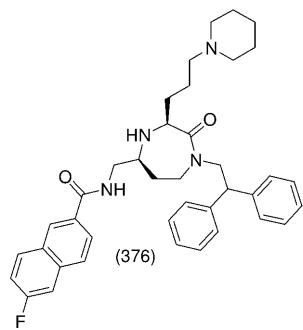
10

20

30

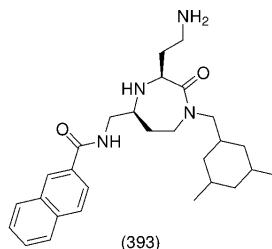
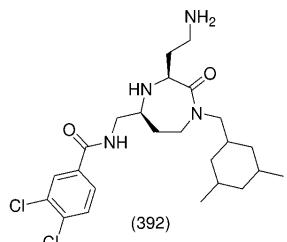
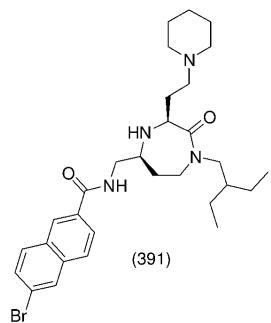
40

【化35】

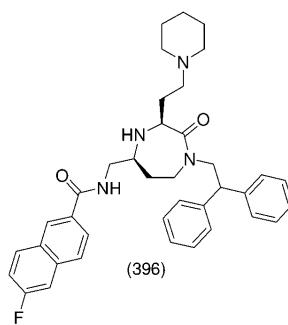
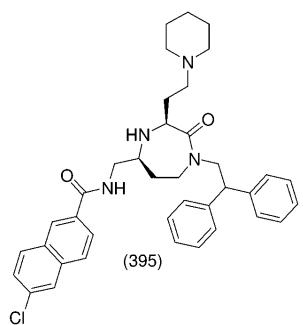
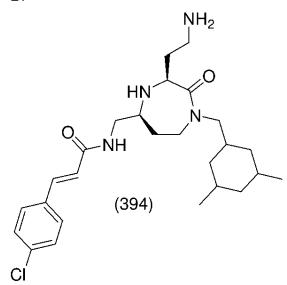


【0213】

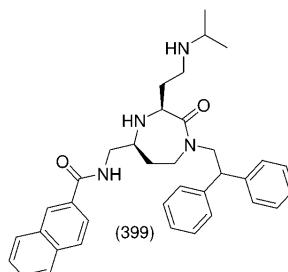
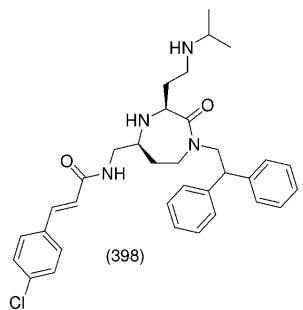
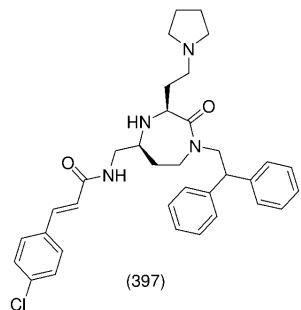
【化 3 6】



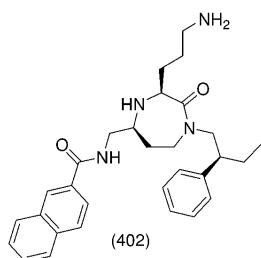
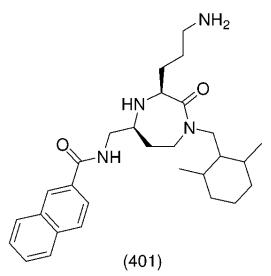
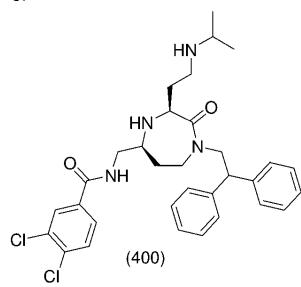
10



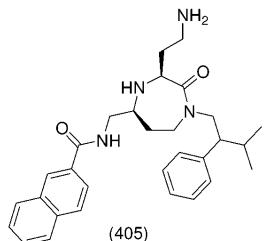
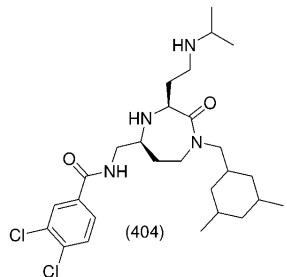
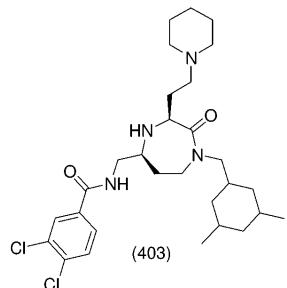
20



30



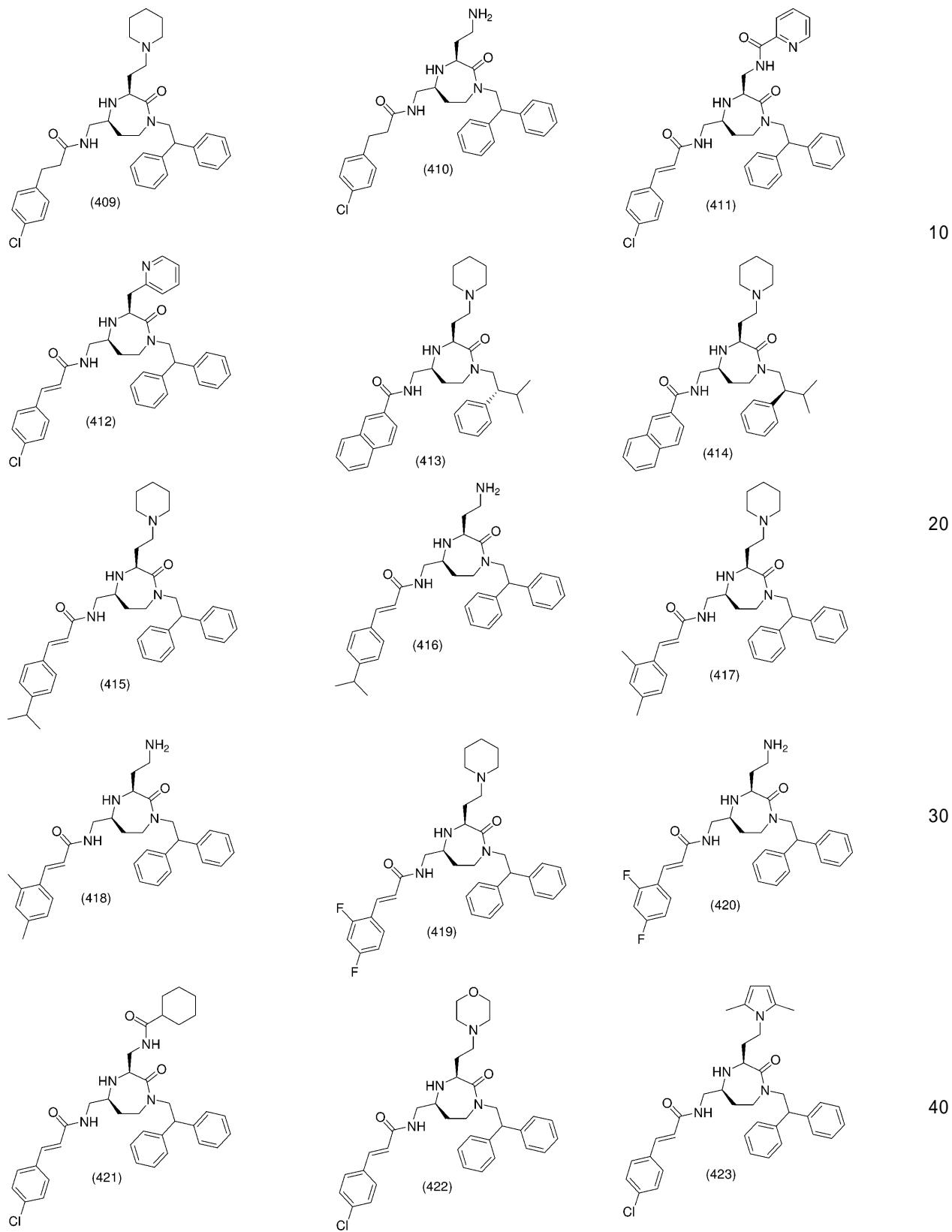
40



[0 2 1 4]

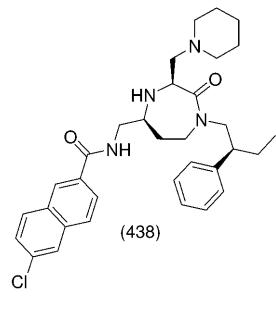
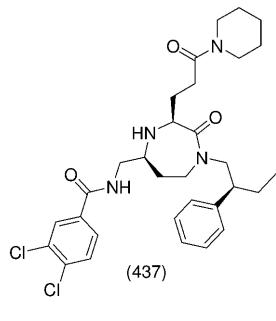
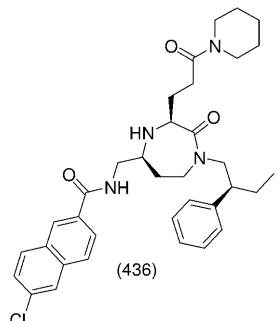
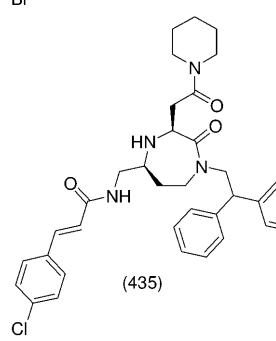
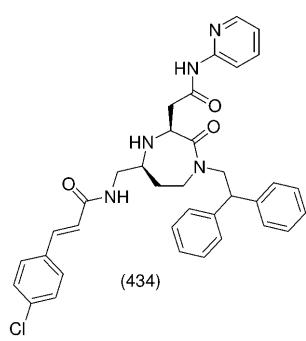
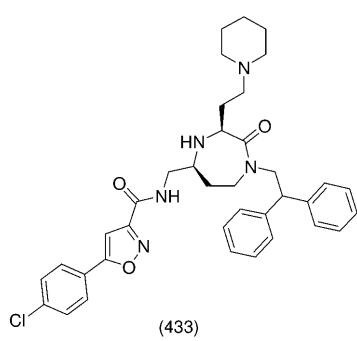
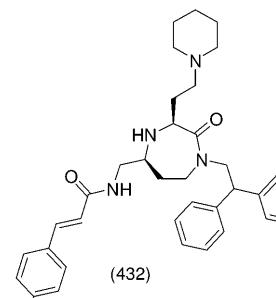
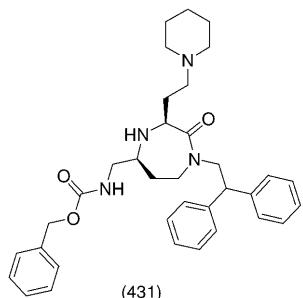
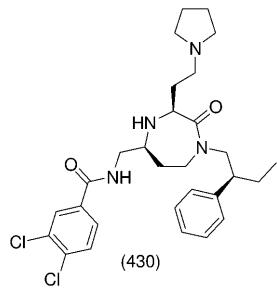
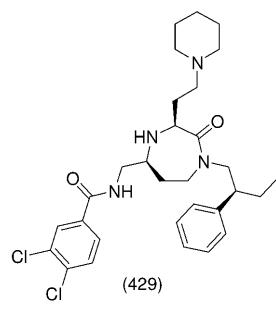
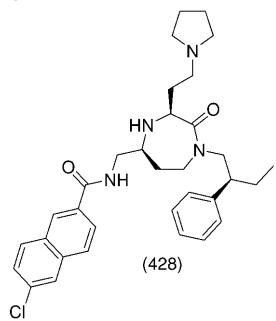
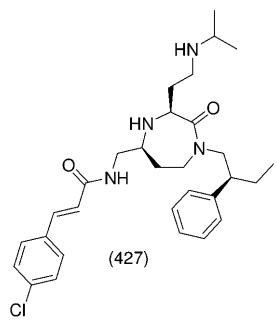
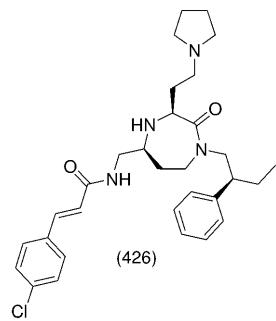
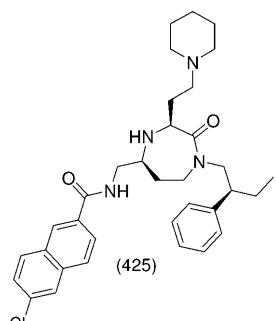
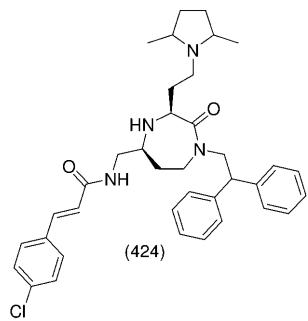
50

【化 3 7】



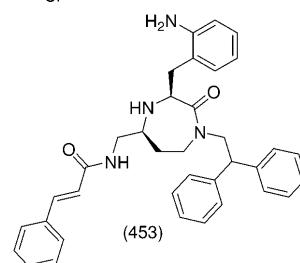
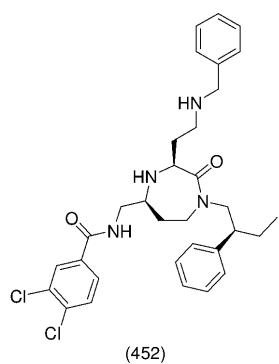
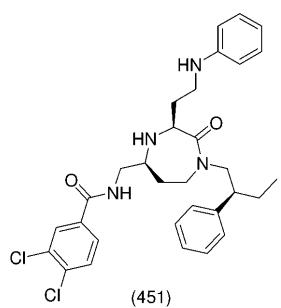
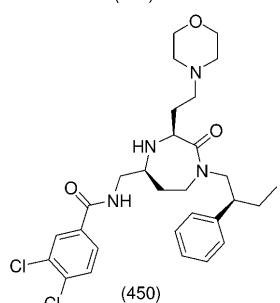
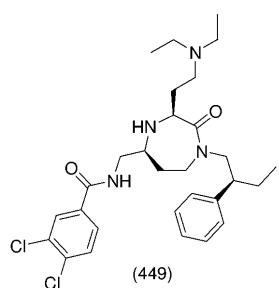
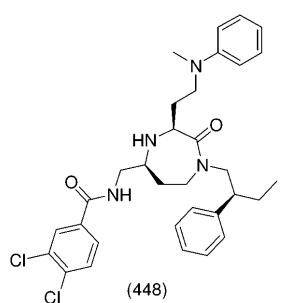
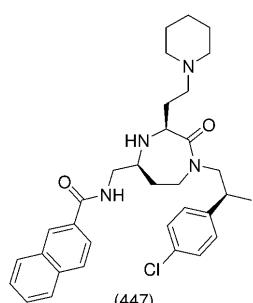
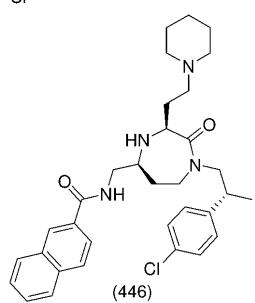
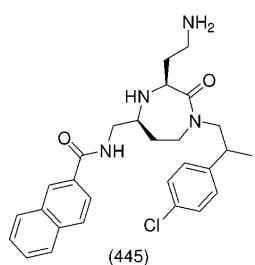
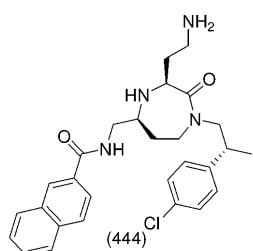
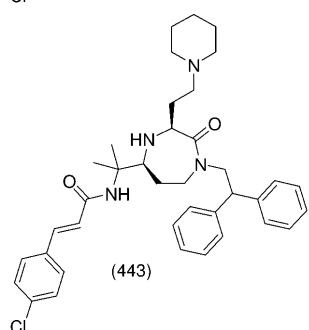
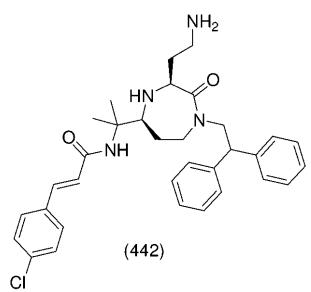
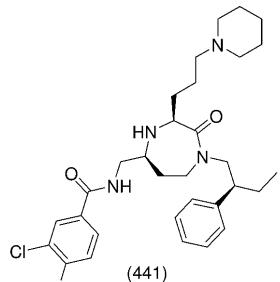
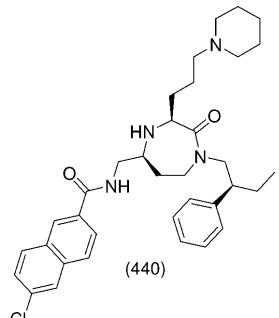
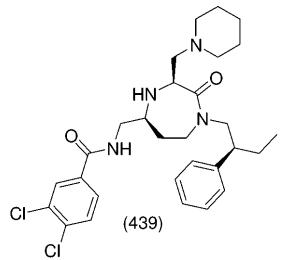
【 0 2 1 5 】

【化 3 8】



【 0 2 1 6 】

【化39】



10

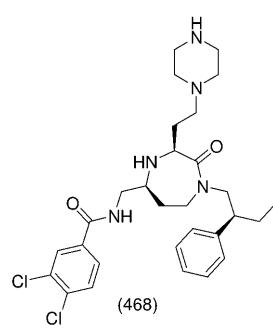
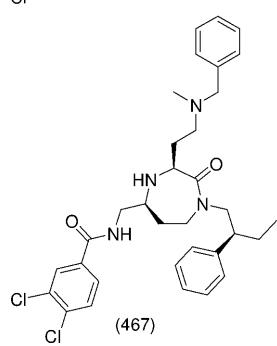
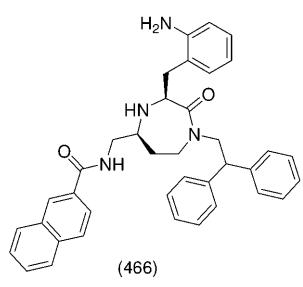
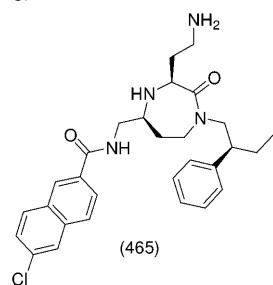
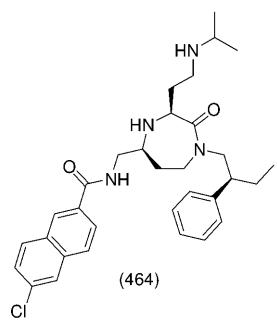
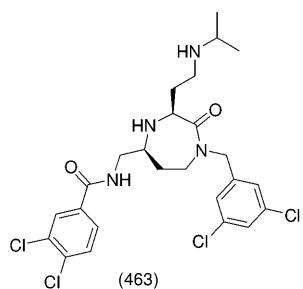
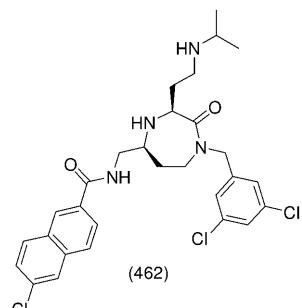
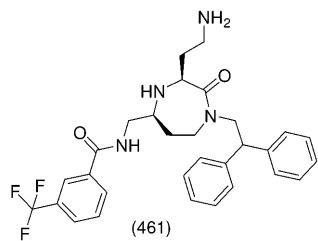
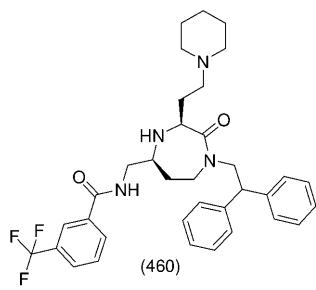
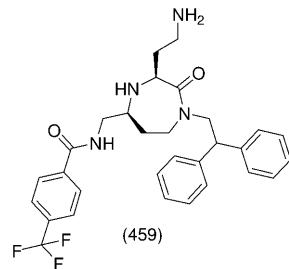
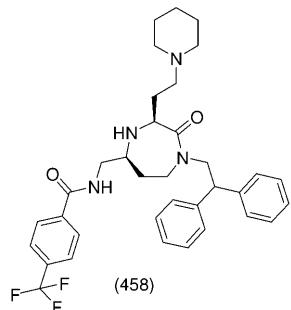
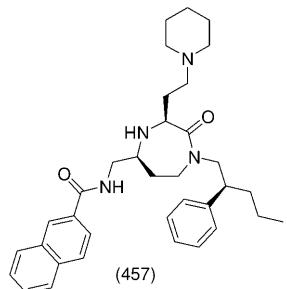
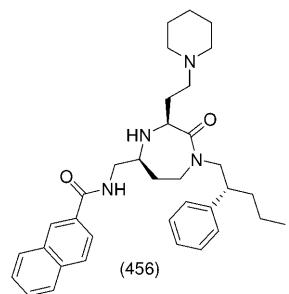
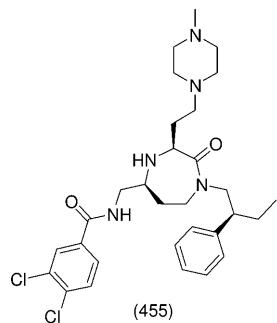
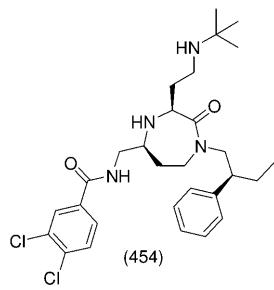
20

30

40

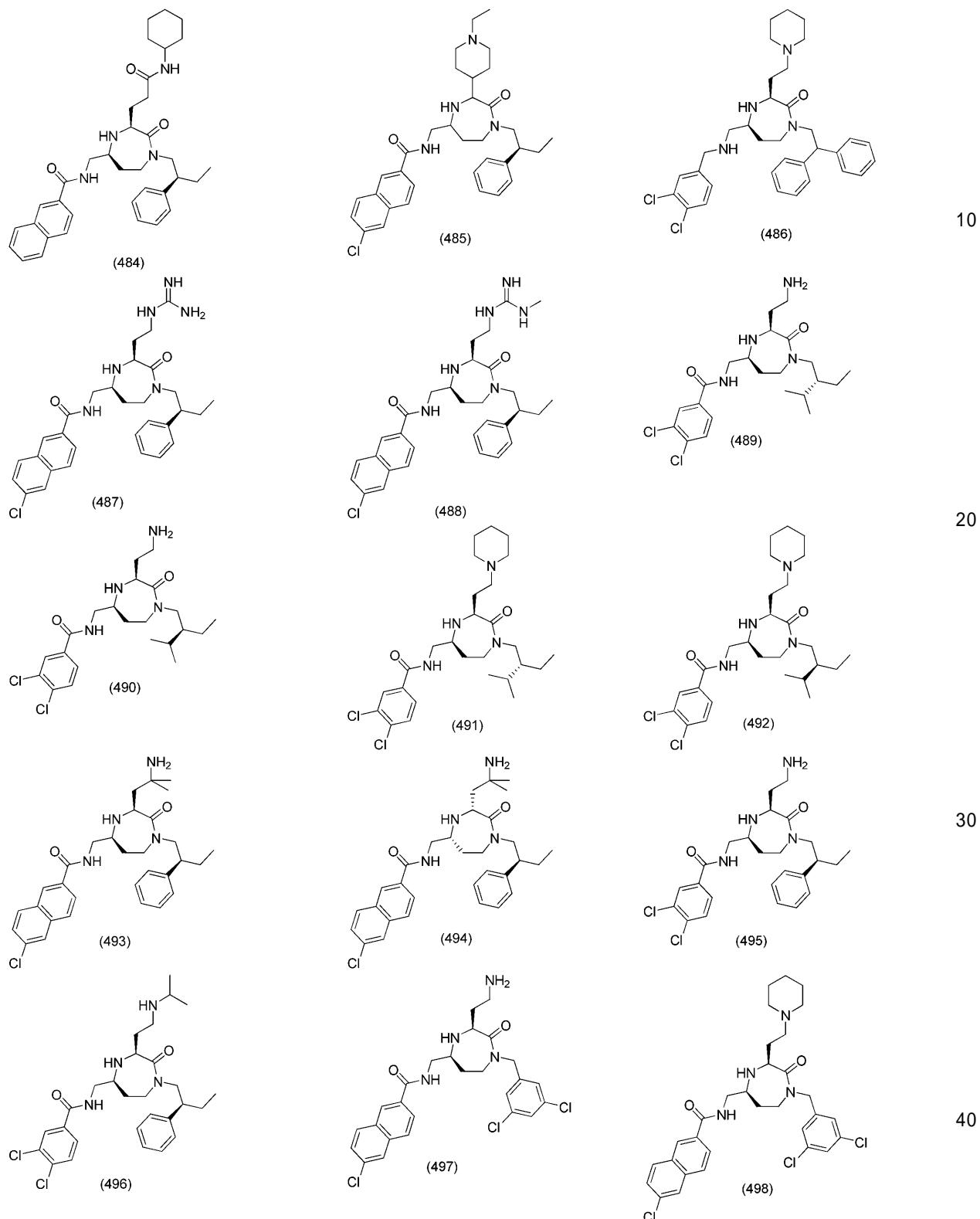
【0217】

【化 4 0】



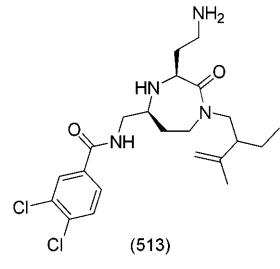
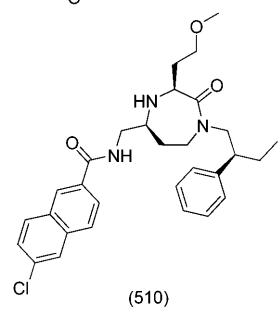
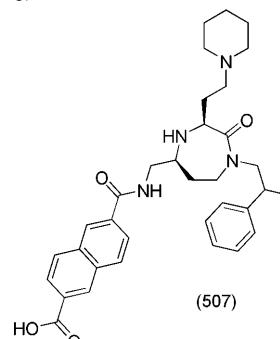
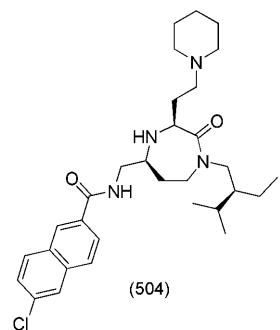
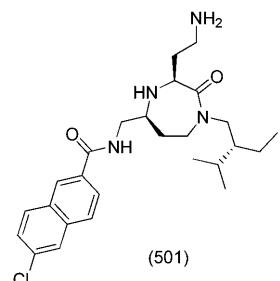
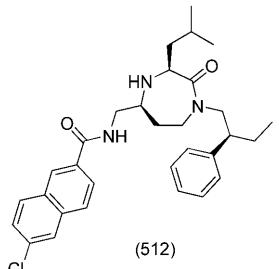
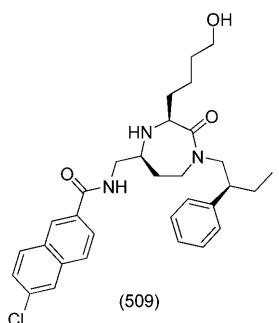
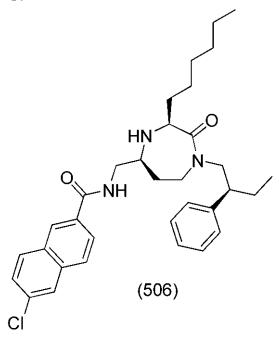
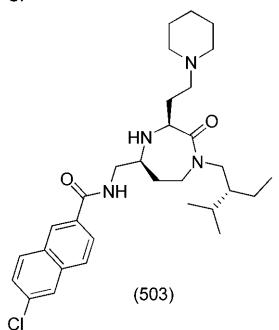
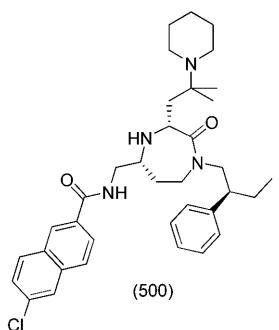
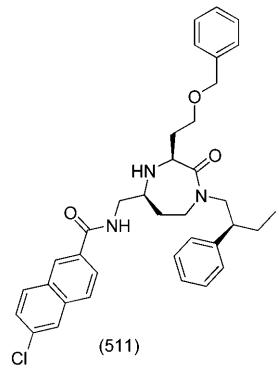
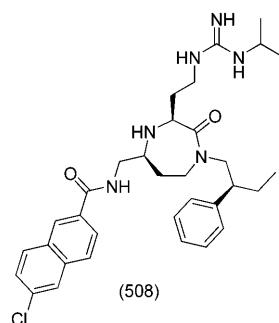
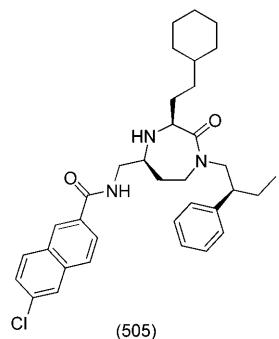
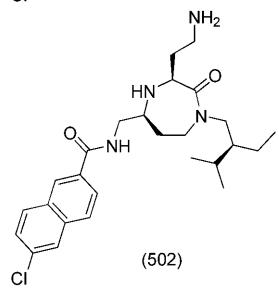
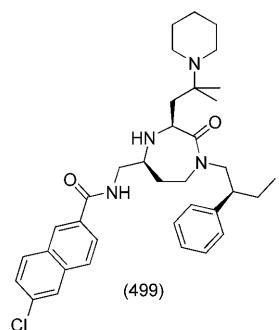
【 0 2 1 8 】

【化 4 2】



【 0 2 2 0 】

【化 4 3】



10

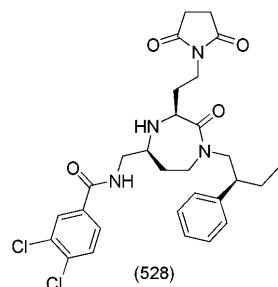
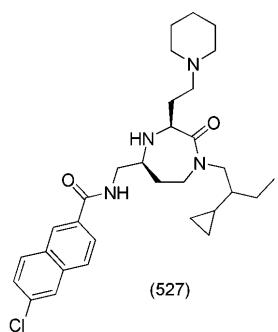
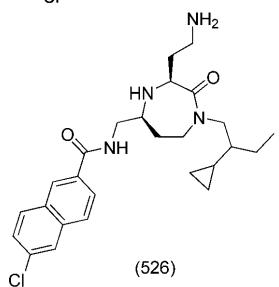
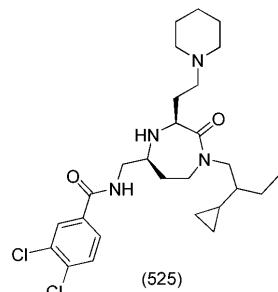
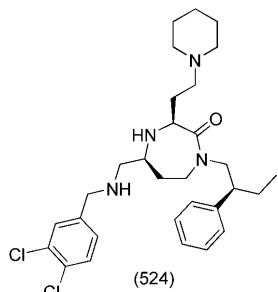
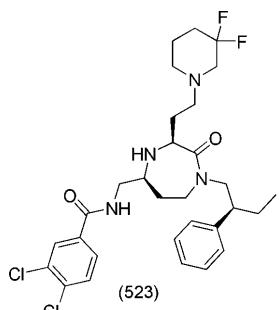
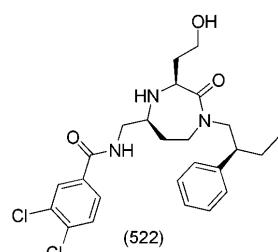
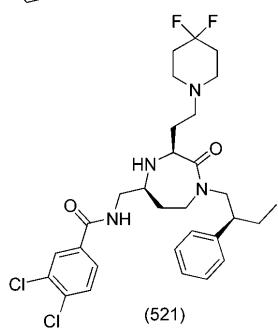
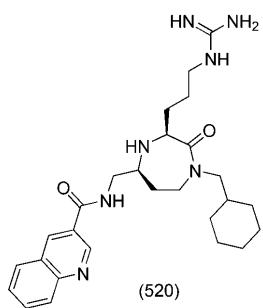
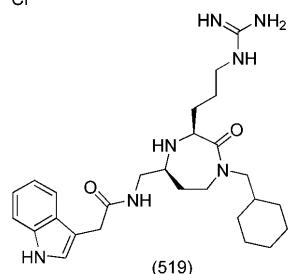
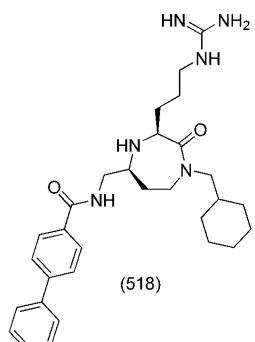
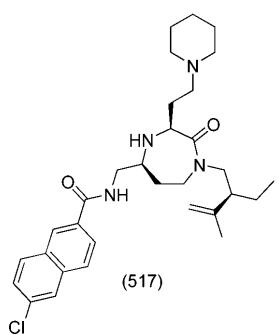
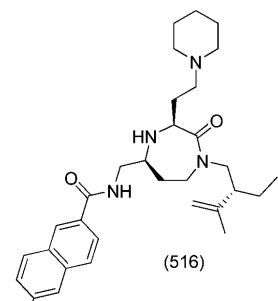
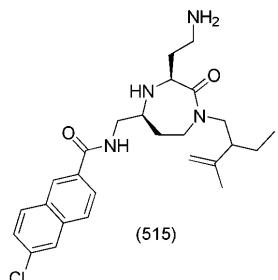
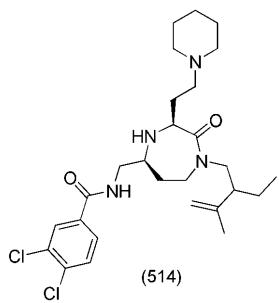
20

30

40

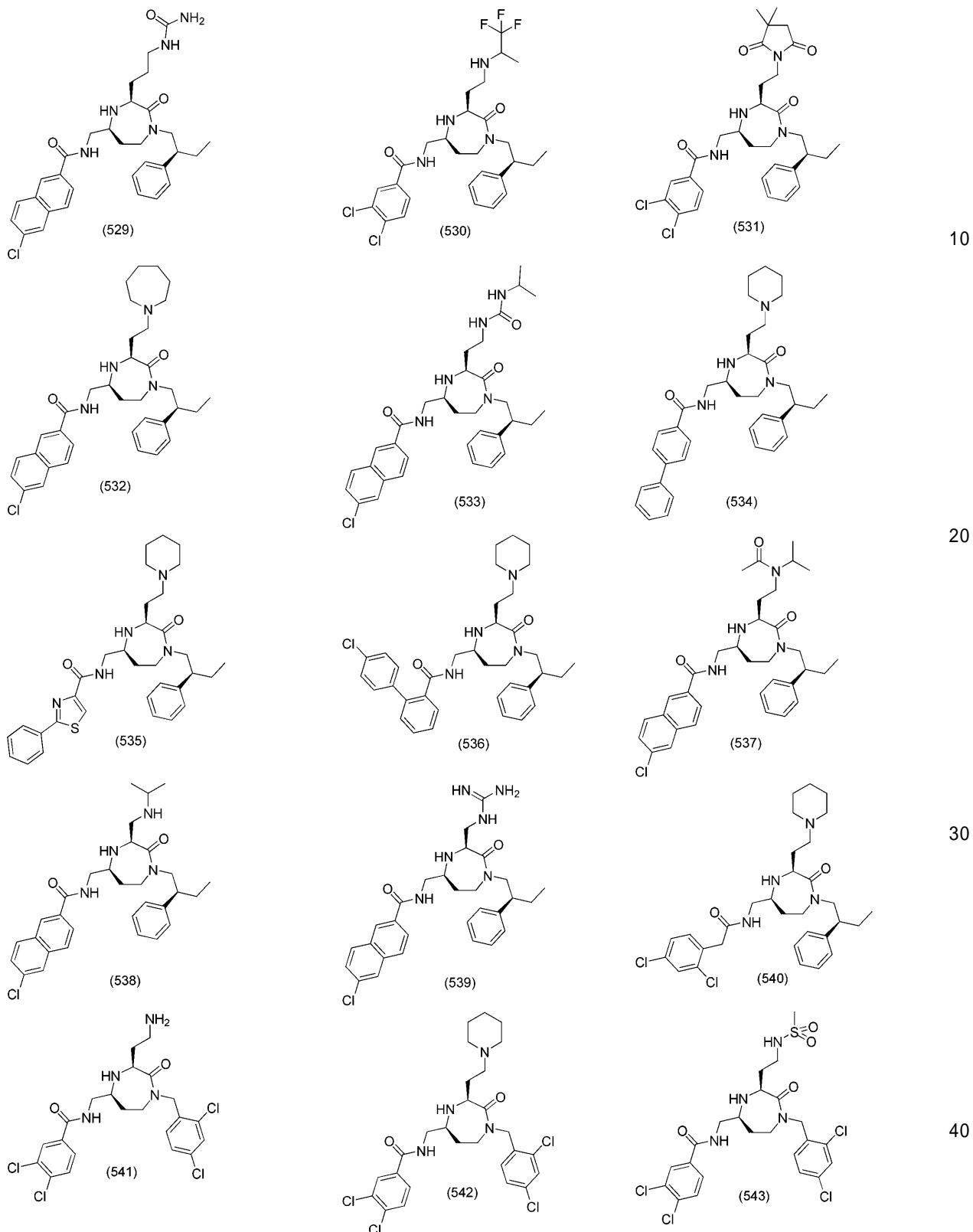
【0 2 2 1】

【化44】



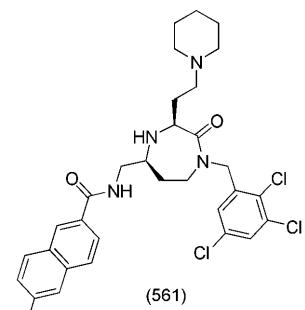
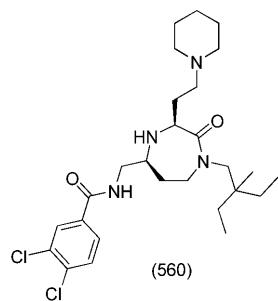
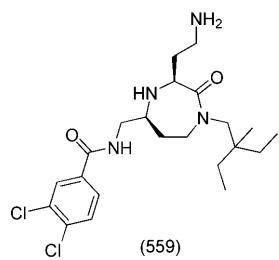
【0222】

【化 4 5】

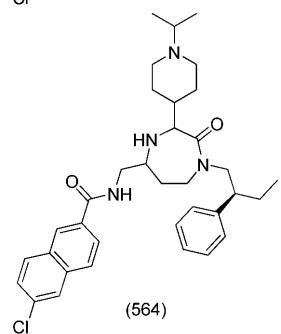
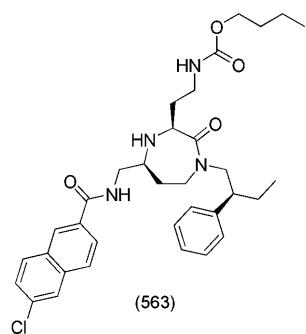
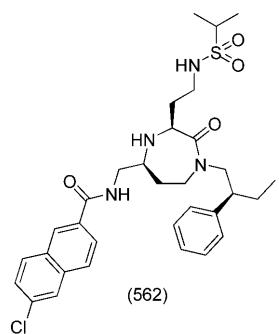


【 0 2 2 3 】

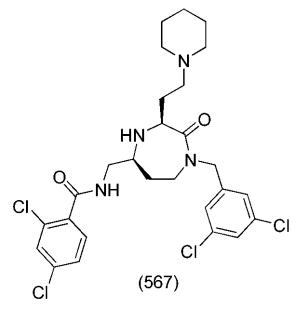
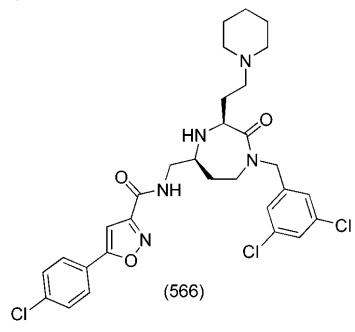
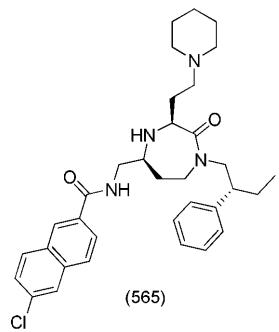
【化47】



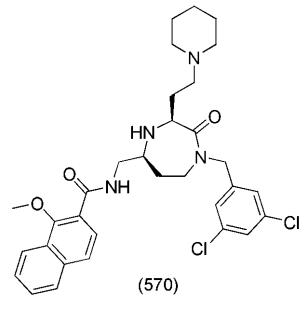
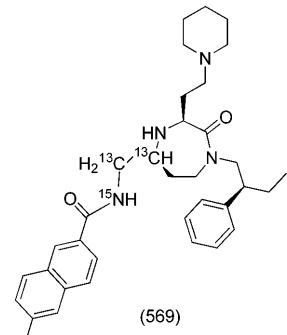
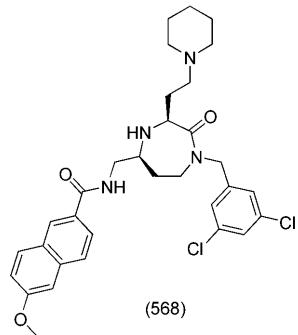
10



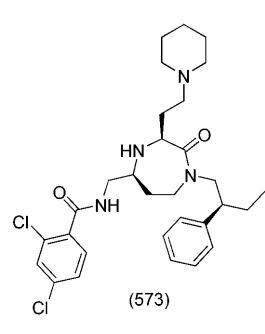
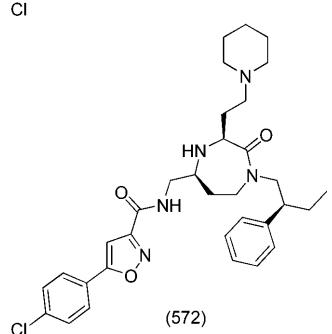
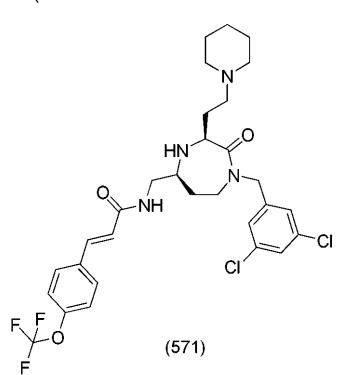
20



30

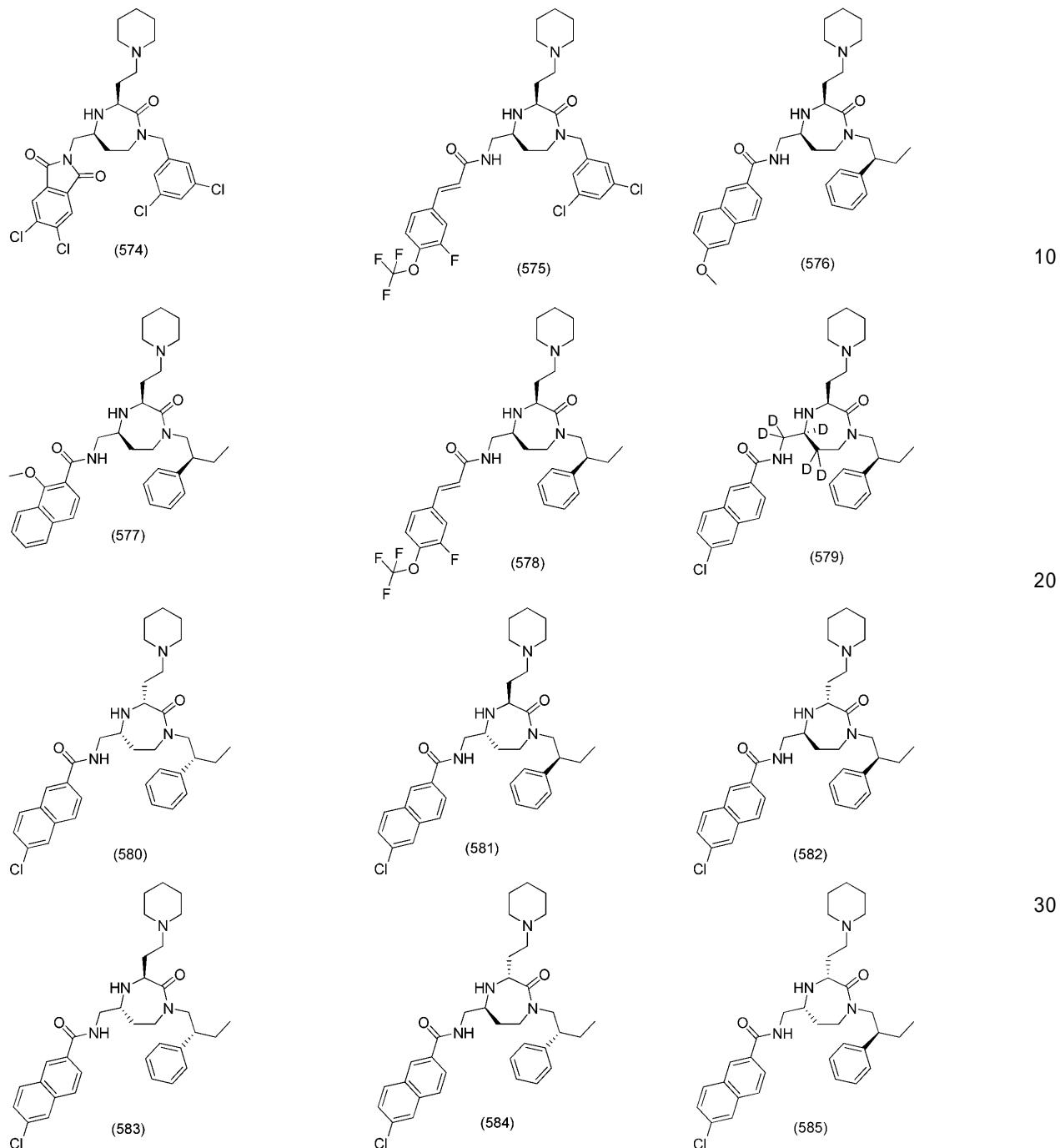


40



【0225】

【化 4 8】



【0226】

読み手の助けとするために、上述したような本発明で使用するのに適した化合物の名称
は以下のとおりである。

(14) N - (((3S , 5S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (3 - グ
アニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフ
トアミド

(25) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 1 - (2
, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6
- フルオロ - 2 - ナフトアミド

(31) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェ
ニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ -
2 - ナフトアミド

10

20

30

40

50

- (33) (E)-3-(4-クロロフェニル)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド
- (37) N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (38) N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (39) N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド 10
- (49) N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (50) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ナフタレン-2-スルホンアミド
- (54) N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2-エチルブチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (60) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-プロモ-N-メチル-2-ナフトアミド 20
- (62) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4-メチル-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-プロモ-2-ナフトアミド
- (63) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (64) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド 30
- (65) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-(イソプロピルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (67) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-(3-メチルグアニジノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
- (71) (E)-N-(((3S,5S)-3-ブチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド 40
- (79) N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アセトアミド
- (81) (S)-2-アセトアミド-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパンアミド
- (83) プロピル(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバメート 50

- (8 5) N - ((R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) アセトアミド
- (8 6) (S) - 2 - アセトアミド - N - ((R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロパンアミド
- (8 7) プロピル (R) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメート 10
- (1 0 2) N - (((3 R , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (1 0 3) N - (((3 R , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (1 0 4) N - (((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (1 0 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 20
- (1 0 6) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド
- (1 0 7) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド
- (1 0 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル - 4 - カルボキサミド 30
- (1 0 9) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド
- (1 1 0) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) アセトアミド
- (1 1 1) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド 40
- (1 1 2) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) キノリン - 3 - カルボキサミド
- (1 1 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド
- (1 1 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド
- (1 1 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - 50

グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド

【0227】

(116) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) キノリン - 2 - カルボキサミド

(117) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(118) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) アセトアミド 10

(119) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 - ナフトアミド

(120) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (1H - インドール - 3 - イル) アセトアミド

(121) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ビフェニル - 4 - イル) アセトアミド 20

(122) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(123) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) アセトアミド

(124) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 - ナフトアミド 30

(125) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) アセトアミド

(126) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(127) (S) - N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド

(128) (R) - N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド 40

(129) N - (((3S, 5S) - 3 - (4 - アミノブチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド

(130) (R) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - (3 - メチルグアニジノ) プロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド

(131) (S) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) 50

- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド
 (1 3 2) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド
 (1 3 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド
 (1 3 4) (R) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド 10
 (1 3 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド
 (1 3 6) 2 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (1 3 7) 2 , 5 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (1 3 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド 20
 (1 3 9) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキサミド
 (1 4 0) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェノキシベンズアミド
 (1 4 1) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - フェノキシベンズアミド 30
 (1 4 2) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド
 (1 4 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェニルプロパンアミド
 (1 4 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド 40
 (1 4 5) 4 - t e r t - ブチル - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (1 4 6) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 , 4 - ジメトキシベンズアミド
 (1 4 7) 2 - シクロヘキシル - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド
 (1 4 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - 50

グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボキサミド

【 0 2 2 8 】

(1 4 9) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

(1 5 0) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - カルボキサミド

(1 5 1) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シクロペ 10
ンタンカルボキサミド

(1 5 2) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド

(1 5 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド

(1 5 4) 3 , 5 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド 20

(1 5 5) 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド

(1 5 6) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 - メトキシ - 2 - ナフトアミド

(1 5 7) 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アセトアミド 30

(1 5 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - メトキシ - 2 - ナフトアミド

(1 5 9) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (グアニジノオキシ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(1 6 0) (E) - 3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド

(1 6 1) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - アダマンタン - 1 - カルボキサミド 40

(1 6 2) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フェノキシアセトアミド

(1 6 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシ - 2 - ナフトアミド

(1 6 4) 4 - ブロモ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチ 50

ル) ベンズアミド

- (165) (S)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボキサミド
- (166) (E)-3-(4-クロロフェニル)-N-((3S,5S)-1-(2,
2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジ
アゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド
- (167) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(チオフェン-2-イル)アクリルアミド 10
- (168) (R)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-カルボキサミド
- (169) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリルアミド
- (170) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(2-メトキシフェニル)アクリルアミド
- (171) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-p-トリルアクリルアミド 20
- (172) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリルアミド
- (173) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(3-フルオロフェニル)アクリルアミド
- (174) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 2-メチル-3-フェニルアクリルアミド 30
- (175) N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-
グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-フ
エニルシクロプロパンカルボキサミド
- (176) 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-((3S,5S)-1-(2,
2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジ
アゼパン-5-イル)メチル)アセトアミド
- (177) (E)-3-(3-クロロフェニル)-N-((3S,5S)-1-(2,
2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジ
アゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド 40
- (178) N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-
グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド
- (179) N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-
グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-5-フ
エニルフラン-2-カルボキサミド
- (180) (E)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
- (3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)
- 3-(3-メトキシフェニル)アクリルアミド
- (181) 6-ブロモ-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)) 50

- 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

【 0 2 2 9 】

(1 8 2) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - フェネチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(1 8 3) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェネチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(1 8 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(1 8 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボキサミド

(1 8 6) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

(1 8 7) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) アクリルアミド

(1 8 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド

(1 8 9) (E) - 3 - (2 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド

(1 9 0) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド

(1 9 1) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - m - トリルアクリルアミド

(1 9 2) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリルアミド

(1 9 3) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) アクリルアミド

(1 9 4) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) アクリルアミド

(1 9 5) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - o - トリルアクリルアミド

(1 9 6) (Z) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - フルオロ - 3 - フェニルアクリルアミド

(1 9 7) N - ((1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(1 9 8) N - ((1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (199) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3
 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
 - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド
 (200) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3
 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
 - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アクリルアミド
 (201) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルプロピル) - 3 - (3
 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 -
 ナフトアミド
 (202) N - (((3S, 5S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グア
 ニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフト
 アミド
 (203) N - (((3S, 5S) - 1 - (1 - アダマンチルメチル) - 3 - (3 - グ
 アニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフ
 トアミド
 (204) N - (((3S, 5S) - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジフェニルプロパン - 2
 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イ
 ル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (205) N - (((3S, 5S) - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジフェニルプロパン - 2
 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イ
 ル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (206) N - (((3S, 5S) - 1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - グアニジノプロ
 ピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (207) N - (((3S, 5S) - 1 - ((R) - 1 - フルオロ - 1 , 1 - ジフェニ
 ルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジア
 ゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (208) (E) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - (((3S, 5S) -
 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1
 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (209) (E) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - (((3S, 5
 S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキ
 ソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (210) (E) - 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2
 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジ
 アゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (211) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3
 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
 - 3 - (4 - エトキシフェニル) アクリルアミド
 (212) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジ
 フェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ブロモ
 - 2 - ナフトアミド
 (213) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジ
 フェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミ
 ド
 (214) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2
 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3
 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド
 (215) N - (((3S, 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 -
 グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 1 , 4
 10
 20
 30
 40
 50

- ジメトキシ - 2 - ナフトアミド

【 0 2 3 0 】

(2 1 6) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 , 3 - ジメチルグアニジノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 1 7) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアミド

(2 1 8) 6 - アミノ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 1 9) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - p - トリルアクリルアミド

(2 2 0) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド

(2 2 1) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド

(2 2 2) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - エチルヘキサンアミド

(2 2 3) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド

(2 2 4) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド

(2 2 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - エチルヘキサンアミド

(2 2 6) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (シクロヘキシリニアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 2 7) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 2 8) N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 2 9) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 3 0) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(2 3 1) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (シクロヘキシリニアミノ) プロピル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド

10

20

30

40

50

(232) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(4-(イソプロピルアミノ)ブチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(233) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリルアミド
(234) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-シアノフェニル)アクリルアミド
(235) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(ナフタレン-2-イル)アクリルアミド
(236) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド
(237) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-5-(4-クロロフェニル)フラン-2-カルボキサミド
(238) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド
(239) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド
(240) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-5-(4-クロロフェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド
(241) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-5-(フラン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド
(242) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミド
(243) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド
(244) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
(245) N-(((3S,5S)-1-(2-シクロヘキシリエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(246) N-(((3S,5S)-1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(247) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ビス(4-メトキシフェニル)エチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(248) N-(((3S,5S)-3-(3-(ベンジルアミノ)プロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)

- 2 - ナフトアミド

【0231】

(249) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - (シクロペンチルアミノ) プロピル)

- 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(250) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - (シクロブチルアミノ) プロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(251) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - (ジシクロブチルアミノ) プロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(252) N - (((3S, 5S) - 1 - ベンジル - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(253) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ビス(4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(254) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(255) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) アクリルアミド

(256) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(257) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアクリルアミド

(258) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド

(259) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

(260) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - プロモフェニル) アクリルアミド

(261) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド

(262) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド

(263) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(264) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(265) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロピル) - 10

20

30

40

50

- 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (266) N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (267) N - (((3S , 5S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 1 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (268) N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 2 - アセトアミド - 2 - フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (269) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) シンナムアミド
 (270) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド
 (271) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (272) N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 2 - (シクロブタンカルボキサミド) - 2 - フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (273) N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 2 - (シクロヘキサンカルボキサミド) - 2 - フェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (274) N - (((3S , 5S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (275) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド
 (276) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) アクリルアミド
 (277) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - p - トリルアクリルアミド
 (278) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (279) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (280) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
 (281) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジメチルベンズアミド

(282) N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)シンナムアミド
(283) (E)-N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド
(284) 3,4-ジクロロ-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
(285) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3,4-ジメチルベンズアミド
(286) N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)シンナムアミド
(287) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)アクリルアミド
(288) (E)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-p-トリルアクリルアミド
(289) N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジメチルベンジル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(290) N-(((3S,5S)-1-((S)-2-ベンズアミド-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(291) N-(((3S,5S)-1-((R)-2-ベンズアミド-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(292) N-(((3S,5S)-3-(3-グアニジノプロピル)-1-(2-メトキシ-2-フェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(293) N-(((3S,5S)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1-(2-フェニル-2-プロポキシエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(294) N-(((3S,5S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(295) N-(((3S,5S)-1-(2-(アリルオキシ)-2-フェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(296) N-(((3S,5S)-3-ブチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
(297) (E)-N-(((3S,5S)-3-ブチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド
(298) (E)-N-(((3S,5S)-3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド
(299) N-(((3S,5S)-3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-1-

(2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
 - 2 - ナフトアミド
 (3 0 0) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アセトアミドプロピル) - 1
 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル
) - 3 - p - トリルアクリルアミド
 (3 0 1) N - (3 - ((2 S , 7 S) - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オ
 キソ - 7 - (((E) - 3 - p - トリルアクリルアミド) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン
 - 2 - イル) プロピル) シクロヘキサンカルボキサミド
 (3 0 2) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ -
 1 - (2 - フェノキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル 10
) - 2 - ナフトアミド
 (3 0 3) エチル 3 - ((3 S , 5 S) - 5 - ((2 - ナフトアミド) メチル) - 3 -
 (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 - フェ
 ニルプロパノエート
 (3 0 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 3 - (3 - グアニジ
 ノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミ
 ド
 (3 0 5) N - (((3 S , 5 S) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチ
 ル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 メチル) - 2 - ナフトアミド 20
 (3 0 6) N - (2 - ((2 S , 7 S) - 7 - (((E) - 3 - (4 - クロロフェニル
) アクリルアミド) メチル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1 , 4
 - ジアゼパン - 2 - イル) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド
 (3 0 7) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2
 - (2 - シクロヘキシルアセトアミド) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) -
 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (3 0 8) N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オ
 キソ - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミ
 ド
 (3 0 9) 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニ
 ルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 エチル) ベンズアミド 30
 (3 1 0) N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オ
 キソ - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) - 2 - ナフ
 トアミド
 (3 1 1) N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オ
 キソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 エチル) ベンズアミド
 (3 1 2) 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニ
 ルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジア
 ゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド 40
 (3 1 3) N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オ
 キソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
 エチル) - 2 - ナフトアミド
 (3 1 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 2
 - フェニルプロピル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼ
 パン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (3 1 5) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - (2 , 2 -
 ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフ
 トアミド 50

- (316) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (317) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (318) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド 10
- (319) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - フェネチル - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (320) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - フェネチル - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
- (321) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (322) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド 20
- (323) N - (((3S, 5S) - 3 - ベンジル - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (324) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - ベンジル - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド
- (325) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド
- (326) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド 30
- (327) N - (((3S, 5S) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (328) N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (329) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 40
- (330) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (331) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (332) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2, 6 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

- (3 3 3) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 3 4) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 3 5) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 3 6) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 10
- (3 3 7) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 3 8) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 3 9) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 20
- (3 4 0) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 4 1) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 4 2) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((1 - フェニルシクロヘキシル) メチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 4 3) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド 30
- (3 4 4) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (3 4 5) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
- (3 4 6) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
- (3 4 7) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド 40
- (3 4 8) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
- (3 4 9) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
- (3 5 0) N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 50

- ナフトアミド

(3 5 1) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - クロロ - 3 - フルオロベンズアミド

(3 5 2) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - クロロ - 3 - メチルベンズアミド

(3 5 3) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド

(3 5 4) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - クロロ - 4 - メチルベンズアミド

(3 5 5) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド

(3 5 6) N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) - 2 - ナフトアミド

(3 5 7) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 5 8) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 5 9) N - (((3 S , 5 S) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 6 0) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - オキソ - 2 - フェニル - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 6 1) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - オキソ - 2 - フェニル - 3 - (フェニルアミノ) プロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 6 2) 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド

(3 6 3) 3 , 4 - ジクロロ - N - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 - (2 - (ジイソプロピルアミノ) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) エチル) ベンズアミド

(3 6 4) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド

(3 6 5) N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

(3 6 6) (E) - N - (((3 S , 5 S) - 3 - (アミノメチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド

(3 6 7) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド

10

20

30

40

50

【0234】

- (368) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - ((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (369) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド
 (370) (E) - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド 10
 (371) 3, 4 - ジクロロ - N - ((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (372) N - ((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (373) N - ((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルプロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (374) N - ((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルプロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 20
 (375) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (376) N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド
 (377) N - ((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (3, 5 - ジエチニルベンジル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 30
 (378) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (379) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (380) 3, 4 - ジクロロ - N - ((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド 40
 (381) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - ((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (382) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - ((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (383) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
 (384) N - ((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ 50

- 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (385) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (386) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド
 (387) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド 10
 (388) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - ブロモ - 2 - ナフトアミド
 (389) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド
 (390) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 20
 (391) 6 - ブロモ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - エチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (392) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
 (393) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (394) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド 30
 (395) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (396) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - フルオロ - 2 - ナフトアミド
 (397) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド 40
 (398) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (399) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (400) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド 50

【0235】

- (401) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - ((2, 6 -ジメチルシクロヘキシル)メチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (402) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (403) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - ((3, 5 - ジメチルシクロヘキシル)メチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド 10
- (404) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - ((3, 5 - ジメチルシクロヘキシル)メチル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (405) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (406) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (407) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 20
- (408) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - ((1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル)アクリルアミド
- (409) 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)プロパンアミド
- (410) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (4 - クロロフェニル)プロパンアミド 30
- (411) N - (((2S, 7S) - 7 - (((E) - 3 - (4 - クロロフェニル)アクリルアミド)メチル) - 4 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 2 - イル)メチル)ピコリンアミド
- (412) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (ペリジン - 2 - イルメチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)アクリルアミド
- (413) N - (((3S, 5S) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 40
- (414) N - (((3S, 5S) - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - フェニルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (415) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル)アクリルアミド
- (416) (E) - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル)アクリルアミド
- (417) (E) - 3 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 50

- (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (428) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) アクリルアミド
 (429) (E) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (430) (E) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリルアミド
 (431) (E) - N - (((2S , 7S) - 7 - (((E) - 3 - (4 - クロロフェニル) アクリルアミド) メチル) - 4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル) メチル) シクロヘキサンカルボキサミド
 (432) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (433) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 , 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (434) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (435) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (436) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (437) (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (438) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (439) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (440) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (441) ベンジル ((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチルカルバメート
 (442) (E) - 3 - (4 - プロモフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミド
 (443) 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【0236】

- (434) (E)-3-(4-クロロフェニル)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド
 (435) (E)-3-(4-クロロフェニル)-N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド
 (436) 6-クロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド 10
 (437) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
 (438) 6-クロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
 (439) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
 (440) 6-クロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド 20
 (441) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
 (442) (E)-N-(2-(3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)アクリルアミド
 (443) (E)-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-(3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)プロパン-2-イル)アクリルアミド 30
 (444) N-((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-((R)-2-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
 (445) N-((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
 (446) N-((3S,5S)-1-((R)-2-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド 40
 (447) N-((3S,5S)-1-((S)-2-(4-クロロフェニル)プロピル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド
 (448) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-3-(2-(メチル(フェニル)アミノ)エチル)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
 (449) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)ベンズアミド
 (450) 3,4-ジクロロ-N-((3S,5S)-3-(2-モルホリノエチル) 50

) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル
) メチル) ベンズアミド
(451) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (フ
エニルアミノ) エチル) - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン -
5 - イル) メチル) ベンズアミド
(452) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (ベンジルアミノ) エチル) - 2 - オ
キソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル)
- 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
(453) (5S , 9aS) - 5 - (2 - アミノベンジル) - 2 - ((E) - 3 - (4
- クロロフェニル) アクリロイル) - 7 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) ヘキサヒドロ -
1H - イミダゾ [1 , 5 - d] [1 , 4] ジアゼピン - 6 (5H) - オン
(454) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (tert - ブチルアミノ) エチル)
- 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
(455) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (4 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 ,
4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
(456) N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルペンチ
ル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
メチル) - 2 - ナフトアミド
(457) N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルペンチ
ル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)
メチル) - 2 - ナフトアミド
(458) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ
- 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチ
ル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
(459) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフ
エニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリフ
ルオロメチル) ベンズアミド
(460) N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ
- 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチ
ル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
(461) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 2 - ジフ
エニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 - (トリフ
ルオロメチル) ベンズアミド
(462) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル)
- 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 -
イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
(463) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベン
ジル) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン
- 5 - イル) メチル) ベンズアミド
(464) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ)
エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5
- イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
(465) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S)
- 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ
- 2 - ナフトアミド
(466) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノベンジル) - 1 - (2 , 2 - ジ
フェニルエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフト
アミド

【0237】

- (467) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (ベンジル(メチル)アミノ)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド
- (468) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (469) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (メチル(ベンチル)アミノ)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド 10
- (470) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (ジイソプロピルアミノ)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (471) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (472) (S) - 6 - クロロ - N - ((2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (473) (S) - 6 - クロロ - N - (3 - (1 - イソペンチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 20
- (474) N - (((3S, 5S) - 3 - ブチル - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
- (475) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - イソペンチル - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (476) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド 30
- (477) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (478) 1 - (2 - ((2S, 7S) - 7 - ((3, 4 - ジクロロベンズアミド)メチル) - 3 - オキソ - 4 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 2 - イル)エチル)ピペリジン - 4 - カルボン酸
- (479) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (アゼパン - 1 - イル)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド 40
- (480) 3, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (481) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (tert - ブチル(メチル)アミノ)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3, 4 - ジクロロベンズアミド
- (482) N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)ベンジル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (483) N - (((3S, 5S) - 3 - (3 - (ブチル(メチル)アミノ) - 3 - オ 50

キソプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (484) N - ((3S, 5S) - 3 - (3 - (シクロヘキシリアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (485) 6 - クロロ - N - ((3 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (486) (3S, 5S) - 5 - ((3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) メチル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン
 (487) 6 - クロロ - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - グアニジノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (488) 6 - クロロ - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - (3 - メチルグアニジノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (489) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
 (490) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
 (491) 3 , 4 - ジクロロ - N - ((3S, 5S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (492) 3 , 4 - ジクロロ - N - ((3S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (493) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
 (494) N - ((3R, 5R) - 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
 (495) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
 (496) 3 , 4 - ジクロロ - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (497) N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
 (498) 6 - クロロ - N - ((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (499) 6 - クロロ - N - ((3S, 5S) - 3 - (2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

10

20

30

40

50

【0238】

- (500) 6 - クロロ - N - (((3R , 5R) - 3 - (2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (501) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
- (502) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド 10
- (503) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (504) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (505) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (506) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - ヘキシル - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 20
- (507) 6 - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチルカルバモイル) - 2 - ナフト工酸
- (508) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルグアニジノ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (509) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 30
- (510) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
- (511) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
- (512) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - イソブチル - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド 40
- (513) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド
- (514) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
- (515) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 3 - メチルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
- (516) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - ((R) - 2 - エチル - 3 - メチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド 50

チルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) -
 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (517) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - ((S) - 2 - エチル - 3 - メ
 チルブタ - 3 - エニル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) -
 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (518) N - (((3S , 5S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グア
 ニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ビフェニル -
 4 - カルボキサミド
 (519) N - (((3S , 5S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グア
 ニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - (1H
 - インドール - 3 - イル) アセトアミド
 (520) N - (((3S , 5S) - 1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (3 - グア
 ニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) キノリン - 3
 - カルボキサミド
 (521) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (4 , 4 - ジフル
 オロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル
) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (522) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル
) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル
) メチル) ベンズアミド
 (523) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (3 , 3 - ジフル
 オロピペリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル
) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (524) (3S , 5S) - 5 - ((3 , 4 - ジクロロベンジルアミノ) メチル) - 1
 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1
 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン
 (525) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - シクロプロピルブ
 チル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパ
 ン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (526) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - シクロブ
 ロピルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - クロロ -
 2 - ナフトアミド
 (527) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 - シクロプロピルブチル)
 - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5
 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (528) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (2 , 5 - ジオキ
 ソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル)
 - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (529) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フ
 エニルブチル) - 3 - (3 - ウレイドプロピル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチ
 ル) - 2 - ナフトアミド
 (530) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) -
 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルアミ
 ノ) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (531) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (3 , 3 - ジメチ
 ル - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2
 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) ベンズアミド
 (532) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エチル) - 2
 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチ
 ル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド

10

20

30

40

50

【0239】

- (533) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (3 - イソプロピルウレ
イド)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパ
ン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (534) N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル
)- 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メ
チル)ビフェニル - 4 - カルボキサミド
- (535) N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル
)- 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メ
チル) - 2 - フェニルチアゾール - 4 - カルボキサミド 10
- (536) 4' - クロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 -
フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン
- 5 - イル)メチル)ビフェニル - 2 - カルボキサミド
- (537) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - (N - イソプロピルアセ
トアミド)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン
- 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (538) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - ((イソプロピルアミノ)メチ
ル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イ
ル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (539) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 3 - (グアニジノメチル) - 2 - オ
キソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)
- 2 - ナフトアミド 20
- (540) 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ
- 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル)
- 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)アセトアミド
- (541) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 4 - ジク
ロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジク
ロロベンズアミド
- (542) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベン
ジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパ
ン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド 30
- (543) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベン
ジル) - 3 - (2 - (メチルスルホニアミド)エチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパ
ン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (544) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベン
ジル) - 3 - (2 - (4 - メチルフェニルスルホニアミド)エチル) - 2 - オキソ - 1 ,
4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
- (545) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブ
タンアミド)エチル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジア
ゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド 40
- (546) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 , 4 - ジク
ロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 6 - クロロ -
2 - ナフトアミド
- (547) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 1 - (2 , 4 - ジクロロベンジル)
- 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5
- イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
- (548) N - (((3S , 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2 - オキソ - 1 - (2
- (チオフェン - 3 - イル)ブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 6
- クロロ - 2 - ナフトアミド
- (549) 6 - クロロ - N - (((3S , 5S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジ
50

ン - 1 - イル)エチル) - 1 - ((R) - 2 - (チオフェン - 3 - イル)ブチル) - 1 ,
 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (550) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 - ((S) - 2 - (チオフェン - 3 - イル)ブチル) - 1 ,
 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (551) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 6 - クロロ - 2 - ナフトアミド
 (552) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 10
 (553) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (554) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (555) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 20
 (556) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
 (557) N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)アセトアミド
 (558) 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)尿素
 (559) N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジクロロベンズアミド 30
 (560) 3 , 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (2 - エチル - 2 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
 (561) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 - (2, 3, 5 - トリクロロベンジル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (562) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 3 - (2 - (1 - メチルエチルスルホンアミド)エチル) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 40
 (563) ブチル2 - ((2S, 7S) - 7 - ((6 - クロロ - 2 - ナフトアミド)メチル) - 3 - オキソ - 4 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - イル)エチルカルバメート
 (564) (S) - 6 - クロロ - N - ((3 - (1 - イソプロピルペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - フェニルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (565) 6 - クロロ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド 50

【0240】

- (566) 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)イソキサゾール - 3 - カルボキサミド
 (567) 2, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
 (568) N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 6 - メトキシ - 2 - ナフトアミド 10
 (569) 6 - クロロ - N - (([5 - ¹₃ C, 4 - ¹₅ N] (3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) [¹₃ C] メチル) - 2 - ナフトアミド
 (570) N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 1 - メトキシ - 2 - ナフトアミド
 (571) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリルアミド
 (572) 5 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)イソキサゾール - 3 - カルボキサミド 20
 (573) 2, 4 - ジクロロ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)ベンズアミド
 (574) 5, 6 - ジクロロ - 2 - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン
 (575) (E) - N - (((3S, 5S) - 1 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリルアミド 30
 (576) 6 - メトキシ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (577) 1 - メトキシ - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (578) (E) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - N - (((3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル)アクリルアミド 40
 (579) 6 - クロロ - N - (([5, 6, 6 - ² H₃] (3S, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル) [² H₂] メチル) - 2 - ナフトアミド
 (580) 6 - クロロ - N - (((3R, 5R) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - イル)メチル) - 2 - ナフトアミド
 (581) 6 - クロロ - N - (((3S, 5R) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル)エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 50

5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (582) 6 - クロロ - N - ((3R, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フ
 ェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 4 - ジアゼパン -
 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (583) 6 - クロロ - N - ((3S, 5R) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フ
 ェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 4 - ジアゼパン -
 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (584) 6 - クロロ - N - ((3R, 5S) - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 2 - フ
 ェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5
 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド
 (585) 6 - クロロ - N - ((3R, 5R) - 2 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - フ
 ェニルブチル) - 3 - (2 - (ペリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 5
 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

【0241】

上述したように、式(I)の化合物はMC5Rのアンタゴニストであるため、MC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物を本発明の化合物に曝露することで、MC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物の活性を調節するのに使用できる。これは、MC5R活性の下方制御が望ましいアッセイでin vitroにて起こり得るが、一般に患者でのMC5R活性の下方制御に用いるほうが一層有益である。本発明の化合物によって得られる下方制御の量は化合物ごとに異なり、投与する化合物の量にも影響されることになる。一実施形態では、下方制御の量が少なくとも10%である。もうひとつの実施形態では、下方制御の量が少なくとも20%である。さらに別の実施形態では、下方制御の量が少なくとも50%である。

【0242】

したがって、本発明の方法は、MC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物の活性を調節することでその症状に対する有益な効果につながる、どのような症状の治療にも使用できる。それ自体、本発明で使用するのに適した化合物は、哺乳動物におけるMC5Rまたはそのフラグメントまたは類似物または機能的等価物の活性と直接的または間接的に関連する症状を治療、予防または制御する方法であって、MC5R調節量の本発明の化合物を哺乳動物に投与する方法で使用できる。MC5R活性と関連のあるひとつの中には、過剰な皮脂分泌およびこれと関係した症状がある。この方法の一実施形態では、当該症状が、痤瘡、脂漏症、脂漏性皮膚炎からなる群から選択される。一実施形態では、痤瘡が、尋常性痤瘡、痤瘡、集簇性痤瘡、劇症痤瘡からなる群から選択される。特定の一実施形態では、症状が尋常性痤瘡である。

【0243】

たとえば、MC5Rの下方制御は、皮脂分泌の低減につながるため、痤瘡、脂漏症、脂漏性皮膚炎など、過剰な皮脂分泌が観察される多数の症状の治療または予防に用いることが可能である。

【0244】

本発明の方法は、炎症関連の疾患など、MC5Rによって制御される生物学的プロセスが関連する多数の症状の治療、予防または制御に有用となり得る。式(I)の化合物は、ミュア・トール症候群または皮脂腺の他の癌などの癌の治療または予防に有用なこともある。

【0245】

皮脂分泌に対する影響がゆえに、式(I)の化合物には、化粧療法などの皮脂分泌の抑制が望ましい治療に用途がある場合もある。このため、当該化合物を、有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、哺乳動物による皮脂分泌を抑制する方法に用いることができる。

【0246】

式(I)の化合物は、MC5Rが存在するどのような種(最も一般には哺乳動物)の症

10

20

30

40

50

状の治療にも使用できる。M C S R が認められる種、よって当該化合物を使用できる種の例としては、ヒト、ラット、マウス、イヌ、アカゲザル、ヒツジ、ゼブラフィッシュ、キンギョ、アブラツノザメ、ニジマス、ニワトリがあげられる。特定の実施形態では、哺乳動物がヒトである。

【0247】

ヒトなどの患者に対する式(I)内の化合物の投与は、局所投与、経口または直腸など、許容されている外からの任意の投与モードあるいは、皮下、筋肉内、静脈内、皮内経路などの非経口投与によることができる。注入はボーラスであっても定速または断続点滴であっても構わない。活性化合物は一般に、治療的に効果のある用量を患者に送達できるだけの量で、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤に含まれる。

10

【0248】

式(I)の化合物を使用するにあたり、化合物を生物利用できるようにするどのような形態またはモードでも投与可能である。製剤調製の当業者であれば、選択する化合物の特定の特徴、治療対象となる症状、治療対象となる症状の段階、その他の関連する状況に応じて、適切な投与形態および投与モードを容易に選択可能である。さらに情報を得たい場合、本発明者らは読者に Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995) を紹介しておく。

【0249】

式(I)の化合物は、単独または薬学的に許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせて医薬組成物の形で投与可能である。式(I)の化合物は、それ自体が有効であるが、一般にその薬学的に許容される塩の形で処方および投与される。一般に、このような形のほうが安定し、容易に結晶化でき、可溶性も高くなるからである。

20

【0250】

しかしながら、この化合物は一般に、所望の投与モードに応じて処方される医薬組成物の形で用いられる。この組成物は、当該技術分野において周知の方法で調製される。

【0251】

式(I)の化合物は一般に、キャリアと組み合わせて、治療対象となる特定の患者や特定の投与モードに適した剤形が製造される。たとえば、ヒトへの経口投与を想定した製剤は、約0.5mg～約5gの本発明の化合物を、組成物全体の約5～約99.95パーセントの範囲で可変の都合のよい適量のキャリア材料と配合して含有すればよい。代表的な剤形は通常、本発明の化合物を約1mg～約500mg、一般に25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mgまたは1000mgを含有することになる。本発明の化合物は、溶液、軟膏、ローション、ゲル、クリーム、マイクロエマルションまたは経皮パッチなどの製剤にて局所送達用としても処方できる。たとえば、これらの局所用製剤には、0.005～5% (wt/wtまたはwt/vol) の本発明の化合物を含有すればよい。

30

【0252】

式(I)の化合物は、1種類以上の別の薬剤と組み合わせて使用または投与できるものである。本発明の化合物は、他の抗痘瘡治療薬などの1種類以上の他の薬学的に活性な化合物と併用できる。一実施形態では、他の薬学的に活性な作用剤は、抗生物質、レチノイド、抗アンドロゲン、ステロイドからなる群から選択される。式(I)の化合物との併用で、これと同時または逐次組み合わせて投与できる他の薬学的に活性な化合物の例としては、非限定的な例として、経口レチノイド(イソトレチノインなど)などの他の抗痘瘡薬、局所用レチノイド(イソトレチノイン、アダパレン、タザロテンなど)、経口または局所用抗生物質(クリンダマイシン、エリスロマイシン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、過酸化ベンゾイルなど)、ホルモン治療薬(ドロスピレノン、ノルゲスチメート・エチニルエストラジオール、酢酸シプロテロンなど)があげられる。上述したように、これらの成分は、同一製剤または別々の製剤で投与可能である。別々の製剤で投与する場合、本発明の化合物を、他の薬剤と連続または同時に投与すればよい。

40

50

【0253】

非経口注入用として本発明で使用するのに適した医薬組成物は、薬学的に許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルションならびに、使用直前に注射可能な滅菌溶液または分散液に入れて再構成される滅菌粉末を含む。好適な水性および非水性のキャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルがあげられる。たとえば、レシチンなどのコーティング材料使用する、分散液の場合は所望の粒度を維持する、界面活性剤を使用することで、適切な流動性を維持することが可能である。

10

【0254】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤などのアジュバントを含有してもよい。パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などのさまざまな抗菌剤および抗真菌剤を取り込むことで、微生物による作用を予防できる。また、糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むと望ましいことがある。モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる作用剤を含めると、注射可能な薬学的形態の吸収が長くなることがある。

【0255】

必要があれば、なおかつ一層効果的に分布させるために、ポリマーマトリックス、リボソーム、ミクロスフェアなどの徐放または標的送達系に化合物を取り入れることが可能である。

20

【0256】

注射可能な製剤については、たとえば、細菌捕獲フィルタでの濾過または使用直前に滅菌水または他の注射可能な滅菌媒質への溶解または分散が可能な滅菌固体組成物の形としての滅菌剤の取り込みによって、滅菌可能である。

【0257】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、顆粒があげられる。このような固体剤形では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の薬学的に許容される不活性賦形剤またはキャリアおよび／またはa)スターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸などのフィラーまたは增量剤、b)たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アカシアなどのバインダ、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ポテトスターイチまたはタピオカスターイチ、アルギン酸、特定のシリケート、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)たとえば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤ならびに、これらの混合物と混合する。カプセル、錠剤、ピルの場合、剤形に緩衝剤を含むようにしてもよい。

30

【0258】

ラクトースまたは乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、同様のタイプの固体組成物を軟質および硬質ゼラチンカプセルのフィラーとして用いるようにしてもよい

【0259】

錠剤、糖衣錠、カプセル、ピル、顆粒の固体剤形は、薬剤処方分野において周知の腸溶コーティングや他のコーティングなど、コーティングおよびシェルを用いて調製することも可能である。この場合、任意に乳白剤を含有してもよく、腸管の特定の部分で、任意に遅延的に活性成分を単独または優先的に放出する組成のものでも構わない。使用可能な包埋用組成物（embedding composition）の例としては、ポリマー物

40

50

質やワックスがあげられる。

【0260】

必要があれば、なおかつ一層効果的に分布させるために、ポリマーマトリックス、リボソーム、ミクロスフェアなどの徐放または標的送達系に化合物を取り入れることが可能である。

【0261】

活性化合物を、適当な場合、上述した賦形剤の1種類以上を用いてマイクカプセルの形にすることも可能である。

【0262】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル剤があげられる。活性化合物に加えて、液体剤形には、たとえば水または他の溶媒、可溶化剤などの当該技術分野において一般に用いられている不活性希釈剤、さらにはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステルなどの乳化剤ならびに、これらの混合物を含有してもよい。10

【0263】

不活性希釈剤以外に、経口組成物には、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、香料などのアジュバントを含むことも可能である。20

【0264】

活性化合物に加えて、懸濁液は、たとえば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガント、これらの混合物などの懸濁化剤を含むものであってもよい。

【0265】

直腸投与または経腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、室温では固体であるが体温で液体になるため、直腸または腔腔で溶けて活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤またはキャリアあるいは坐剤用ワックスと混合して調製可能な坐剤である。30

【0266】

局所投与用では、活性剤が、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルの形であってもよい。あるいは、リボソーム、ナノソーム、リボソームまたはニュートリディフューザビヒクルによって組成物を送達してもよい。あるいは、製剤が、活性成分と任意に1種類以上のキャリアまたは希釈剤とを含浸させた絆創膏などの経皮パッチまたは包帯材を含むものであってもよい。経皮的送達系の形で投与するのであれば、投与量分の投与は、もちろん投与計画全体にわたって断続的ではなく連続している。局所投与用の製剤を製造するための方法は、当該技術分野において周知である。40

【0267】

局所投与に用いられる組成物は一般に、毒物学的および薬学的に許容されるどのようなビヒクルであってもよい、薬学的に許容されるキャリアを含有する。本発明の組成物で使用可能な薬学的に許容される一般的なキャリアとしては、水、エタノール、アセトン、イソプロピルアルコール、ステアリルアルコール、フレオン、ポリビニルピロリドン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、香料、ゲル生成材料、鉱油、ステアリン酸、鯨ロウ、ソルビタン、モノオレイン酸塩、ポリソルベート、「Tweens」、ソルビトール、メチルセルロース、ワセリン、鉱油（ワセリン油）（どのような石油ベースの生成物でもよい）；ピーナツオイル、小麦胚芽油、亜麻仁油、ホホバ油、杏仁油、ウォールナッツオイル、バーム油、ピスタチオオイル、ゴマ油、菜種油、杜松油、トウモロコシ

1020304050

胚芽油、桃仁油、芥子油、松油、ヒマシ油、大豆油 (soy oil) 、紅花油、ココナッツオイル、ヘーゼルナッツオイル、グレープシードオイル、アボカドオイル、大豆油 (soy oil) 、スイートアーモンドオイル、カロフィラムオイル、ヒマシ油、オリーブ油、ヒマワリ油などの変性植物油または未変性植物油あるいは、鯨油、アザラシ油、ニシン油、オヒヨウ肝油、タラ肝油、タラの脂、マグロの脂、亀脂、馬蹄油、ヒツジの足の油、ミンク油、カワウソ油、マーモットオイルなどの動物油；ジメチルポリシロキサンなどのシリコンオイルなどの合成油；室温で固体のミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸のイソプロピルエステルなどの脂肪酸のアルキルおよびアルケニルエステルならびに脂肪エステル；ラノリンワックス、キャンデリラワックス、鯨口ウ、カカオバター、カリテバター、シリコンワックス、室温で固体の水素化油、スクログリセリド、オレイン酸エステル、ミリスチン酸エステル、リノール酸エステル、ステアリン酸エステル、パラフイン、蜜蠟、カルナウバロウ、オゾケライト、キャンデリラワックス、微結晶ワックスなどのワックス；ラウリルアルコール、セチルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリルアルコール、パルミチルアルコール、オレイルアルコールなどの脂肪アルコール；ボリオキシエチル化脂肪アルコール；ワックスエステル、ラノリンおよびその誘導体、ペルヒドロスクアレンおよび飽和エステル、パルミチン酸エチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸デシルなどのミリスチン酸アルキル、ステアリン酸ヘキシル、トリグリセリドエステル、オクタン酸およびデカン酸のトリグリセリド、リシノール酸セチル、オクタン酸ステアリル (Purcellin oil) 、脂肪酸、多価アルコール、ポリエーテル誘導体、脂肪酸モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、アルキルエトキシエーテルサルフェート、アルキル硫酸アンモニウム、脂肪酸石鹼、水素化ポリイソブテン、ワックスと油の混合物があげられる。
10

【0268】

局所投与用の組成物は、多数の形態で処方できる。しかしながら、この組成物は、水性または油性の溶液または分散液またはエマルションまたはゲルまたはクリームの形を取る場合が多い。エマルションは、水中油滴型エマルションであってもよいし、油中水滴型エマルションであってもよい。

【0269】

油中水滴型または水中油滴型エマルションの油相は、たとえば、a) パラフィンまたは鉛油などの炭化水素油；b) 蜜蠟またはパラフィンワックスなどのワックス；c) ヒマワリ油、杏仁油、シアバターまたはホホバ油などの天然油；d) ジメチコン、シクロメチコンまたはセチルジメチコンなどのシリコーン油；e) パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、マレイン酸ジオクチル、オレイン酸グリセリル、イソノナン酸セトステアリルなどの脂肪酸エステル；f) セチルアルコールまたはステアリルアルコールおよびこれらの混合物（セテアリルアルコールなど）などの脂肪アルコール；g) ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールエーテル、たとえば PPG-14 ブチルエーテル；またはh) これらの混合物を含むものであってもよい。
30

【0270】

使用する乳化剤は、油中水滴型または水中油滴型エマルションで用いられる当該技術分野において周知のどのような乳化剤であってもよい。化粧的に許容可能な周知の乳化剤としては、a) たとえば商品名 Arlacet 83 (ICI) で市販されているソルビタンセスキオレイン酸エステルまたはポリグリセリル-2-セスキオレイン酸エステルなどのセスキオレイン酸エステル；b) たとえば商品名 Arlacet 989 (ICI) で市販されている水添ヒマシ油のポリエトキシル化エステルなど、天然油の誘導体のエトキシル化エステル；c) たとえば商品名 ABIL WS08 (Th. Goldschmidt AG) で市販されているシリコーンポリオールなどのシリコーン乳化剤；d) 商品名 Dehydag (Henkel) で市販されている脂肪酸石鹼（ステアリン酸カリウムなど）や脂肪酸硫酸エステル（硫酸ナトリウムセトステアリルなど）などのアニオン系乳化剤；e) エトキシル化脂肪アルコール、たとえば商品名 Briz (ICI) で市販され
40
50

ている乳化剤； f) ソルビタンエステル、たとえば商品名 Span (I C I) で市販されている乳化剤； g) エトキシリ化ソルビタンエステル、たとえば商品名 Tween (I C I) で市販されている乳化剤； h) エトキシリ化ステアリン酸エステルなどのエトキシリ化脂肪酸エステル、たとえば商品名 Myrij (I C I) で市販されている乳化剤； i) エトキシリ化モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、たとえば商品名 Labra fil (Alfa Chem.) で市販されている乳化剤； j) 非イオン系自己乳化型ワックス、たとえば商品名 Polawax (Croda) で市販されているワックス； k) エトキシリ化脂肪酸、たとえば、商品名 Tefose (Alfa Chem.) で市販されている乳化剤； l) 名称 Tegocare 450 (Degussa Goldschmidt) で市販されているポリグリセロール - 3 メチルグルコースジステアリン酸エステルなどのメチルグルコースエステル；または m) これらの混合物があげられる。

【 0 2 7 1 】

局所投与用のゲルは水性であっても非水性であってもよい。水性のゲルが好ましい。ゲルは、ゲルに十分な粘度を持たせるための増粘剤またはゲル化剤を含む。液体キャリアの性質と必要な粘度に基づいて、多岐にわたる増粘剤を使用できるが、これらについては本明細書にて後述する。特に適した濃厚剤に、アクリロイルジメチルタウリン酸（またはその塩）のコポリマー、好ましくはそのモノマーと他のビニルモノマーとのコポリマーがある。たとえば、増粘剤は、アクリロイルジメチルタウリン酸の塩と他のビニルモノマーとのコポリマーである。塩は、I族アルカリ金属の塩であってもよいが、一層好ましくはアンモニウム塩である。適したコポリマー増粘剤の例として、i) アンモニウムアクリロイルジメチルタウリン酸塩 I ビニルピロリドンコポリマー、すなわち、アンモニウムアクリロイルジメチルタウリン酸塩とビニルピロリドン (1 - ビニル - 2 - ピロリドン) とのコポリマーがあげられる。

【 0 2 7 2 】

組成物は、皮膚の正常な機能を助ける上で効果的であり得る、当該技術分野において周知の他のスキンケア活性剤をさらに含むものであってもよい。好ましい組成物の群には、皮脂の生成を制御する加水分解乳タンパク質を含む。

【 0 2 7 3 】

組成物は、皮膚軟化剤、保湿剤、エマルション安定化塩、保存剤、キレート化剤または捕捉剤（封鎖剤）、研磨剤、酸化防止剤、安定剤、pH調整剤、界面活性剤、濃厚剤、希釈剤、香料、着色剤など、当業者であれば周知であろう他の成分をさらに含むものであってもよい。

【 0 2 7 4 】

局所用製剤は、望ましくは皮膚または他の羅患部位を介した活性成分の吸収または浸透を促す化合物を含むとよい。このような皮膚浸透促進剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関連の類似物があげられる。

【 0 2 7 5 】

投与される化合物の量は、好ましくは症状を治療および抑制または軽減するものである。治療有効量については、診断医が従来の技術を使用して類似の状況で得られる結果を観察することで容易に判断可能である。治療有効量を求めるにあたり、動物の種、その大きさ、年齢、全身の健康状態、性別、食事、該当する具体的な症状、症状の重症度、治療に対する患者の応答、投与する特定の化合物、投与モード、投与する調製物のバイオアベイラビリティ、選択した投与計画、他の薬物の使用、他の関連する状況を含むがこれに限定されるものではない、多数の要因が考慮対象となる。

【 0 2 7 6 】

好ましい投与量は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01～300mgの範囲となろう。一層好ましい投与量は、1日につき体重1キログラムあたり0.1～100mgの範囲、一層好ましくは1日につき体重1キログラムあたり0.2～80mg、なお一層好ましくは1日につき体重1キログラムあたり0.2～50mgの範囲となろう。適した用量を、1日ごとに複数回のサブドーズで投与することが可能である。

10

20

30

40

50

【0277】

本発明において使用する化合物の合成

本発明において使用する化合物に対する一般的な合成経路は、スキーム1または2に概説したようにして生成される重要中間体Aを介して進行する。

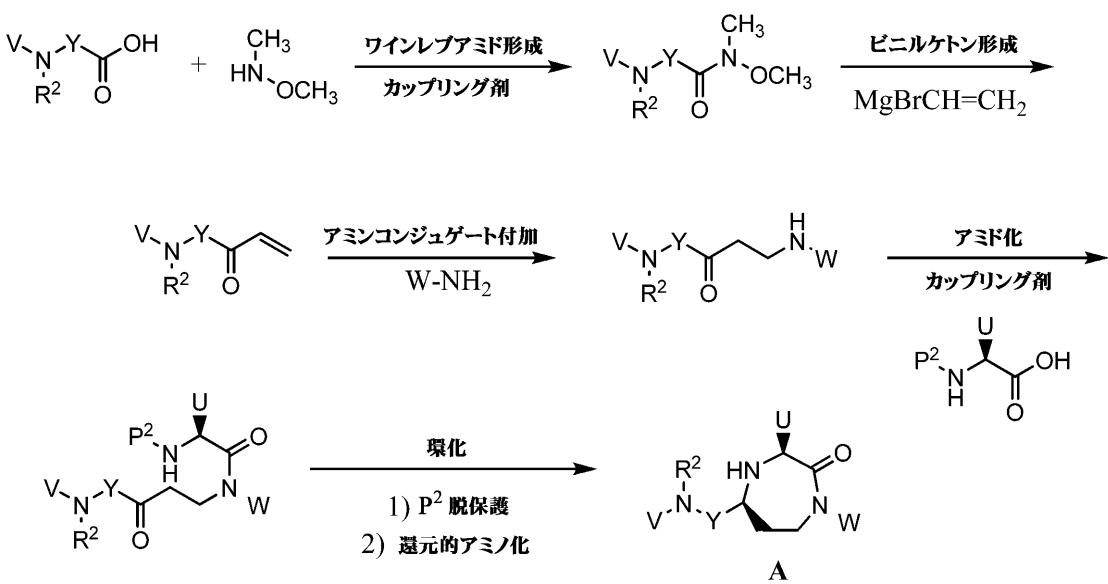
【0278】

スキーム1では、アミノ酸誘導体V-N(R²)-Y-CO₂H (V=R¹Xまたはアミン保護基P¹)を、カルボキシリル基の活性化とN-メチルメトキシアミンでのアミド化によってワインレブアミドに変換する。ビニルグリニヤール試薬を添加すると、アミノアルキルビニルケトンが生成され、これをR⁶R⁷R⁸C-(CR^{5a}R^{5b})_rNH₂アミン成分(簡略化のためにWNH₂として示す)によって共役付加する。得られる第二級アミンを、アミノ酸P²-NHCH(U)-CO₂H(式中、Uは最終R側鎖、保護した最終側鎖R-P³または最終R側鎖の形成に化学修飾が必要な前駆体)を保護した状態で、標準的なペプチドカップリング条件下でアシル化する。P²保護基を脱保護した後、H₂/Pd触媒、NaBH₄、NaBH₃CNまたはNaBH(OAc)₃などの標準的な還元条件を用いるケトンの分子内還元的アミノ化を実施して、重要中間体Aを形成する。Y=CH₂またはCH₂CH₂の場合、Aは主なジアステレオマーとして形成される。V=R¹XおよびU=Rの場合、Aが最終生成物である。

【0279】

【化49】

スキーム1：分子内還元的アミノ化による中間体Aの合成



U=Rの場合、その保護形態またはその前駆体。
V=P¹またはR¹X、およびW=R⁶R⁷R⁸C(CR^{5a}R^{5b})_rNH₂
V=R¹X、U=Rの場合、最終生成物

【0280】

スキーム2では、所望の中間体Aまでの別の経路が、同じワインレブアミド形成、ビニルグリニヤール添加、アミン共役付加から開始される。この時点で、第二級アミンをアミン保護基P⁴で保護する。次に、保護したアミノエステルH₂NCH(U)-CO₂P⁵でケトンを還元的にアミノ化し、ジアステレオマーの混合物を生成する。これが次の反応ステップで用いられる。P⁴およびP⁵保護基の脱保護によって環系を生成した後、標準的なペプチドカップリング試薬を用いてアミド結合を形成する。あるいは、P⁴保護基を除去し、P⁵保護エステルを用いる熱環化または塩基性環化によって環化を達成する。この環化によって、2種類のジアステレオマーAとBとの混合物が形成され、そこからクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィによって好ましいジアステレオマー A を分離することが可能である。

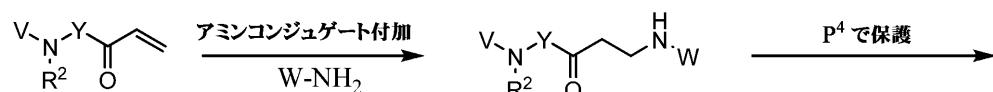
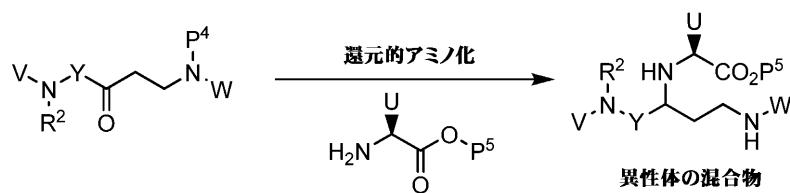
【0281】

【化50】

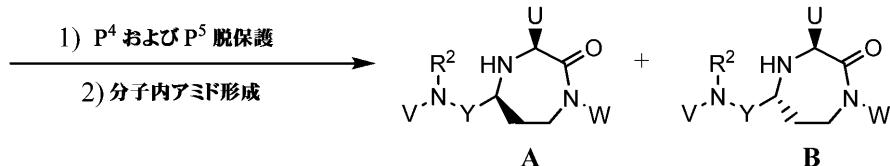
スキーム 2：分子内還元的アミノ化による中間体 A の合成



10

P⁴ で保護

20



クロマトグラフィにより所望の異性体 A を分離

U = R の場合、その保護形態またはその前駆体、

V = P¹ または R¹X、および W = R⁶R⁷R⁸C(CR^{5a}R^{5b})r-

V = R¹X、U = R の場合、最終生成物

30

【0282】

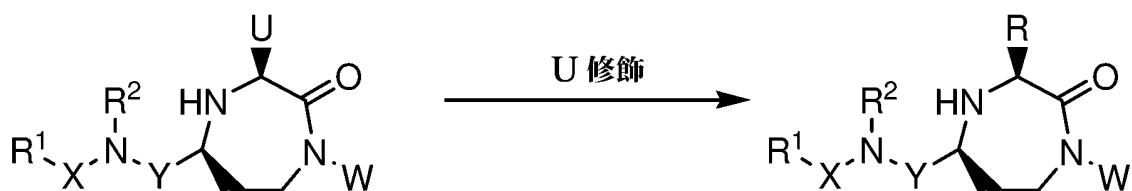
U = R および V = R¹X であれば重要中間体 A が最終生成物のこともあるが、それ以外の場合はスキーム 3、4、5 に示すようにしてこれを最終生成物に変換する。

【0283】

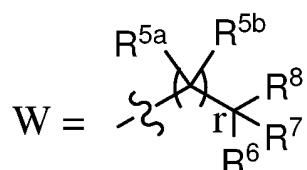
V = R¹X であるスキーム 3 では、P³ 保護基の除去または P³ 保護基の除去に続いてさらに化学修飾するなど、U 側鎖の修飾によって最終生成物を得る。

【0284】

【化51】

スキーム3: $V = R^1X$ 

10

A: $V = R^1X$ 

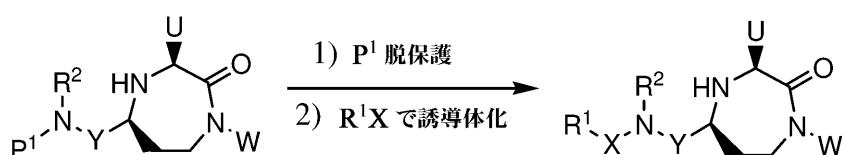
【0285】

$V = P^1$ であるスキーム4では、 P^1 保護基を除去した後、 R^1X 置換基を導入して最終生成物を得る。U=Rの場合、これによって最終生成物が生成される。あるいは、U側鎖を修飾して、スキーム3のようにして最終R基を生成する。

20

【0286】

【化52】

スキーム4: $V = P^1$ 

30

A: $V = P^1$ 

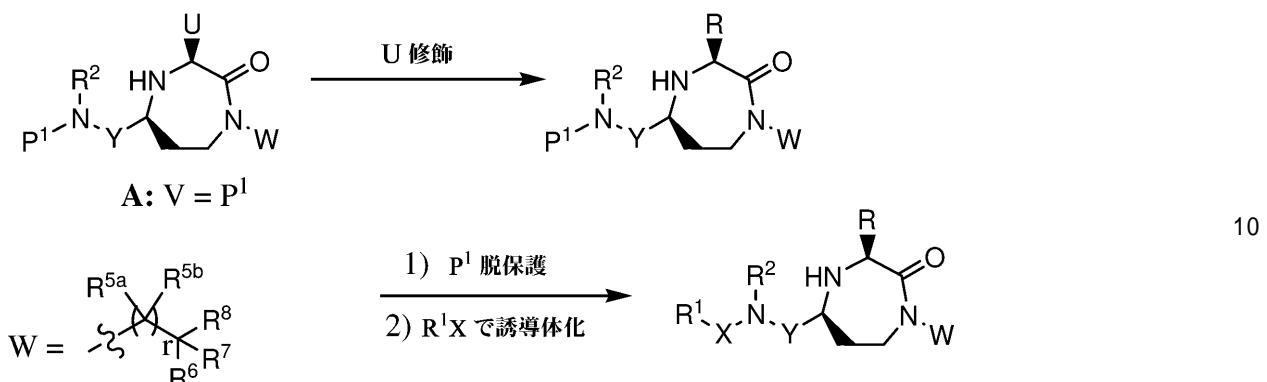
【0287】

$V = P^1$ であるスキーム5では、スキーム3のようにして最初にU側鎖を修飾して最終R基を生成することで、最終生成物を得る。その後、 P^1 保護基を除去した上で、 R^1X 置換基を導入する。

40

【0288】

【化53】

スキーム5: V = P¹

【0289】

また、必要があれば、これらの反応シーケンスの間にW置換基を修飾することも可能である。

【実施例】

【0290】

以下の実施例は、ここに開示の実施形態を例示することを意図したものであり、これに対する限定であるとはみなされない。上述したような以下に述べる反応スキームあるいは適当な変形例または改変例を使用して、後述するもの以外の化合物を調製してもよい。以下の実施例で述べる開始材料はいずれも、市販されているか当業者が容易に合成できるものである。

【0291】

機器類

HPLC分析については、Agilent 1100 Series Purification Systemにて、Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80A、50 × 2.00 mmの分析用HPLCカラムを使用して、UVによるピーク検出で実施した。標準分析では、流量1mL/分の0.05%トリフルオロ酢酸(TFA)を水に入れたもの(溶媒A)と0.05%TFAを90:10アセトニトリル:水に入れたもの(溶媒B)を採用し、5%B(初期)から95%Bの勾配で9分間とした。Applied Biosystems MDS Scie x API 2000 LC/MS/MS三連四重極型質量分析計にて質量スペクトルを得て、イオンスプレー質量分析(IMSMS)で分析した。分取スケールHPLCについては、Waters Delta Prep 3000 HPLCシステムで、UVによってピークを検出(Watersモデル486調節式吸光度検出器)し、Phenomenex Luna 10 μ C 5 100A、250 × 21.20 mm(目盛20mg)、Phenomenex Luna 15 μ C 8 (2) 100A、250 × 30.00 mm(目盛50mg)またはPhenomenex Luna 15 μ C 8 (2) 100A、250 × 50.00 mm(目盛100mg)HPLCカラムを用いて実施した。溶媒系では、0.05%TFAを水に入れたもの(溶媒A)と0.05%TFAを90:10アセトニトリル:水に入れたもの(溶媒B)を、さまざまな勾配で用いた。

【0292】

以下の実施例1~7は、スキーム1~5で説明した転換を実施するために用いることのできる一般的な合成手順を示すものである。これらの手順を用いて異なる最終製品を生成するには、反応の性質に応じて開始材料の可変基を変えるか、試薬のうちの1つの可変基を変える必要がある。手順で用いる開始材料または試薬をどのように変更して異なる最終製品を得るのかに関しては、基本手順を読んだ当業者であれば自明であろう。また、所望

10

20

30

40

50

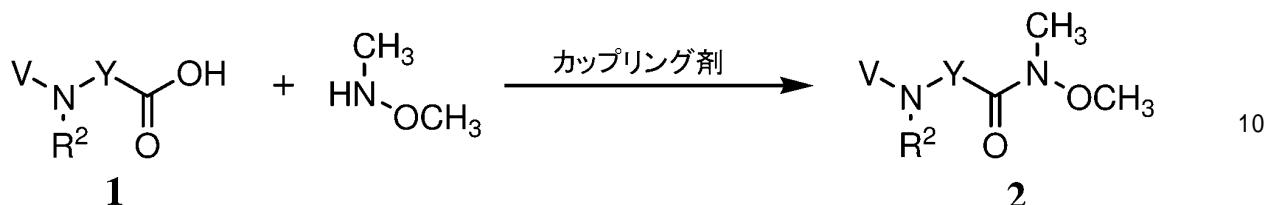
の最終製品を最も容易に合成するには、開始材料と試薬次第ではここに記載の基本手順を若干改変することが必要および/または望ましい場合もある。

【0293】

実施例1 - 基本手順 - ワインレブアミド形成

【0294】

【化54】



【0295】

BOP試薬(100mmol)とジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(100mmol)を、アミノ酸(1)(100mmol)をジクロロメタン(DCM)(100mL)に入れた攪拌溶液に加える。次に、この溶液を室温にて10分間攪拌した上で、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩(100mmol)とDIPEA(100mmol)の事前混合溶液を加え、続いて室温にて一晩攪拌した。次に、DCMを回転蒸発で除去し、残渣を酢酸エチル(EtOAc)(200mL)に取る。次に、1NのHCl(3×100mL)、H₂O(3×100mL)、飽和NaHCO₃水溶液(3×100mL)、ブライン(1×10mL)で有機層を洗浄する。続いて、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、EtOAcを除去してワインレブアミド(2)を白色の固体または油として得る。

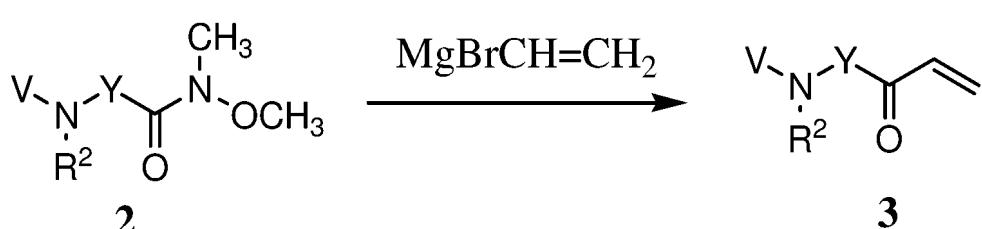
【0296】

実施例2 - 基本手順 - 式(3)の-, - 不飽和ケトンを形成するためのワインレブアミドへのビニルグリニヤール添加

【0297】

【化55】

30



【0298】

0でワインレブアミド(2)(15mmol)をDCM(10mL)に入れたものに、臭化ビニルマグネシウム(45mmol)をTHF(45mL)に入れたものを加える。反応物を2時間攪拌し、HPLCで監視する。次に、この反応物を氷と1MのHCl(200mL)の混合物に加えてクエンチする。水性混合物をDCMで抽出(3×100mL)し、有機層を組み合わせ、1MのHCl(2×200mL)とH₂O(3×100mL)で洗浄する。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、-, - 不飽和ケトン(3)の溶液を得る。この-, - 不飽和ケトン(3)を回転蒸発によって単離してもよいし、それ以上精製することなく溶液中で使用してもよい。-, - 不飽和ケトン(3)を溶液中で使用するつもりであれば、回転蒸発によって100mLまで容積を減らし、後で使用できるように保管する。

【0299】

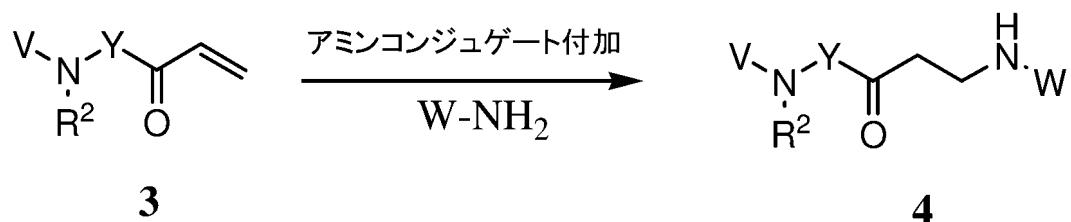
実施例3 基本手順 - 式(4)の化合物を生成するための、式(3)の-, - 不飽和ケ

50

トンに対するアミンの共役付加

【0300】

【化56】



10

【0301】

アミン $W\text{-NH}_2$ (7.4 mmol) を DCM (10 mL) に入れたものを、
不飽和ケトン (3) (5.7 mmol) を DCM (50 mL) に入れた溶液に加える。この溶液を室温にて15分間または分析によって (3) がすべて使われたことが示されるまで攪拌する。化合物 (4) の溶液を精製することなくすぐに次の反応で使用する。

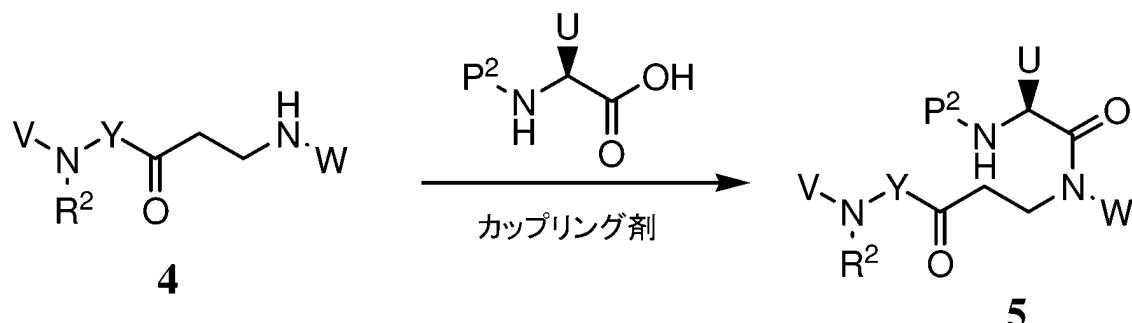
【0302】

実施例4 基本手順 - アミノケトン (4) のアシリル化

【0303】

【化57】

20



30

【0304】

アミン酸 $P^2\text{-NHCH}(U)\text{-CO}_2H$ (15 mmol) および DIC (15 mmol) を、10 mmol の共役付加アダクト 4 を含有する DCM 溶液に加える。この反応物を室温にて一晩攪拌する。DCM を回転蒸発で除去した後、石油スピリット : EtOAc を用いて残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、5 を得る。

【0305】

別の例として、DIC の代わりに HATU (15 mmol) と DIPEA (15 mmol) を使用してもよい。反応物を室温にて一晩攪拌する。DCM を回転蒸発で除去し、残渣を EtOAc (100 mL) に取る。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2×100 mL)、飽和塩化アンモニウム溶液 (2×100 mL)、ブライン (2×100 mL) で有機層を洗浄する。有機層を乾燥させ、減圧下で溶媒を除去する。石油エーテル : EtOAc を用いて残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、5 を得る。

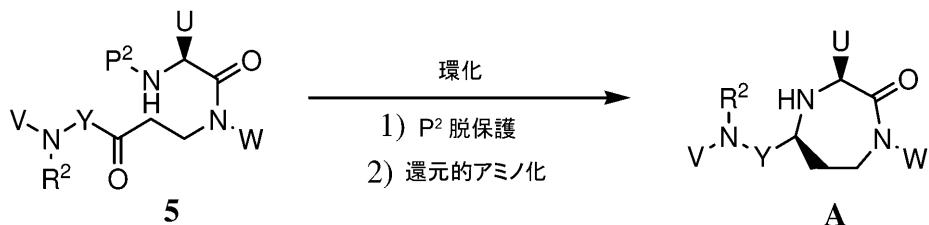
40

【0306】

実施例5 基本手順 - P^2 の脱保護と環化

【0307】

【化58】



【0308】

P^2 保護基の除去のために採用する手順は、保護基の厳密な性質に応じて違ってくる。当業者であれば自明であろうように、多数の考えられる保護基を使用でき、当業者であれば、当該技術分野において周知の手順から特定の保護基を除去するための適切な手順を容易に判断できるであろう。とはいっても、読み手を助けるために、より一般的な保護基を除去する基本手順をあげておく。

$P^2 = Fmoc$: 化合物 5 (2 mmol) を DCM (3 mL) に入れたものに、ジエチルアミン (20 mmol) を加える。反応物を室温にて1時間攪拌する。次に、DCMおよびジエチルアミンを回転蒸発で除去する。続いて、DCM (5 mL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 mmol) を加え、反応物を室温にて一晩攪拌する。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、DCMを除去して環化生成物 Aを得る。これをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製してもよいし、精製することなく使用してもよい。

$P^2 = Boc$: 化合物 5 (2 mmol) を DCM (3 mL) に入れたものに、TFA (3 mL) を加え、反応物を室温にて2時間攪拌する。次に、DCMとTFAを回転蒸発で除去する。続いて、DCM (5 mL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 mmol) を加え、反応物を室温にて一晩攪拌する。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、DCMを除去して環化生成物 Aを得る。これをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製してもよいし、精製することなく使用してもよい。

$P^2 = Cbz$: 粗 5 (1 mmol) と 5% Pd/C (200 mg) を 2-プロパノール (15 mL) に入れた混合物を室温にて水素 (30 psi) 下で24時間振盪する。次に、この混合物を Celite パッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (100% EtOAc) での精製を用いて Aを得ることができる。

【0309】

実施例 6 基本手順 - P^1 脱保護と R^1X での誘導体化

【0310】

【化59】



【0311】

P^1 保護基の除去のために採用する手順は、保護基の厳密な性質に応じて違ってくる。当業者であれば自明であろうように、多数の考えられる保護基を使用でき、当業者であれば、当該技術分野において周知の手順から特定の保護基を除去するための適切な手順を容

10

20

30

40

50

易に判断できるであろう。とはいっても、読み手を助けるために、より一般的な保護基を除去する基本手順をあげておく。

脱保護、 $P^1 = Cbz$:

環化生成物 A (1 mmol) をメタノール (5 mL) に入れたものに、触媒 Pd/C を加える。反応物を水素雰囲気下にて一晩攪拌する。反応混合物を Celite で濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、遊離アミンを得る。このアミンは、精製することなく次の反応で使用できるものである。

脱保護、 $P^1 = Boc$:

環化生成物 A (1 mmol) を DCM (1 mL) に入れたものに TFA (1 mL) を加え、反応物を室温にて2時間攪拌する。溶媒を回転蒸発で除去し、アミン TFA 塩を得る。これは、精製することなく次の反応で使用できるものである。

10

脱保護、 $P^1 = Allo$:

環化生成物 A (1 mmol) を DCM (6 mL) に入れたものに、1,3-ジメチルバルビツール酸 (0.2 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (10 mg) を加える。反応物を脱氣し、室温にて1時間攪拌する。DCMを減圧下で除去し、粗遊離アミンを得る。これは、精製することなく次の反応で使用できるものである。

$X = C(=O)$ の場合の $R^1 X$ での誘導体化 :

遊離アミン (1 mmol) を DCM (5 mL) に入れたものに、DIPPEA (1 mmol) と、BOP 試薬 (1.5 mmol) と、酸成分 $R^1 CO_2H$ (1.5 mmol) とを加える。反応物を室温にて2時間攪拌する。回転蒸発および分取 HPLC によって、精製アダクトを得る。

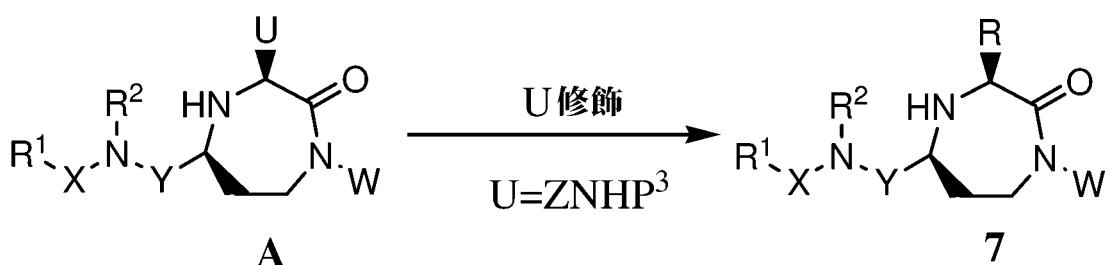
20

【0312】

実施例 7 基本手順 - P^3 脱保護とジブロミドを用いたジアルキル化による U 修飾

【0313】

【化60】



30

【0314】

脱保護と誘導体化による U の修飾のために採用する手順は、U 基の厳密な性質に応じて違ってくる。当業者であれば自明であろうように、多数の修飾が可能であり、当業者であれば、所望の R 基に変換するための適切な手順を容易に判断できるであろう。とはいっても、読み手を助けるために、以下の多数の実施例で共通して用いる一般的な修飾手順のひとつをあげておく。

40

$P^3 = Boc$:

保護アミン (1 mmol) を DCM (5 mL) に入れたものに、TFA (5 mL) を加え、反応物を室温にて2時間攪拌する。DCM (20 mL) を加え、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて粗アミンを得る。この粗アミンに、DMF (0.5 mL) と、炭酸カリウム (50 mg) と、1,5-ジブロモペンタン (5 mmol) とを加える。反応混合物を室温にて1.5時間攪拌した後、DCM (20 mL) を加え、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) と H_2O (20 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させる。残渣を分取 HPLC で精製し、ピペリジニル生成物を得る。精製後の生成物は TFA 塩として単離されるが、水性 $NaHCO_3$ での中和と有機溶媒への抽出によって容易に遊離塩基に変換され、あるいは

50

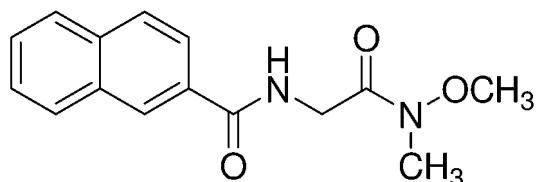
1 N の H C l での酸性化によって H C l 塩に変換される。

【 0 3 1 5 】

実施例 8 - 化合物 8 すなわち N - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - ナフトアミドの合成

【 0 3 1 6 】

【 化 6 1 】



10

8

N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-ナフトアミド

【 0 3 1 7 】

2 - ナフト工酸 (5 . 8 g、33 . 7 mm o l) と、2 - アミノ - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (G 1 y ワインレブアミド ; 実施例 4 3 のようにして B o c - G 1 y ワインレブアミド 1 5 から調製) (3 . 8 g、32 . 1 mm o l) と、D I P E A (12 . 0 mL、68 . 9 mm o l) とを D C M (7 0 mL) に入れた混合物に、B O P (14 . 9 g、33 . 7 mm o l) を室温にて一度に加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌した後、飽和 N a H C O 3 水溶液を加えた。有機層をブライン (5 × 6 0 mL) と 1 N の H C l (2 × 3 0 mL) で洗浄し、M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これをそれ以上精製することなく次の反応で使用した。

20

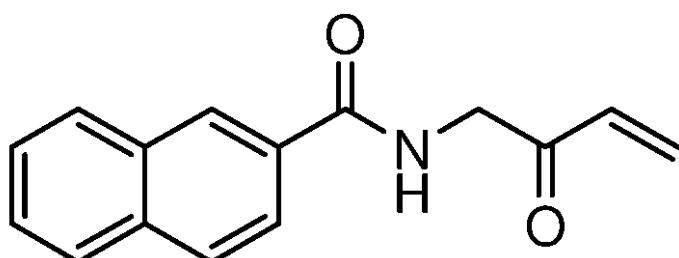
【 0 3 1 8 】

実施例 9 - 化合物 9 すなわち N - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - ナフトアミドの合成

【 0 3 1 9 】

【 化 6 2 】

30



9

40

N-(2-オキソブタ-3-エニル)-2-ナフトアミド

【 0 3 2 0 】

8 (3 . 5 g、12 . 8 5 mm o l) を乾燥 T H F (1 0 mL) に入れた溶液に、臭化ビニルマグネシウムを T H F (1 M、3 1 mL) に入れた溶液を 0 ℃ にてゆっくりと加えた。添加後、得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、1 N の冷たい H C l 溶液 (5 0 mL) に注いだ。水性層を D C M で抽出 (3 × 8 0 mL) し、混合有機層を M g S O 4

50

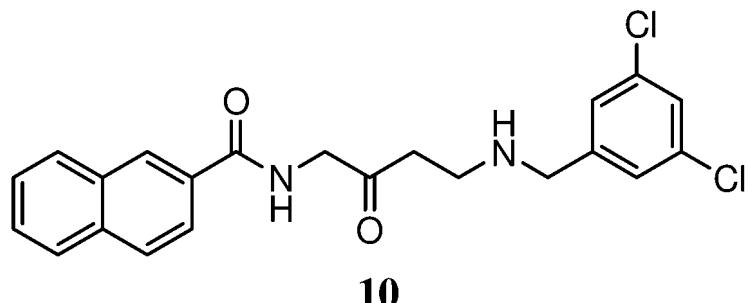
上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。MS (ESI) 240 (M + 1) ; HPLC t_R 5.46 分。

【0321】

実施例 10 - 化合物 10 すなわち N - (4 - (3,5 - ジクロロベンジルアミノ) - 2 - オキソブチル) - 2 - ナフトアミドの合成

【0322】

【化63】



N-(4-(3,5ジクロロベンジルアミノ)-2-オキソブチル)-2-ナフトアミド

【0323】

3,5 - ジクロロベンジルアミン (12 mg、0.068 mmol) を DCM (0.2 mL) に入れた溶液に、9 (13 mg、0.054 mmol) を DCM (0.5 mL) に入れた溶液を室温にて加えた。得られた混合物を 9 がすべて消費されるまで (1 時間以内) 攪拌した後、そのまま次の反応で使用した。MS (ESI) 415 (M + 1) ; HPLC t_R 6.00 分。

【0324】

実施例 11 - 化合物 11 すなわち (S) - N - (4 - (5 - (3 - Phf - グアニジノ) - 2 - (Fmoc - アミノ) - N - (3,5 - ジクロロベンジル) ペンタシアミド) - 2 - オキソブチル) - 2 - ナフトアミドの合成

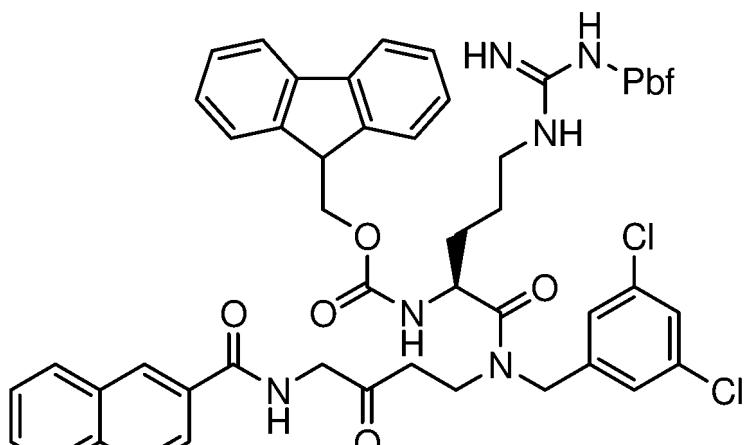
【0325】

10

20

30

【化64】

**11**

(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-グアニジノ)-2-(Fmoc-アミノ)-
N-(3,5-ジクロロベンジル)ペンタンアミド)-2-オキソブチル)-2-ナフトアミド

20

【0326】

新たに調製したアミノケトン10をDCM(2mL)に入れた溶液に、Fmoc-L-Ala(Pbf)-OH(53mg、0.082mmol)に続いてDIC(12.5μl、0.082mmol)を室温にて加えた。得られた混合物を2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。DCMに続いてEtOAcで溶出するシリカゲルのショートプラグで残渣を濾過し、所望の生成物11を白色の固体として得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI) 1045(M+1); HPLC t_R 9.99分。

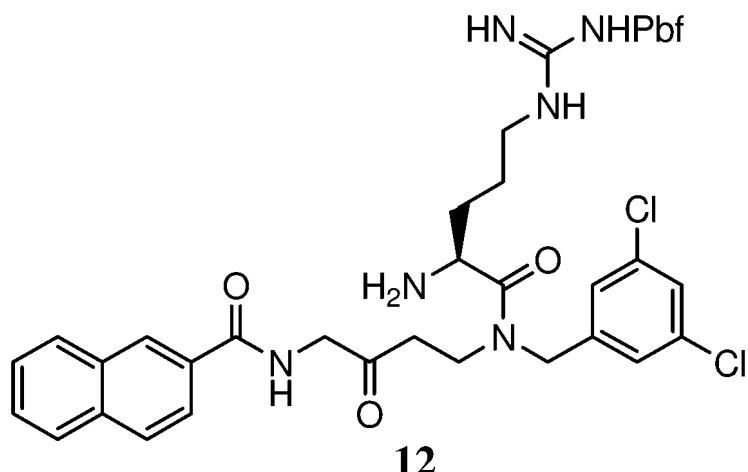
【0327】

30

実施例12-化合物12すなわち(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-グアニジノ)-2-アミノ-N-(3,5-ジクロロベンジル)ペンタンアミド)-2-オキソブチル)-2-ナフトアミドの合成

【0328】

【化65】



(S)-N-(4-(5-(3-Pbf-グアニジノ)-2-アミノ-N-(3,5-ジクロロベンジル)ペントンアミド)-2-オキソブチル)-2-ナフトアミド

【0329】

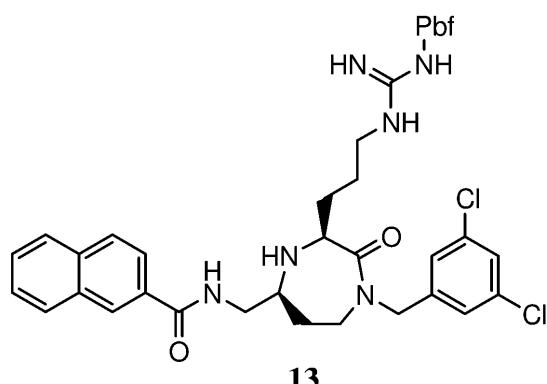
ジエチルアミン（0.5 mL）を F m o c 保護 1 1 (5 6 m g 、 0 . 0 5 4 m m o l) に室温にて加え、得られた混合物を 30 分間攪拌した。過量のジエチルアミンを減圧下で除去し、所望の遊離アミン 1 2 を得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。M S (E S I) 8 2 3 (M + 1) ; H P L C t _R 7 . 4 9 分。

【0330】

実施例 1 3 - 化合物 1 3 すなわち N - (((3 S , 5 S) - 3 - (3 - (3 - P b f - グアニジノ) プロピル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミドの合成

【0331】

【化66】



N-((3S,5S)-3-(3-(3-Pbf-グアニジノ)プロピル)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

【0332】

N a B H (O A c) ₃ (4 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を室温にて一度に加えることと、アミノケトン 1 2 (4 4 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) を D C M (2 mL) に入れたものを環化した。得られた混合物を 3 時間攪拌した後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 mL) を加えた。水性層を D C M で抽出 (3 × 3 mL) し、混合有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。D C M に続いて E t O A c 、さらに E t O A c / I P A (

40

20

30

40

50

9 : 1) で溶出するシリカゲルのショートプラグで残渣を濾過し、所望の生成物 13 を白色の固体として得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 807 (M + 1); HPLC t_R 7.75 分。

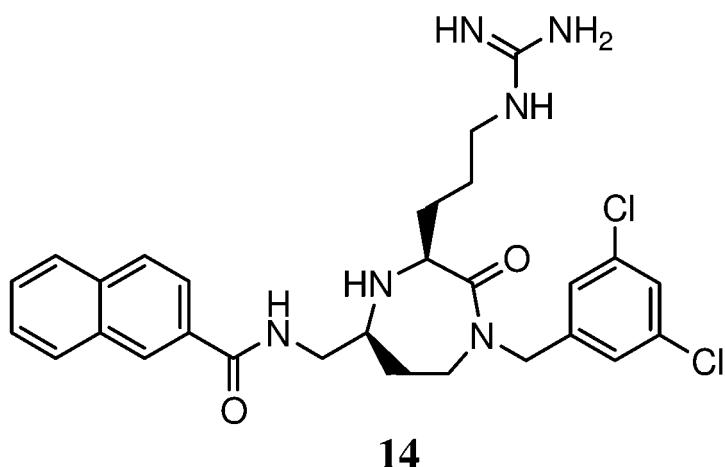
【0333】

実施例 14 - 化合物 14 すなわち N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0334】

【化 67】

10



20

N-(((3S,5S)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

【0335】

5% H₂Oを含む TFA / DCM (2 : 1) (1 mL) 溶液を室温にて 13 に加え、得られた混合物を 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取 HPLC (100% H₂O から MeCN / H₂O 9 : 1 の勾配) で精製し、14 (7.6 mg) を白色の固体 (TFA 塩) として得た。全体としての収率 (9 から) は約 18% であった。MS (ESI) 556.2 (M + 1); HPLC t_R 5.74 分。

30

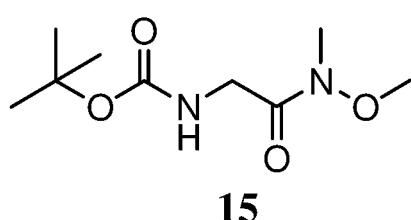
【0336】

実施例 15 - 化合物 15 すなわち tert-ブチル 2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート (Boc-Gly ウィンレブアミド) の合成

【0337】

【化 68】

40



tert-ブチル2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【0338】

50

Boc-Gly-OH (20 g, 114.1 mmol) と、Dipea (19.8 mL, 114.1 mmol) と、BOP (50.5 g, 114.1 mmol) とを DCM (20 mL) に入れた攪拌混合物に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.2 g, 114.1 mmol) と Dipea (19.8 mL, 114.1 mmol) とを DCM (20 mL) に入れた事前混合溶液を室温にて加えた。得られた混合物を 16 時間攪拌した後、1N の HCl (3 × 120 mL)、H₂O (3 × 120 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 120 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、15 を白色の固体として得た (20 g, 80%)。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

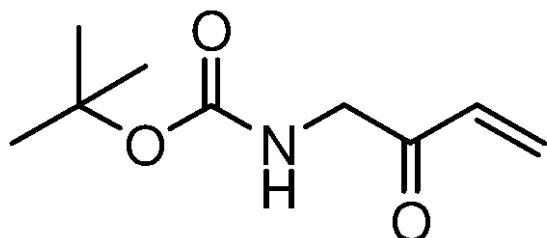
MS (ESI) 219 (M+1); HPLC t_R 4.12 分。 10

【0339】

実施例 16 - 化合物 16 すなわち tert-ブチル 2-オキソブタ-3-エニルカルバメートの合成

【0340】

【化69】



16

tert-ブチル2-オキソブタ-3-エニルカルバメート

【0341】

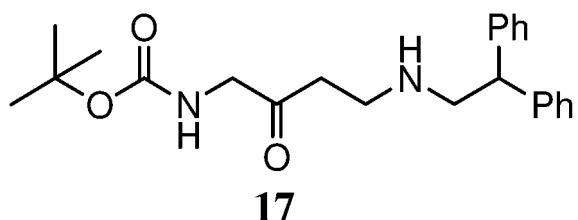
0 で、臭化ビニルマグネシウムを THF (184 mL, 1 M) に入れた溶液をワインレブアミド 15 (20 g, 91.6 mmol) に窒素下にて攪拌しながら一度に加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌したままにし、1N の HCl / 氷混合物 (400 mL) に注いだ。水性混合物を DCM で抽出 (5 × 100 mL) し、混合 DCM 抽出物を、1N の HCl (2 × 100 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、ケトン 16 (12.9 g, 76%) を淡い黄色の油として得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 186 (M+1); HPLC t_R 4.19 分。 20

【0342】

実施例 17 - 化合物 17 すなわち tert-ブチル 4-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-2-オキソブチルカルバメートの合成 40

【0343】

【化70】



tert-ブチル 4-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-2 オキソブチルカルバメート

10

【0344】

2,2-ジフェニルエチルアミン(0.33g、1.66mmol)をDCM(10mL)に入れた攪拌溶液に、-不飽和ケトン16(0.31g、1.66mmol)を室温にて加えた。攪拌を2時間継続した。17の粗反応混合物を精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI)383(M+1); HPLC t_R 5.98分。

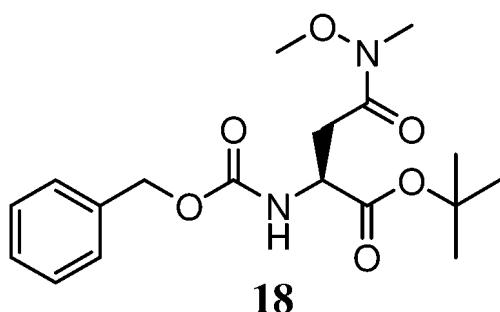
【0345】

実施例18-化合物18すなわち(S)-tert-ブチル3-メチル-4,8ジオキソ-10-フェニル-2,9-ジオキサ-3,7-ジアザデカン-6-カルボキシレートの合成

20

【0346】

【化71】



30

(S)-tert-ブチル 3-メチル-4,8ジオキソ-10-フェニル-2,9-ジオキサ-3,7-ジアザデカン-6-カルボキシレート

【0347】

Cbz-L-Asp-OtBu- DCHA塩(10.1g、20.0mmol)と、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン-HCl(5.9g、60.5mmol)と、DIP EA(12.0mL、68.9mmol)とをDCM(150mL)に入れた懸濁液に、BOP(10.6g、24.0mmol)を室温にて一度に加えた。得られた懸濁液を3時間攪拌した後、H₂O(100mL)を加えた。有機層を、1NのHCl(2×100mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×100mL)、ブライン(3×100mL)で洗浄した後、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(PETエーテル/EtOAc 1:2)による精製で、18(6.4g、87%)を無色の油として得た。MS(ESI)367(M+1); HPLC t_R 6.87分。

40

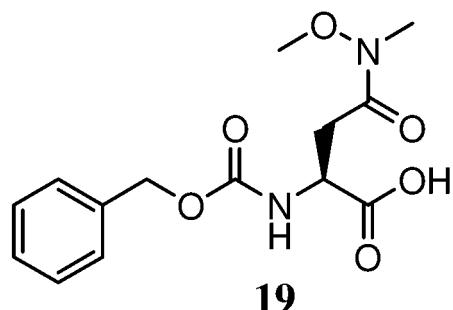
【0348】

50

実施例 19 - 化合物 19 すなわち (S)-3-メチル-4,8-ジオキソ-10-フェニル-2,9-ジオキサ-3,7-ジアザデカン-6-カルボン酸の合成

【0349】

【化72】



10

(S)-3-メチル-4,8-ジオキソ-10-
フェニル-2,9-ジオキサ-3,7-ジアザデカン-6-カルボン酸

【0350】

化合物 18 (300 mg、0.82 mmol) を TFA / DCM (1 : 1) 溶液 (2 mL) に溶解させ、得られた混合物を室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DCM (10 mL) に再溶解させた。この溶液を 1 N の HCl で洗浄 (1 × 10 mL) し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 19 (235 mg、92%) を得た。これをそれ以上精製することなく次の反応で使用した。MS (ESI) 311 (M + 1) ; HPLC t_R 4.96 分。

20

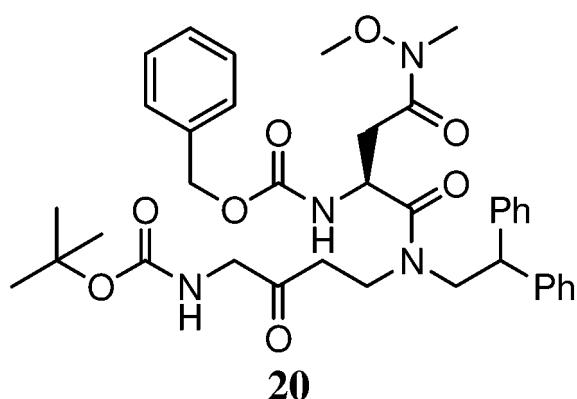
【0351】

実施例 20 - 化合物 20 すなわち (S)-ベンジル 8-(2,2-ジフェニルエチル)-3,16,16-トリメチル-4,7,11,14-テトラオキソ-2,15-ジオキサ-3,8,13-トリアザヘプタデカン-6-イルカルバメートの合成

30

【0352】

【化73】



40

(S)-ベンジル 8-(2,2-ジフェニルエチル)-3,16,16-
トリメチル-4,7,11,14-テトラオキソ-2,15-ジオキサ-3,8,13-
トリアザヘプタデカン-6-イルカルバメート

【0353】

50

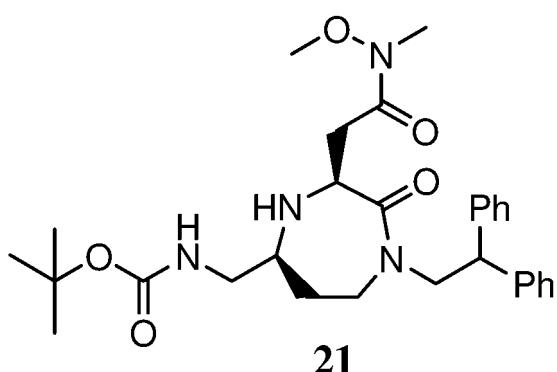
化合物 20 を化合物 17 および 19 から実施例 5 の手順で調製した。MS (ESI) 675 ($M + 1$) ; HPLC t_R 8.31 分。

【0354】

実施例 21 - 化合物 21 すなわち *tert*-ブチル((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチルカルバメートの合成

【0355】

【化74】



10

tert-ブチル((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチルカルバメート

20

【0356】

粗 20 (350 mg) と 5 % Pd/C (200 mg) とを 2-プロパノール (15 mL) に入れた混合物を室温にて水素 (30 psi) 下で 24 時間振盪した。次に、この混合物を Celite のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc を 100 %) による精製で、21 (175 mg、3 ステップで 65 %) を白色の固体として得た。MS (ESI) 525 ($M + 1$) ; HPLC t_R 6.24 分。

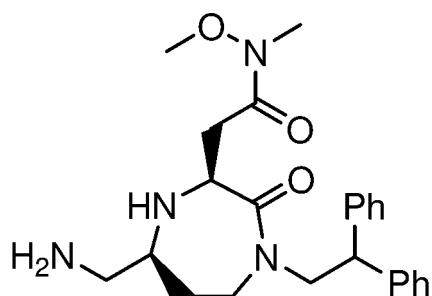
30

【0357】

実施例 22 - 化合物 22 すなわち 2-((2S,7S)-7-(アミノメチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの合成

【0358】

【化75】

**22**

10

2-((2S,7S)-7-(アミノメチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-
3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【0359】

化合物21(175mg、0.333mmol)をTFA/DCM(1:1)溶液(1mL)に溶解させ、得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc(20mL)に再溶解させた。飽和NaHCO₃水溶液(10mL)およびブライン(10mL)を上記の溶液に加え、水性層をEtOAcで抽出(9×20mL)した。混合有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物22(120mg、85%)を黄色の固体として得た。これをそれ以上精製することなく次の反応で使用した。MS(ESI)425(M+1); HPLC t_R 5.20分。

20

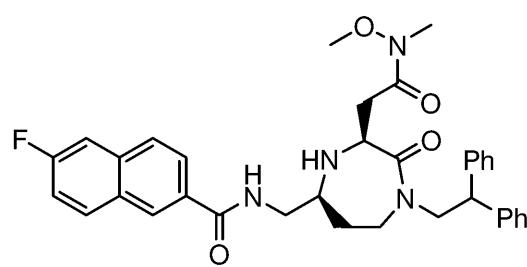
【0360】

実施例23-化合物23すなわちN-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミドの合成

【0361】

30

【化76】

**23**

40

N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-
2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミド

【0362】

22(50mg、0.118mmol)と6-フルオロ-2-ナフト酸(27mg、0.142mmol)とをDCM(4mL)に入れた溶液に、DIC(22μl、0.142mmol)を室温にて加えた。得られた混合物を2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc(1:1)に続いてEtOAcで溶出)による精製で、23(29mg、41%)を白色の固体として得た。MS(ESI)597(M+1); HPLC t_R 6.7

50

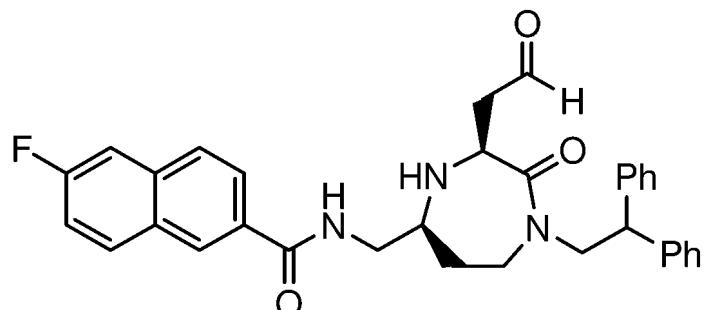
5分。

【0363】

実施例24 - 化合物24 すなわちN-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-オキソエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミドの合成

【0364】

【化77】



24

N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-オキソエチル)-
1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミド

【0365】

23 (29 mg、0.049 mmol) を乾燥T H F (1 mL) に入れた溶液に、LiAlH(OtBu)₃ (38 mg、0.145 mmol) を室温にて一度に加え、得られた懸濁液を一晩攪拌した。次に、この懸濁液を冷たい(0)0.4 MのKHSO₄水溶液(2 mL、0.8 mmol)にゆっくりと注ぎ、得られた混合物をEtOAc (3 mL) で希釈した。水性層をEtOAcで抽出(3 × 3 mL)し、混合有機層を、1 NのHCl (3 × 6 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(1 × 6 mL)、ブライン(1 × 6 mL)で洗浄した。次に、有機溶液をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物24 (24 mg、91%)を得た。これをそれ以上精製することなく次の反応で使用した。MS (ESI) 538 (M + 1); HPLC t_R 6.41分。

【0366】

実施例25 - 化合物25 すなわちN-((3S,5S)-3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミドの合成

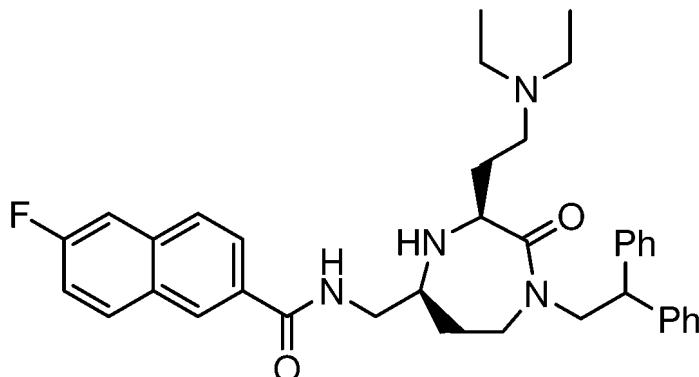
【0367】

10

20

30

【化78】

**25**

N-((3S,5S)-3-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミド

【0368】

24 (24 mg、0.044 mmol) を DCM (2 mL) に入れた溶液に、ジエチルアミン (55 μl、0.532 mmol) を室温にて加えた。5分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ (20 mg、0.090 mmol) を上記の溶液に一度に加え、得られた懸濁液をさらに10分間攪拌した。この懸濁液に飽和NaHCO₃水溶液 (4 mL) を加え、水性層を DCM で抽出 (3 × 4 mL) した。混合有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取HPLC (100% H₂O から MeCN / H₂O 9 : 1 の勾配) で精製して、25を白色の固体 (TFA塩) として得た。MS (ESI) 595.3 (M + 1); HPLC t_R 6.22分。

20

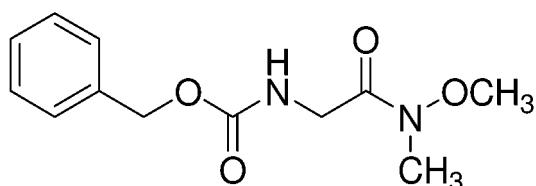
【0369】

実施例26 - 化合物26すなわちベンジル2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートの合成

30

【0370】

【化79】

**26**

40

ベンジル2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート

【0371】

Cbz-グリシン (10 g、47.8 mmol、Aldrich) を DCM (100 mL) に入れたものに、BOP試薬 (21.5 g、48.6 mmol) と DIPEA (6.5 mL、46.0 mmol) を加えた。室温にて10分間攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (4.9 g、50.2 mmol) と DIPEA (6.5 mL、

50

46.0 mmol)を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣をEtOAc(100mL)に取った。有機層を、H₂O(3×100mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×100mL)、H₂O(3×100mL)、1MのHCl(3×100mL)、ブライン(3×100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、EtOAcを除去して、ワインレブアミド26を白色の固体(7.78g、64%)として得た。

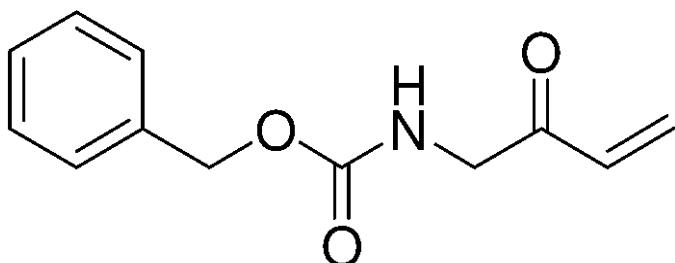
【0372】

実施例27 - 化合物27すなわちベンジル2-オキソブタ-3-エニルカルバメートの合成

【0373】

【化80】

10



20

27

ベンジル2-オキソブタ-3-エニルカルバメート

【0374】

ワインレブアミド26(3.89g、15.42mmol)を0℃でDCM(10mL)に入れたものに、臭化ビニルマグネシウム(45mmol)をTHF(45mL)に入れたものを加えた。反応物を2時間攪拌し、HPLCで監視した。反応物を氷と1MのHCl(200mL)との混合物に加えた。水性混合物をDCMで抽出(3×100mL)し、1MのHCl(2×200mL)とH₂O(3×100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、回転蒸発によって容量を100mLまで減らした。不飽和ケトン27を保管し、精製することなく溶液で使用した。

30

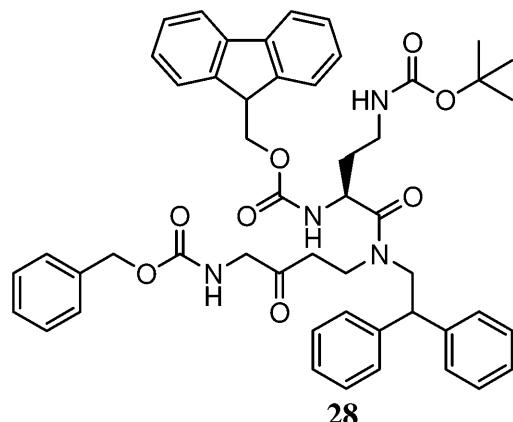
【0375】

実施例28 - 化合物28すなわち(S)-9-フルオレニルメチル10-(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-18-フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8-イルカルバメートの合成

【0376】

40

【化 8 1】



10

(S)-9-フルオレニルメチル10-(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-18-
フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8-イルカルバメート

【0377】

2,2-ジフェニルエチルアミン(0.95 g、7.4 mmol)をDCM(10 mL)に入れたものに、-,不飽和ケトン27(5.7 mmol)をDCM(75 mL)に入れたものを加えた。室温にて15分間攪拌した後、Fmoc-L-2,4-ジアミノ酪酸(Boc)-OH(2.4 g、8.55 mmol)とDIPC(0.87 mL、5.6 mmol)を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣を、石油スピリット：EtOAc(1:1から0:1)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、28(1.5 g、31%)を得た。

20

【0378】

あるいは、2,2-ジフェニルエチルアミン(0.97 g、7.4 mmol)をDCM(20 mL)に入れたものに、-,不飽和ケトン27(5.95 mmol)をDCM(40 mL)に入れたものを加えた。室温にて15分間攪拌した後、Fmoc-L-2,4-ジアミノ酪酸(Boc)-OH(2.4 g、8.55 mmol)と、DIPPEA(2.5 mL)と、HATU(2.3 g、6.0 mmol)とを加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣をEtOAc(100 mL)に取った。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×100 mL)、飽和塩化アンモニウム溶液(2×100 mL)、ブライン(2×100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、石油スピリット：EtOAc(3:1から1:1、さらに0:1)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、28(0.86 g、17%)を得た。

30

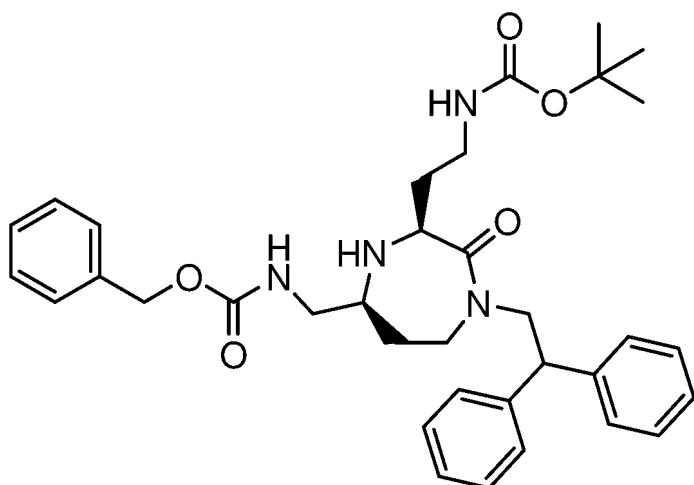
【0379】

実施例29-化合物29すなわち(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

40

【0380】

【化 8 2】

**29**

(3S,5S)-3-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

【0381】

化合物28(1.5g、1.8mmol)をDCM(3mL)に入れたものに、ジエチルアミン(1.5mL、14.5mmol)を加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。DCMとジエチルアミンを回転蒸発で除去した。DCM(5mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.4g、1.9mmol)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(25mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、DCMを除去して、環化生成物29を得た。これを精製することなく次のステップで使用した。

【0382】

実施例30-化合物30すなわち(3S,5S)-3-(2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-アミノメチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

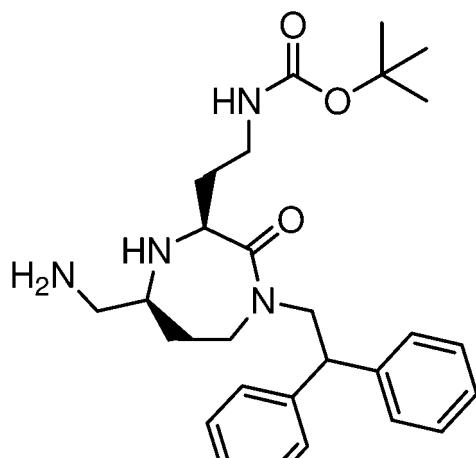
【0383】

10

20

30

【化83】

**30**

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル)-5-アミノメチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

10

【0384】

環化生成物29をメタノール(5mL)に入れたものに、触媒Pd/Cを加えた。反応物を水素雰囲気下にて一晩攪拌した。反応混合物をCelliteで濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、アミン30(0.7g、28から83%)を得た。

20

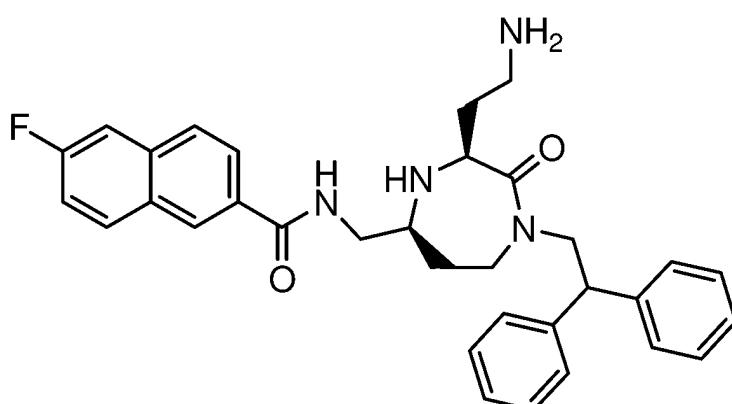
【0385】

実施例31- 化合物31すなわちN-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-フルオロ-2-ナフトアミドの合成

【0386】

【化84】

30

**31**

N-((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル-6-フルオロ-2-ナフトアミド

40

【0387】

アミン30(0.08g、0.17mmol)をDCM(1mL)に入れたものに、D

50

I P E A (0 . 2 5 m L) と、 B O P 試薬 (0 . 0 8 g 、 0 . 1 8 m m o l) と、 6 - フルオロ - 2 - ナフト工酸 (0 . 0 6 g 、 0 . 3 2 m m o l) とを加えた。反応物を室温にて 2 時間攪拌した。 T F A (1 m L) を加え、反応物を室温にて 2 時間攪拌した。回転蒸発と分取 H P L C によって、 3 1 (0 . 0 5 g 、 5 4 %) を得た。 M S (E S I) 5 3 9 . 3 (M + 1) ; H P L C t_R 分 5 . 9 2 。

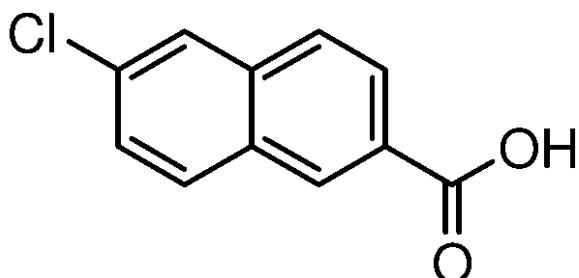
【 0 3 8 8 】

実施例 3 2 - 化合物 3 2 すなわち 6 - クロロ - 2 - ナフト工酸の合成

【 0 3 8 9 】

【 化 8 5 】

10

**32**

20

6-クロロ-2-ナフト工酸

【 0 3 9 0 】

6 - プロモ - 2 - ナフト工酸 (3 . 0 g 、 1 1 . 4 7 m m o l) と、 C u C l (1 1 . 7 g 、 1 1 4 . 6 4 m m o l) と、 C u I (2 . 1 9 g 、 1 1 . 5 0 m m o l) とを脱気 D M F (4 5 m L) に入れた懸濁液を暗所のアルゴン下にて 4 時間、還流するまで加熱した。室温まで冷却した後、溶液を H₂O (2 0 0 m L) にデカントし、得られた混合物を E t O A c で抽出 (2 × 5 0 0 m L) した。次に、混合有機層を H₂O で洗浄 (4 × 5 0 0 m L) した後ブラインで洗浄 (1 × 5 0 0 m L) し、 M g S O₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を C H₃C N で磨碎した後、得られた固体を E t O A c から再結晶化して、純粋な生成物 3 2 (2 . 2 g 、 9 3 %) を乳白色の固体として得た。 H P L C t_R 6 . 4 7 分。

30

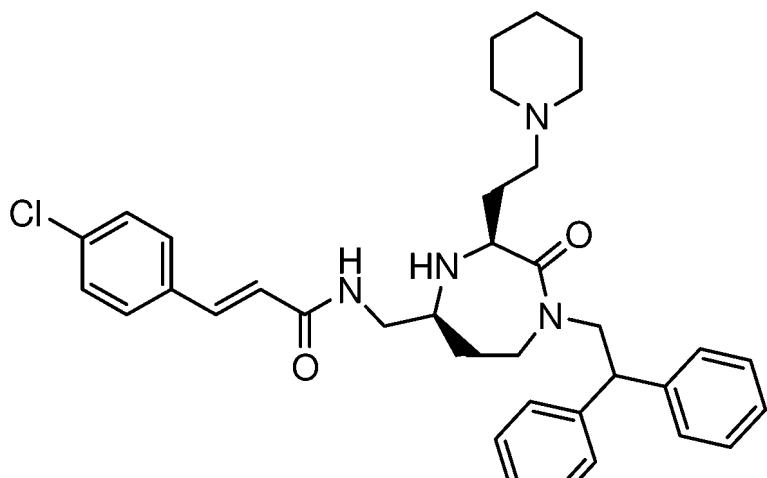
【 0 3 9 1 】

実施例 3 3 - 化合物 3 3 すなわち (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - (((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) アクリルアミドの合成

【 0 3 9 2 】

40

【化 8 6】

**33**

(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド

10

20

【0393】

アミン(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(2-アミノエチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)アクリルアミド(21mg、0.05mmol)をDMF(0.25mL)に入れたものに、K₂CO₃(5mg)と1,5-ジブロモプロパン(0.066mL、0.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間放置した。溶媒を高真空中で除去し、残渣を分取HPLCで精製して、8mg(約30%)の33を得た。MS(ESI)599.4(M+1); HPLC t_R分6.31。

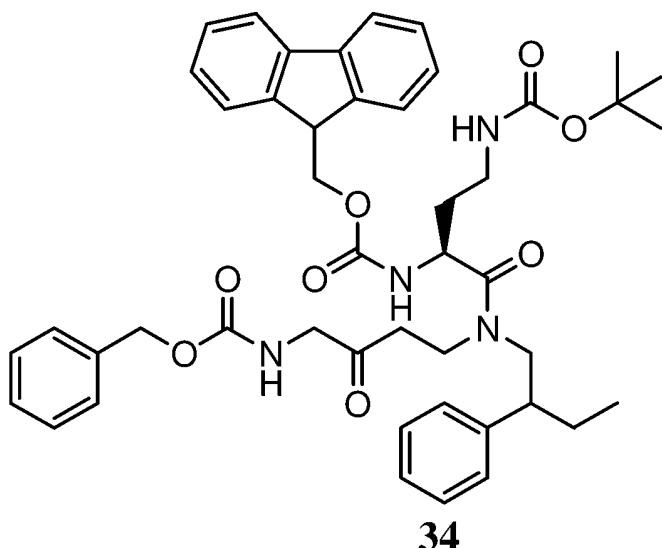
【0394】

30

実施例34-化合物34すなわち(S)-9-フルオレニルメチル10-(2-フェニルブチル)-2,2-ジメチル-18-フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8イルカルバメートの合成

【0395】

【化 8 7】



(S)-9-フルオレニルメチル10-(2-フェニルブチル)-2,2-ジメチル-18-フェニル-
4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8イルカルバメート

10

20

【0396】

2-フェニルブチルアミン塩酸塩(0.26 g、1.4 mmol)をDCM(10 mL)およびDIPPEA(0.25 mL、1.8 mmol)に入れたものに、-, -不飽和ケトン27(1.06 mmol)をDCM(20 mL)に入れたものを加えた。室温にて15分間攪拌した後、Fmoc-ジアミノ酪酸(Boc)-OH(0.7 g、1.56 mmol)とDIC(0.25 mL、1.61 mmol)を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣を、石油スピリット：EtOAc(1:1から0:1)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、化合物34をジアステレオマーの混合物(0.17 g、21%)として提供した。

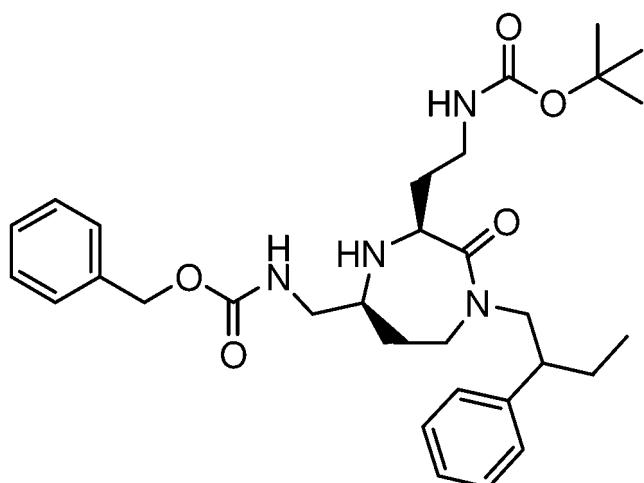
30

【0397】

実施例35-化合物35すなわち(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0398】

【化 8 8】



10

35

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-
(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-
1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0399】

化合物34（0.17g、0.2mmol）をDCM（3mL）に入れたものに、ジエチルアミン（1.5mL）を加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。DCMとジエチルアミンを回転蒸発で除去した。DCM（5mL）とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.1g、0.47mmol）を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（25mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、DCMを除去して、環化生成物35をジアステレオマーの混合物（0.11g、100%）として得た。

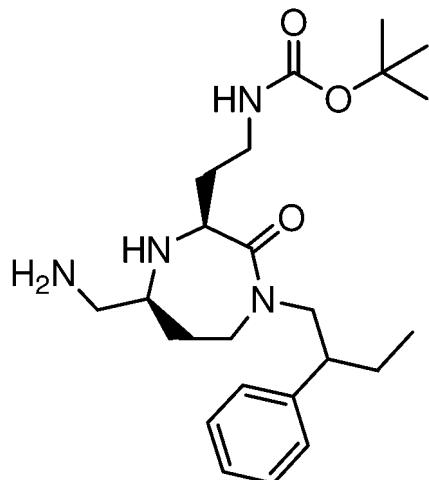
30

【0400】

実施例36 - 化合物36すなわち（3S,5S）-3-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル）-5-（アミノメチル）-1-（2-フェニルブチル）-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0401】

【化 8 9】



10

36

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル)-5-
(アミノメチル)-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0402】

環化生成物 35 (0.11 g) をメタノール (5 mL) に入れたものに、触媒 Pd / C を加えた。反応物を水素雰囲気下にて一晩攪拌した。反応混合物を Celite で濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、アミン 36 をジアステレオマーの混合物 (0.11 g、100%) として得た。

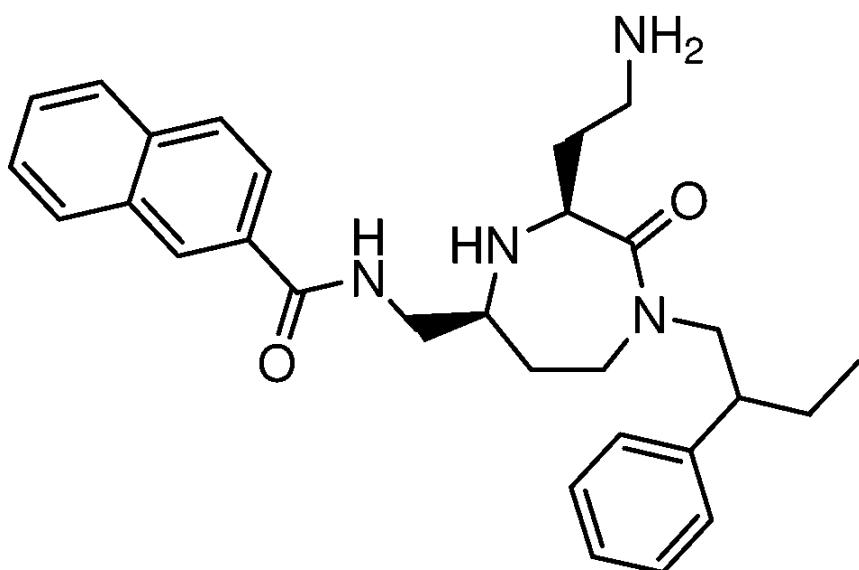
【0403】

実施例 37 - 化合物 37 すなわち (3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-5-(N-2-ナフトアミドメチル)-1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

30

【0404】

【化90】

**37**

20

(3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-5-(2-ナフトアミドメチル)-
1-(2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

【0405】

アミン36(0.02mg、0.05mmol)をDCM(1mL)に入れたものに、DIPSEA(0.1mL、0.7mmol)と、BOP試薬(0.02mg、0.045mmol)と、2-ナフト酸(0.015mg、0.09mmol)とを加えた。反応物を室温にて2時間攪拌した。TFA(1mL)を加え、反応物を室温にて2時間攪拌した。回転蒸発と分取HPLCによって、37をジアステロマーの混合物(13.4mg、57%)として得た。MS(ESI)473.4(M+1); HPLC t_R5.59分。

30

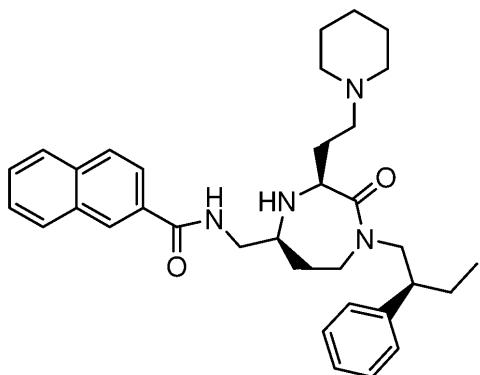
【0406】

実施例38-化合物38~39すなわちN-((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドおよびN-((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

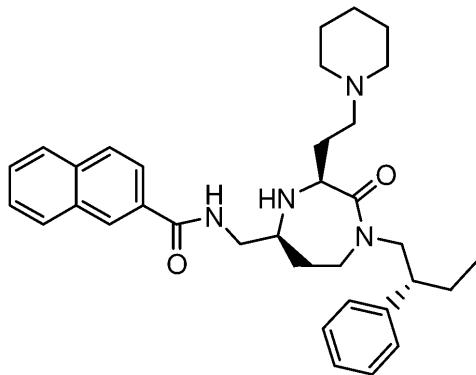
40

【0407】

【化91】



N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド



N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ビペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

10

【0408】

化合物37からアルキル化によって実施例33のようにして調製。分取HPLC精製で2種類のジアステレオマーを分離。(S)-2-フェニルブチルアミン43または(R)-2-フェニルブチルアミンを用いる化合物の再合成によって正しい配置を割り振った。
38: MS (ESI) 541.3 (M+1); HPLC t_R 5.78分; 39: MS (ESI) 541.3 (M+1); HPLC t_R 5.67分。

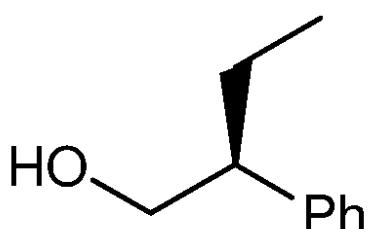
20

【0409】

実施例39-化合物40すなわち(S)-2-フェニルブタノールの合成

【0410】

【化92】



30

【0411】

40

水素化ホウ素ナトリウム(2.36g、62.4mmol)をTHF(50mL)に入れた懸濁液に、(S)-2-フェニル酪酸(4.27g、26.0mmol)をTHF(40mL)に入れた溶液を0℃でゆっくりと加えた。この混合物を気体の放出が止まるまで攪拌した。次に、ヨウ素(6.60g、26.0mmol)をTHF(40mL)に入れた溶液を0℃でゆっくりと加えた。添加後、得られた混合物をそのまま室温まで温め、1時間攪拌した。次に、反応溶液をゆっくりと1NのHCl溶液(280mL)に注ぎ、得られた混合物をEtOAc(250mL)で希釈した。水性層をEtOAcで抽出(150mL×3)した後、混合有機層を、飽和NaHCO₃(水溶液)、0.5MのNa₂S₂O₃(水溶液)、ブラインで洗浄した。この有機溶液をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ

50

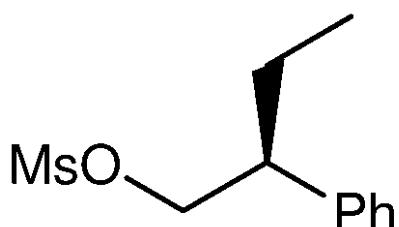
(石油エーテル : E t O A c 4 : 1) による精製で、所望の生成物 40 を無色の油として定量収率で得た。H P L C t_R 5.24 分。

【0412】

実施例 40 - 化合物 41 すなわち (S)-1-メシリオキシ-2-フェニルブタンの合成

【0413】

【化93】

**41**

10

【0414】

40 (3.9 g、26.0 mmol) とトリエチルアミン (5.5 mL、39.5 mmol) とを DCM (90 mL) に入れた混合物に、塩化メタンスルホニル (4.47 g、39.0 mmol) を DCM (30 mL) に入れた溶液を 0°でゆっくりと加えた。添加後、得られた混合物をそのまま室温まで温め、2時間攪拌した。次に、1Nの HCl (70 mL) を上記の混合物に加え、水性層を DCM で抽出 (1 × 70 mL) した。混合有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 41 を無色の油として得た。この粗生成物をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。HPLC t_R 6.48 分。

20

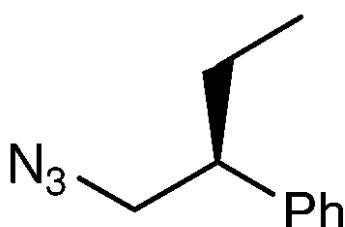
【0415】

実施例 41 - 化合物 42 すなわち (S)-1-アジド-2-フェニルブタンの合成

【0416】

【化94】

30

**42**

40

【0417】

41 (5.93 g、26.0 mmol) とナトリウムアジド (5.7 g、78.0 mmol) とを DMF (60 mL) に入れた懸濁液を 85°で 3 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を H₂O (200 mL) で希釈し、E t O A c (250 mL) で抽出した。次に、有機層を H₂O で洗浄 (4 × 150 mL) した後ブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (溶離液として 100% 石油エーテル) による精製で、

50

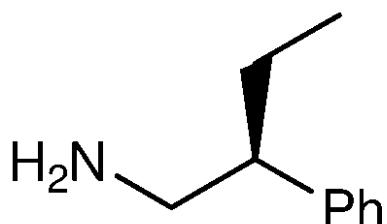
純粋な生成物 42 (4.03 g、88%) を無色の油として得た。HPLC t_R 7.6
7分。

【0418】

実施例 42 - 化合物 43 すなわち (S)-2-フェニルブチルアミンの合成

【0419】

【化95】

**43**

【0420】

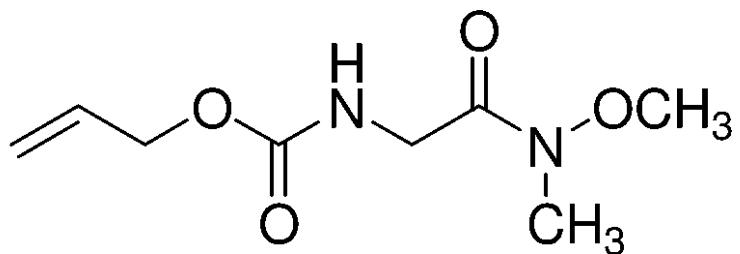
42 (4.0 g、22.8 mmol) とリンドラー触媒 (1.5 g) とを EtOAc (50 mL) に入れた混合物を室温にて H₂ (40 psi) で一晩振盪した。次に、この混合物を Celite のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物 43 (3.4 g、100%) を明るい黄色みがかった油として得た。この粗生成物をそれ以上精製することなく共役付加反応に使用した。MS (ESI) 150 (M+1); HPLC t_R 1.84 分。

【0421】

実施例 43 - 化合物 44 すなわちアリル 2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメートの合成

【0422】

【化96】

**44**

アリル2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-
オキソエチルカルバメート

【0423】

Aliroc - グリシン (1.45 g、9.1 mmol) を DCM (20 mL) に入れた

ものに、BOP試薬(3.3g、7.46mmol)とDIPEA(1.5mL、10.7mmol)を加えた。室温にて10分間攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(0.8g、8.2mmol)とDIPEA(1.5mL、10.7mmol)を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣をEtOAc(100mL)に取った。有機層を、H₂O(3×100mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×50mL)、H₂O(3×50mL)、1MのHCl(3×50mL)、ブライン(3×50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、EtOAcを除去して、ワインレブアミド44を白色の固体(0.43g、23%)として得た。

【0424】

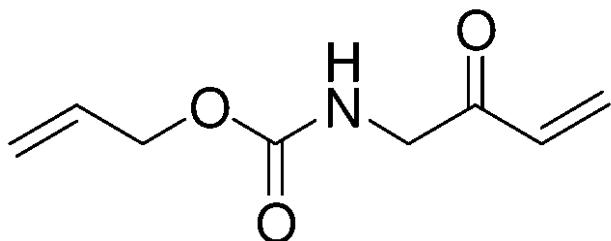
あるいは、tert-ブチル2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバメート16(Boc-Glyワインレブアミド、1.4g、6.4mmol)をDCM(5mL)およびTFA(3mL)に入れたものを室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、DCM(20mL)を加え、続いて塩基性になるまでDIPEAを加えた。この溶液を0まで冷却し、クロロギ酸アリルを加えた(1.4mL、13.2mmol)。反応物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を1MのHClで中和し、EtOAcで抽出した。EtOAcを回転蒸発で除去し、残渣を、石油スピリット:EtOAc(1:1から0:1)を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけて、44(0.86g、66%)を提供した。

【0425】

実施例44-化合物45すなわちアリル2-オキソブタ-3-エニルカルバメートの合成 20

【0426】

【化97】



30

45

**アリル2-オキソブタ-3-
エニルカルバメート**

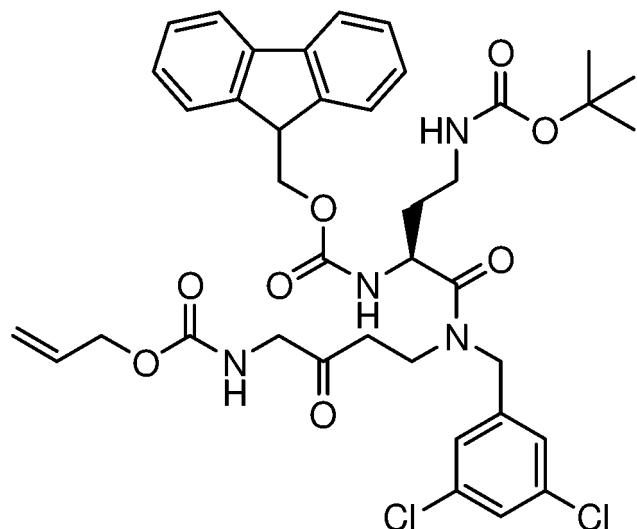
【0427】

ワインレブアミド44(0.43g、2.1mmol)を0でDCM(5mL)に入れたものに、臭化ビニルマグネシウム(10mmol)をTHF(10mL)に入れたものを加えた。反応物を2時間攪拌し、HPLCで監視した。反応物を氷と1MのHCl(100mL)との混合物に加えた。水性混合物をDCMで抽出(3×50mL)し、1MのHCl(2×100mL)とH₂O(3×50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、回転蒸発によって容量を50mLまで減らした。-, - 不飽和ケトン45を保管し、それ以上精製することなく溶液で使用した。

【0428】

実施例45-化合物46すなわち(S)-9-フルオレニルメチル10-(3,5-ジクロロベンジル)-2,2-ジメチル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザイスコス-19-エン-8-イルカルバメートの合成 50

【0429】
【化98】

**46**

(S)-9-フルオレニルメチル10-(3,5-ジクロロベンジル)-2,2-ジメチル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザイスクス-19-エン-8-イルカルバメート

【0430】

3,5-ジクロロベンジルアミン (0.49 g、2.8 mmol) を DCM (5 mL) に入れたものに、-, - 不飽和ケトン 45 (2.12 mmol) を DCM (10 mL) に入れたものを加えた。室温にて 15 分間攪拌した後、Fmoc-ジアミノ酪酸 (Boc)-OH (1.35 g、3.1 mmol) と DIC (0.5 mL、3.2 mmol) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCMを回転蒸発で除去し、残渣を、石油スピリット : EtOAc (1:1 から 0:1) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、化合物 46 (0.48 g、22%) を提供した。

【0431】

実施例 46 - 化合物 47 すなわち (3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(アリルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

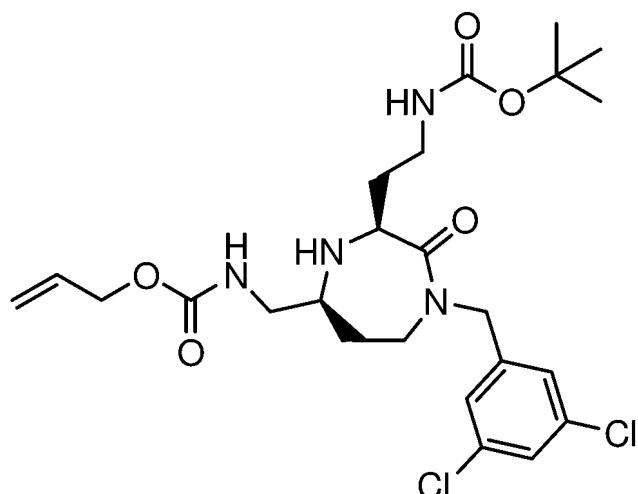
【0432】

10

20

30

【化99】



10

47

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル)-5-
 (アリルオキカルボニルアミノメチル)-
 1-(3,5-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0433】

化合物46（0.48 g、0.63 mmol）をDCM（3 mL）に入れたものに、ジエチルアミン（1.5 mL）を加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。DCMとジエチルアミンを回転蒸発で除去した。DCM（5 mL）とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.2 g、0.94 mmol）を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（25 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、DCMを除去して、環化生成物47（0.24 g、72%）を得た。

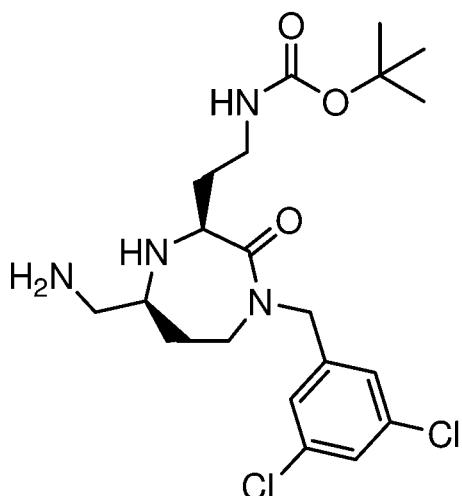
30

実施例47 - 化合物48すなわち（3S,5S）-3-（2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル）-5-アミノメチル-1-（3,5-ジクロロベンジル）-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0434】

【0435】

【化100】

**48**

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル)-5-アミノメチル-1-(3,5-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

10

20

【0436】

環化生成物47(0.24g、0.45mmol)をDCM(3mL)に入れたものに、1,3-ジメチルバルビツール酸(13mg、0.08mmol)とパラジウムテトラキストリフェニルホスфин(5mg)を加えた。反応物を脱気し、室温にて1時間攪拌した。DCMを減圧下で除去し、粗生成物48(0.15g、75%)を得た。これを精製することなく次の反応で使用した。

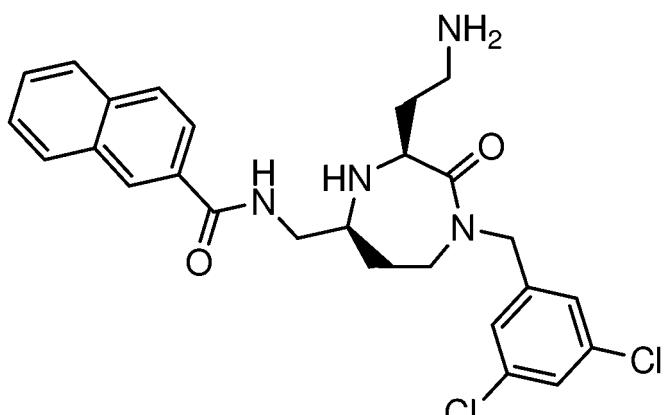
【0437】

実施例48-化合物49すなわち(3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-5-(2-ナフトイルアミノメチル)-1-(3,5-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

30

【0438】

【化101】

**49**

(3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-5-(2-ナフトイルアミノメチル)-
1-(3,5-ジクロロベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

10

20

【0439】

アミン48(0.05mg、0.11mmol)をDCM(1mL)に入れたものに、DIPPEA(0.1mL、0.7mmol)と、BOP試薬(0.05mg、0.11mmol)と、2-ナフトエ酸(0.04mg、0.23mmol)とを加えた。反応物を室温にて2時間攪拌した。TFA(1mL)を加え、反応物を室温にて2時間攪拌した。回転蒸発と分取HPLCによって49(48mg、90%)を得た。MS(ESI)499.3(M+1); HPLC t_R 5.77分。

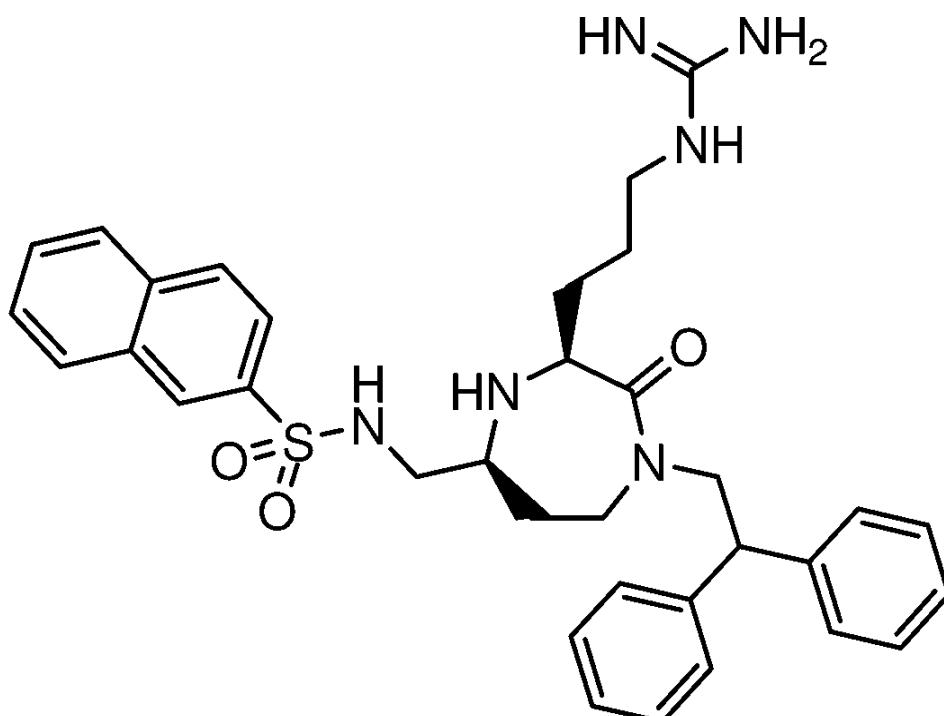
【0440】

実施例49-化合物50すなわちN-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフタレン-2-スルホンアミドの合成

30

【0441】

【化102】

**50**

N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフタレン-2-スルホンアミド

30

【0442】

アリル2-オキソブタ-3-エニルカルバメート45と、Boc-L-Arg(Fmoc)₂-OHと、2,2-ジフェニルエチルアミンとから、実施例46～48の手順を以下のように変更して調製：Fmocの除去にジエチルアミンを使用せず、実施例47の脱保護／環化手順の間にBoc基をTFAで除去した。実施例48の手順によるAllo脱保護後、遊離アミンをDCMに溶解させ、これに塩化ナフタレン-2-スルホニル(10mg)とDIPPEA(20μL)を加え、反応物を室温にて2時間攪拌した。ジエチルアミン(1mL)を加え、一晩攪拌して、Fmoc保護を除去し、反応物を蒸発乾固させた。分取HPLCによって、表題化合物50(13mg)を得た。MS(ESI)613.5(M+1)；HPLC t_R5.89分。

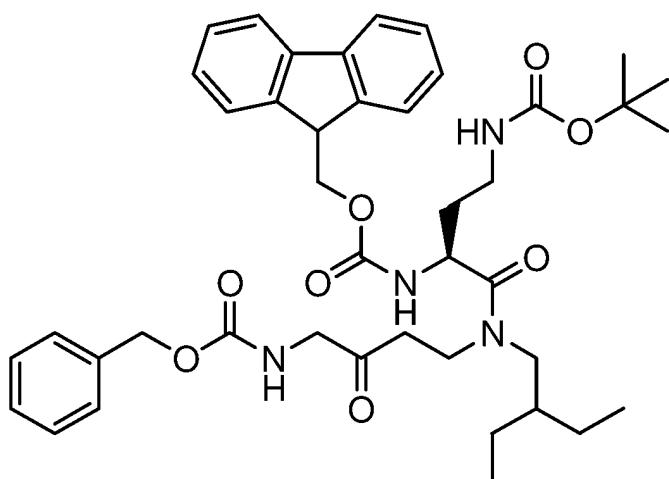
40

【0443】

実施例50-化合物51すなわち(S)-9-フルオレニルメチル10-(2-エチルブチル)-2,2-ジメチル-18-フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8-イルカルバメートの合成

【0444】

【化103】



10

51

(S)-9-フルオレニルメチル10-(2-エチルブチル)-2,2-ジメチル-18-フェニル-
4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8-イルカルバメート

20

【0445】

2-エチルブチルアミン (0.15 g、1.48 mmol) を DCM (10 mL) に入れたものに、
- 不飽和ケトン 27 (1.47 mmol) を DCM (30 mL) に入れたものを加えた。室温にて 15 分間攪拌した後、Fmoc-ジアミノ酪酸 (Boc)-OH (0.95 g、2.16 mmol) と DIC (0.34 mL、2.19 mmol) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。DCM を回転蒸発で除去し、残渣を、石油スピリット : EtOAc (1:1 から 0:1) を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィにかけ、化合物 51 (0.5 g、46%) を提供した。

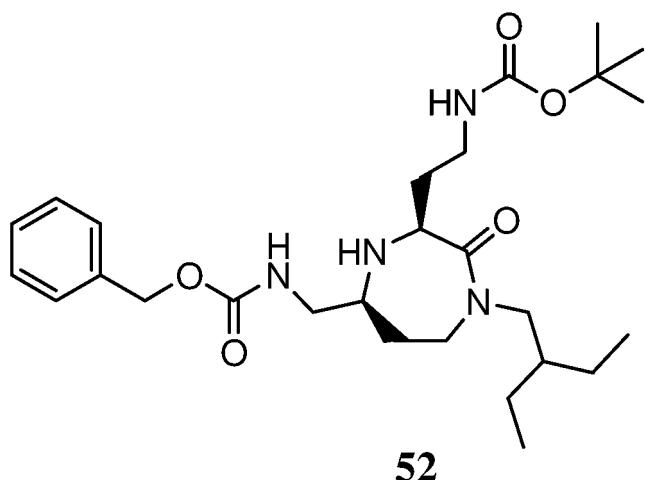
30

【0446】

実施例 51 - 化合物 52 すなわち (3S, 5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(2-エチルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0447】

【化104】



(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(2-エチルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

10

20

【0448】

化合物51(0.5g、0.67mmol)をDCM(3mL)に入れたものに、ジエチルアミン(1.5mL)を加えた。反応物を室温にて1時間攪拌した。DCMとジエチルアミンとを回転蒸発で除去した。DCM(5mL)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.2g、0.94mmol)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(25mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、DCMを除去して、粗環化生成物52(0.4g)を得た。

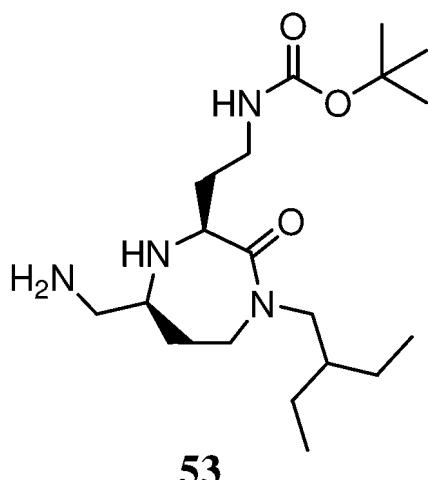
【0449】

実施例52 - 化合物53すなわち(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-(アミノメチル)-1-(2-エチルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

30

【0450】

【化105】



(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノエチル)-5-(アミノメチル)-1-(2-エチルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0451】

環化生成物52(0.4g)をメタノール(5mL)に入れたものに、触媒Pd/Cを加えた。反応物を水素雰囲気下にて一晩攪拌した。反応混合物をCelliteで濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、アミン53(0.17g、51から68%)を得た。

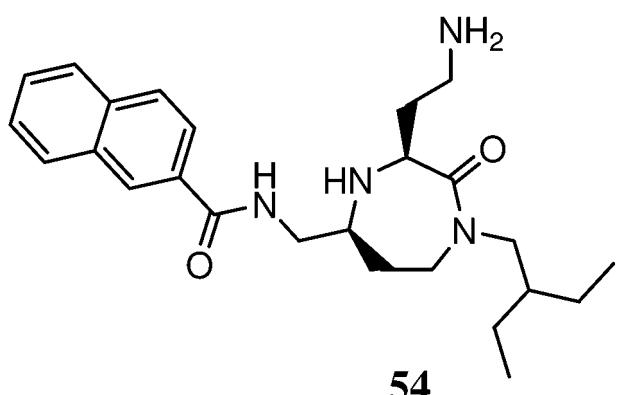
【0452】

実施例53 - 化合物54すなわちN-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2-エチルブチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0453】

30

【化106】



N-(((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-1-(2-エチルブチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

【0454】

アミン53(0.030g、0.08mmol)をDCM(1mL)に入れたものに、

50

D I P E A (0 . 1 m L 、 0 . 7 m m o l) と、 B O P 試薬 (0 . 0 3 g 、 0 . 0 7 m m o l) と、 2 - ナフト工酸 (0 . 0 2 5 g 、 0 . 1 4 m m o l) とを加えた。反応物を室温にて 2 時間攪拌した。T F A (1 m L) を加え、反応物を室温にて 2 時間攪拌した。回転蒸発と分取 H P L C によって化合物 5 4 (2 3 m g 、 6 8 %) を得た。M S (E S I) 4 2 5 . 7 (M + 1) ; H P L C t_R 5 . 2 7 。

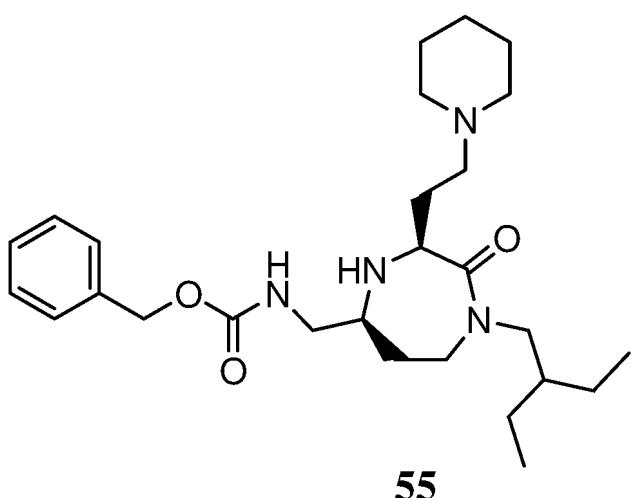
【 0 4 5 5 】

実施例 5 4 - 化合物 5 5 すなわち (3 S , 5 S) - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] - 5 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 1 - (2 - エチルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オンの合成

【 0 4 5 6 】

【 化 1 0 7 】

10



20

(3S,5S)-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-5-
(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-
1-(2-エチルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

30

【 0 4 5 7 】

化合物 5 4 (0 . 2 5 g 、 0 . 5 m m o l) を D C M (3 m L) に入れたものに、溶液を室温にて 1 時間攪拌しながら T F A (1 . 5 m L) を加えた。D C M (2 0 m L) を加え、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、蒸発させて、粗アミン (0 . 1 6 g) を得た。これに、D M F (0 . 2 5 m L) と、炭酸カリウム (1 0 m g) と、1 , 5 - ジプロモペンタン (0 . 3 5 m L 、 2 . 5 m m o l) とを加えた。反応混合物を室温にて 1 . 5 時間攪拌した後、D C M (2 0 m L) を加え、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m L) と H₂O (2 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄) 、蒸発させて粗 5 5 を得た。これを精製することなく次の反応で使用した。

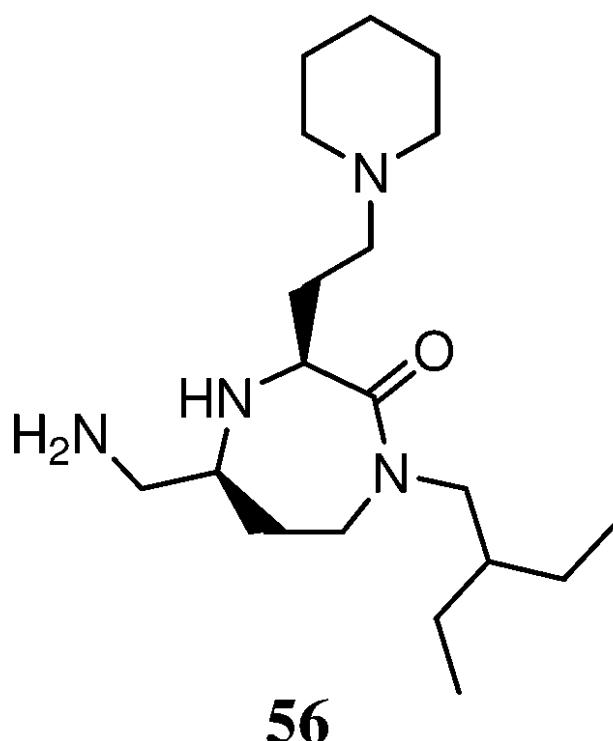
40

【 0 4 5 8 】

実施例 5 5 - 化合物 5 6 すなわち (3 S , 5 S) - 3 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] - 5 - アミノメチル - 1 - (2 - エチルブチル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オンの合成

【 0 4 5 9 】

【化108】



(3S,5S)-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-5-
アミノメチル-1-(2-エチルブチル)-1,4-
ジアゼパン-2-オン

【0460】

環化生成物 55 (0.4 g) をメタノール (5 mL) に入れたものに、触媒 Pd / C を加えた。反応物を水素雰囲気下にて一晩攪拌した。反応混合物を Celite で濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、アミン 56 (0.12 g) を得た。

【0461】

実施例 56 - Boc - L - Glu (ピペリジン) - OH 57 すなわち (S) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソ - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) ペンタノ酸の合成

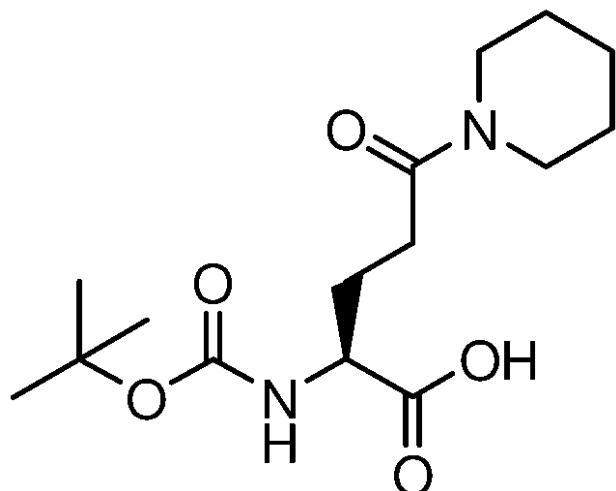
【0462】

10

20

30

【化109】

**57**

(S)-2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-5-
オキソ-5-(ピペリジン-1-イル)ペンタン酸

10

20

【0463】

HATU (2.5 g) と DIPEA (1.5 mL) とを、Boc-L-Glu(OH)-OBn (2.0 g) を DCM (50 mL) に入れたものに加え、10 分間攪拌した後、ピペリジン (0.7 mL) を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。反応物を、重炭酸ナトリウム溶液 (2×)、飽和 NH_4Cl (2×)、ブライン (2×) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2.9 g の Boc-L-Glu(ピペリジン)-OBn を得た。触媒 Pd/C を用いてベンジルエステル (0.6 g) を EtOH (15 mL) に溶解させ、1 時間水素化し、Cellite で濾過し、EtOH を回転蒸発で蒸発させて、0.51 g の 57 を得た。

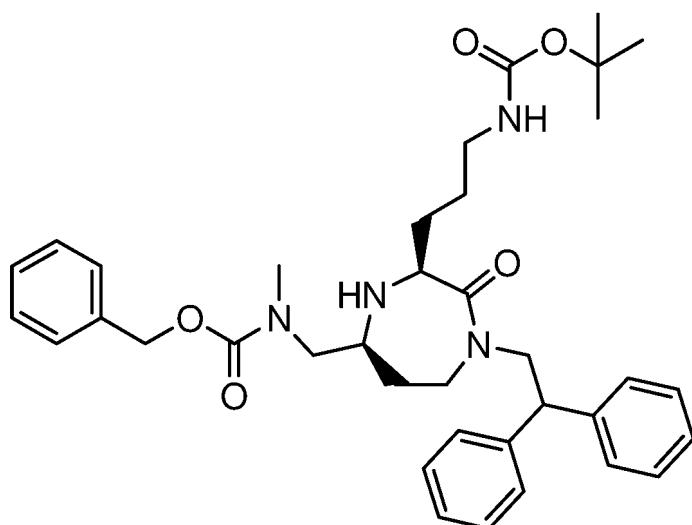
30

【0464】

実施例 57 - 化合物 58 すなわち (3S, 5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノプロピル)-5-[ベンジルオキカルボニル(メチルアミノ)メチル]-1-(2,2ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0465】

【化110】

**58**

(3S,5S)-3-(2-tert-Butoxycarbonylamino)propyl-
5-[Benzylcarbamoylmethyl]-
1-(2,2-biphenyl)-1,4-diazepane-2-one

20

【0466】

Cbz-Sarと、2,2-ジフェニルエチルアミンと、Fmoc-L-Orrn(BoC)とから、実施例27~30の手順に従って調製。

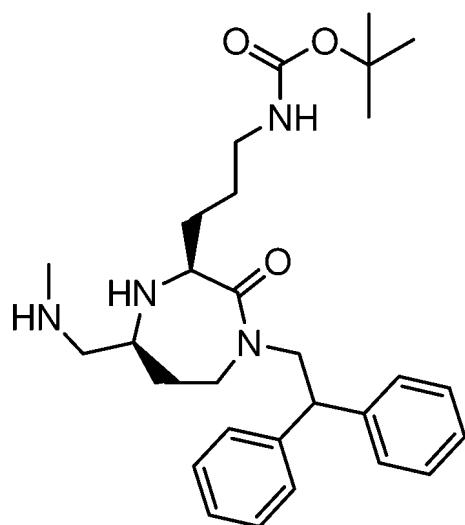
【0467】

実施例58-化合物59すなわち(3S,5S)-3-(2-tert-Butoxycarbonylamino)propyl-5-[メチルアミノ]メチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-diazepane-2-oneの合成

30

【0468】

【化111】

**59**

(3S,5S)-3-(2-tert-ブトキカルボニルアミノプロピル)-
5-(メチルアミノ)メチル-1-(2,2-ジフェニルエチル)-
1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0469】

触媒 Pd / C を用いて環化生成物 58 (1.9 g) をメタノール (10 mL) に溶解させ、水素雰囲気 (40 psi) 下で一晩水素化した。反応混合物を Celite で濾過し、メタノールを回転蒸発で除去して、アミン 59 (1.86 g, 97%) を得た。

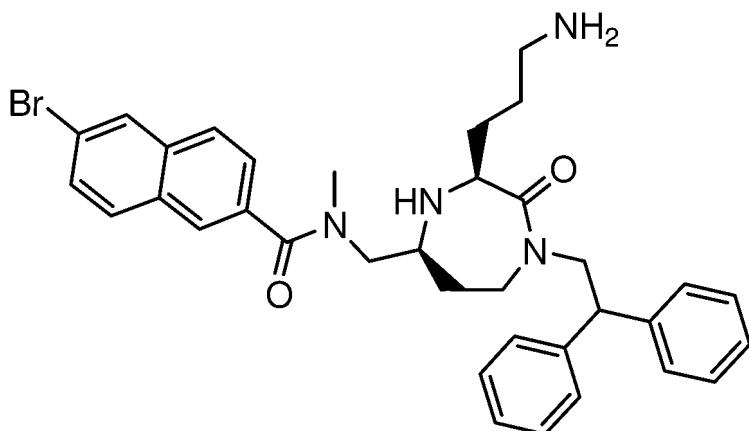
【0470】

実施例 59 - 化合物 60 すなわち N - ((3S,5S) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 1 - (2,2 - デジフェニルエチル) - 2 - オキソ - 1,4 - デジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 6 - プロモ - N - メチル - 2 - ナフトアミドの合成

30

【0471】

【化112】



10

60

N-((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-

(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-
6-ブロモ-N-メチル-2-ナフトアミド

20

【0472】

アミン59を6-ブロモ-2-ナフトエ酸とカップリングした後、実施例31に従ってTFAで脱保護した。回転蒸発と分取HPLCによって、60(7.8mg)を得た。MS(ESI) 629.4(M+1); HPLC t_R 6.27分。

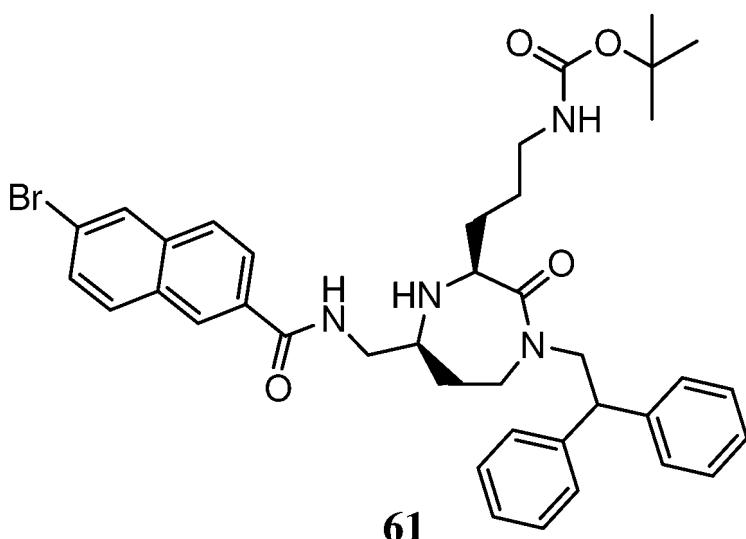
【0473】

実施例60-化合物61すなわち(3S,5S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)-5-(6-ブロモ-2-ナフトアミドメチル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

30

【0474】

【化113】



10

(3S,5S)-3-(tert-ブトキカルボニルアミノプロピル)-5-
(6-ブロモ-2-ナフトアミドメチル)-1-
(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

20

【0475】

2,2-ジフェニルエチルアミンと、Fmoc-L-Orn(Boc)と、6-ブロモ-2-ナフト酸とから、実施例31のTFA脱保護ステップを使用せずに実施例28~31の手順に従って調製。

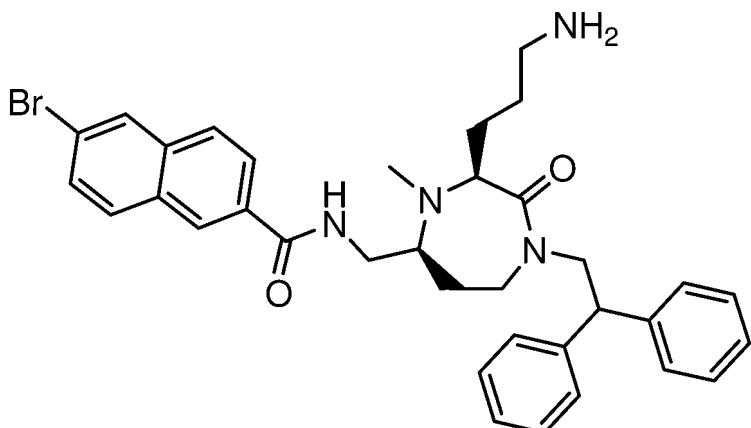
【0476】

実施例61-化合物62すなわちN-((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4-メチル-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-ブロモ-2-ナフトアミドの合成

【0477】

30

【化114】



10

62

N-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4-メチル-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-ブロモ-2-ナフトアミド

20

【0478】

化合物61(20.8mg)をDMF(1mL)に溶解させ、ヨウ化メチル(6μL)で室温にて1週間処理した。別のヨウ化メチル(0.5mL)とK₂CO₃を加え、反応物を室温にてさらに2日間放置した。TFA(2mL)を加え、反応物を室温にて2時間攪拌した。回転蒸発に続いて高真空中での蒸発、さらに分取HPLCによって、62(8.5mg)を得た。MS(ESI)629.3(M+1); HPLC t_R 6.22分。

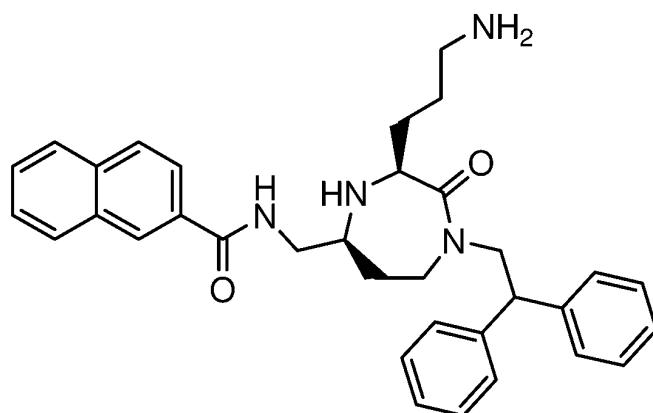
【0479】

実施例62-化合物63すなわちN-(((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

30

【0480】

【化115】

**63**

N-((3S,5S)-3-(3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

20

【0481】

9と、2,2-ジフェニルエチルアミンと、Fmoc-L-Orrn(Boc)とから、実施例10~12に従って得た。Boc基を標準的な条件下で除去し、遊離アミンを得た。MS(ESI) 535(M+1); HPLC t_R 5.78分。

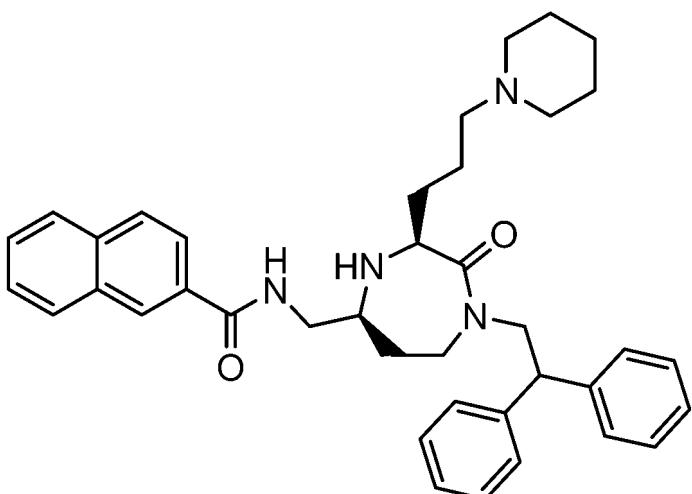
【0482】

実施例63-化合物64すなわちN-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0483】

【化116】

30

**64**

N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

50

【0484】

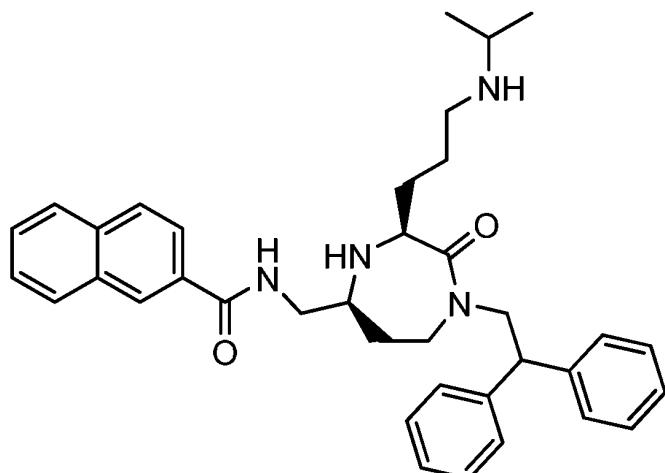
アミン63(0.79g、1.48mmol)と、1,5-ジプロモペンタン(0.2mL、1.48mmol)と、K₂CO₃(0.79g)とをDMF(11mL)に入れたものを、室温にて4時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、H₂O(5×30mL)とブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。分取HPLCによる精製で、64(0.23g、25%)を得た。MS(ESI)603.3(M+1); HPLC t_R 6.04分。

【0485】

実施例64-化合物65すなわちN-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0486】

【化117】



65

N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(イソプロピルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

20

30

【0487】

アミン63(11mg、0.02mmol)と、アセトン(2mL)と、MgSO₄(50mg)とをDCM(5mL)に入れた攪拌混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.5mg、0.04mmol)を室温にて加えた。攪拌を2時間継続し、混合物を濃縮し、EtOAc(5mL)に再溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)とブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによる精製で、65(9.5mg、80%)を得た。MS(ESI)577.2(M+1); HPLC t_R 5.97分。

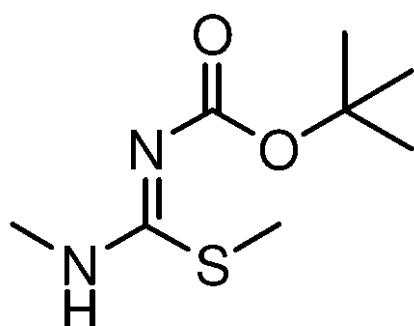
40

【0488】

実施例65-化合物66すなわちtert-ブチル(メチルアミノ)(メチルチオ)メチレンカルバメートの合成

【0489】

【化118】

**66**

**tert-ブチル(メチルアミノ)(メチルチオ)
メチレンカルバメート**

【0490】

D I A D (2.7 mL, 13.8 mmol)を、チオブソイド尿素(2.0 g, 6.9 mmol)と、PPh₃(3.6 g, 13.8 mmol)と、MeOH(0.55 mL, 13.8 mmol)とを乾燥THF(5 mL)に入れた攪拌混合物に、0℃で窒素下にて加えた。0℃で3時間、続いて室温で16時間攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をEtOAcに再溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)とブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶離液として石油エーテル中20% EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィによる精製で、66(1.63 g, 78%)を無色の油として得た。MS(ESI) 305(M+1); HPLC t_R 7.97分。

【0491】

実施例66-化合物67すなわちN-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-(3-メチルグアニジノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

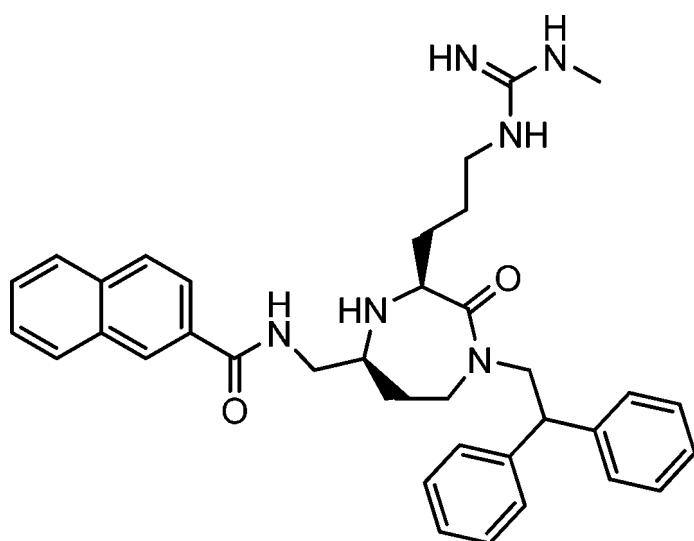
【0492】

10

20

30

【化119】

**67**

N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-メチルグアニジノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

20

【0493】

化合物63(10mg、0.019mmol)と、グアニル化剤66(56.9mg、0.19mmol)と、DIPSEA(6.6μL、0.038mmol)とをDCM(5mL)に入れた混合物を、室温にて16時間攪拌した。TFA(5mL)を加え、得られた混合物を室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取HPLCで精製して、67(0.53mg、4.7%)を白色の固体として得た。MS(ESI) 591.3(M+1); HPLC t_R 5.94分。

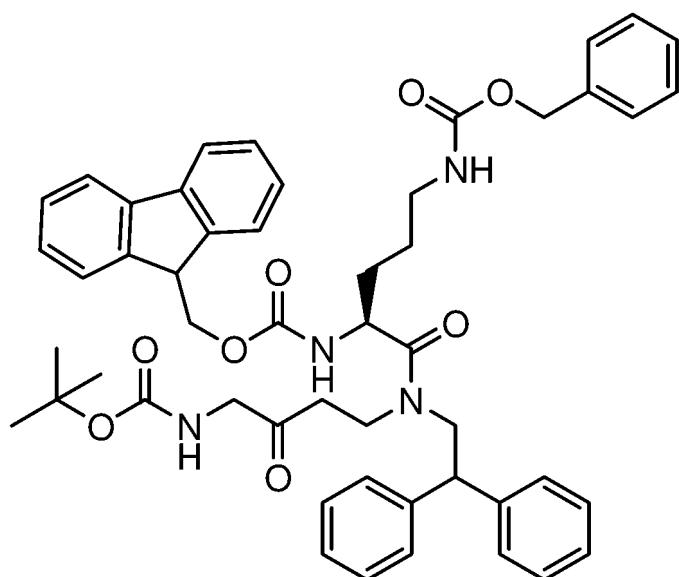
30

【0494】

実施例67-化合物68すなわち(S)-9-フルオレニルメチル-1-フェニル-10-(2,2-ジフェニルエチル)-18,18-ジメチル-4,9,13,16-テトラオキソ-2,17-ジオキサ-4,10,15-トリアザノナデカン-8-イルカルバメートの合成

【0495】

【化120】



68

10

20

(S)-9-フルオレニルメチル1-フェニル-10-(2,2-ジフェニルエチル)-18,18-ジメチル-4,9,13,16-テトラオキソ-2,17-ジオキサ-4,10,15-トリアザノナデカン-8-イルカルバメート

【0496】

Fmoc-L-Orrn(Cbz)-OH (1.78 g, 3.65 mmol)と、DIPPEA (0.64 mL, 3.65 mmol)と、HATU (1.39 g, 3.65 mmol)とをDCM (10 mL)に入れた攪拌混合物に、アミン17の溶液を室温にて加えた。攪拌を3時間継続し、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL)とブライン (20 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗68をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 853 (M+1); HPLC t_R 9.90分。

30

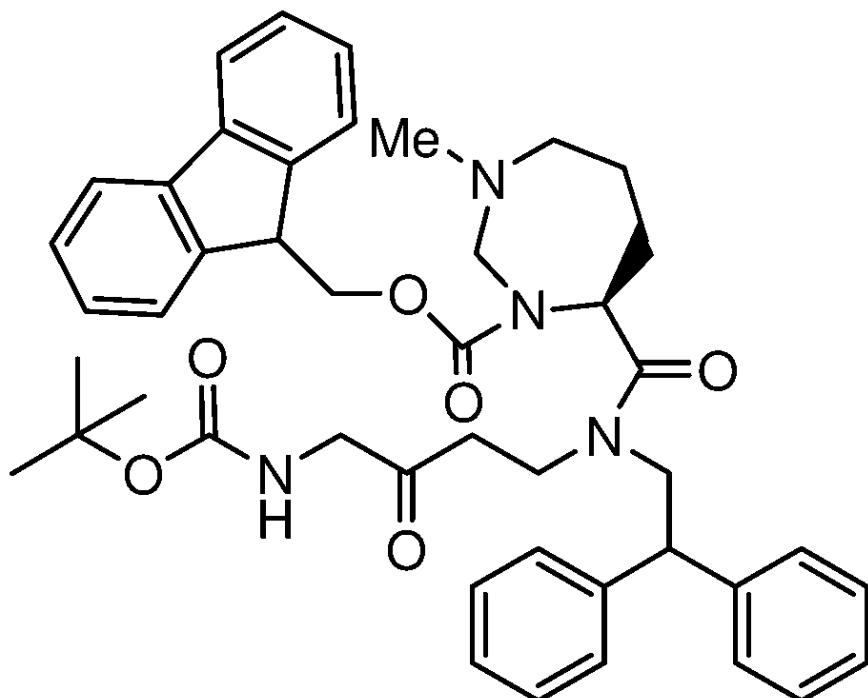
【0497】

実施例68-化合物69すなわち(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル7-((4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソブチル)-3-ジフェニルエチル)カルバモイル)-3-メチル-1,3-ジアゼパン-1-カルボキシレートの合成

【0498】

40

【化121】

**69**

(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル
 7-((4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-
 オキソブチル)(2,2-ジフェニルエチル)カルバモイル)-
 3-メチル-1,3-ジアゼパン-1-カルボキシレート

30

【0499】

68 (136 mg、0.159 mmol) と Pd/C (20 mg) とをエタノール (5 mL) に入れた混合物を H₂ 下にて 30 psi で 16 時間振盪した後、濾過し、減圧で濃縮して、粗アミン (90 mg、78%) を得た。このアミン (90 mg、0.125 mmol) を過量のホルムアルデヒド H₂O (37 mmol) 溶液で MeOH (5 mL) 中、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (23.5 mg、0.375 mmol) で処理した。1 時間後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 745 (M+1) ; HPLC ; HPLC t_R 7.83 分。

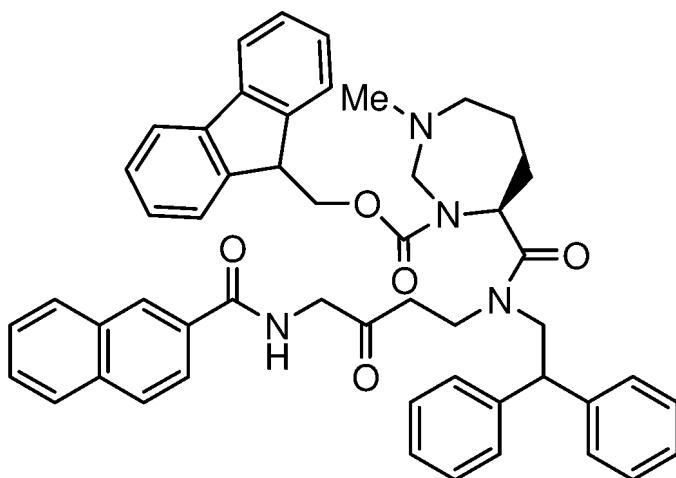
40

【0500】

実施例 69 - 化合物 70 すなわち (S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 7-((4-(2-ナフトアミド)-3-オキソブチル)(2,2-ジフェニルエチル)カルバモイル)-3-メチル-1,3-ジアゼパン-1-カルボキシレートの合成

【0501】

【化122】



10

70

(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル
7-((4-(2-ナフトアミド)-3-オキソブチル)
(2,2-ジフェニルエチル)-カルバモイル)-3-
メチル-1,3-ジアゼパン-1-カルボキシレート

20

【0502】

化合物69(8mg、0.011mmol)を1:1v/vのトリフルオロ酢酸/DCM混合物(2mL)で室温にて30分間処理した。この混合物を減圧下で濃縮し、DCM(5mL)に再溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(5mL)とブライン(5mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過した。次に、2-ナフト工酸(1.8mg、0.011mmol)と、DIPSEA(5.7μL、0.033mmol)と、BOP(4.8mg、0.011mmol)とをDCM(1mL)に入れた混合物で、攪拌しながら室温にて濾液を処理した。3時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)とブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI)799(M+1); HPLC t_R 7.90分。

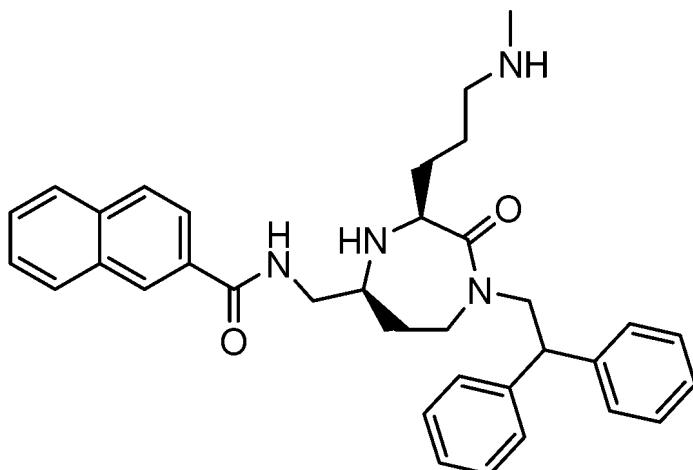
30

【0503】

実施例70-化合物71すなわちN-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-(メチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0504】

【化123】



71

N-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-(メチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

20

【0505】

70 (0.011 mmol) を DCM (5 mL) に入れた攪拌溶液に、ジエチルアミン (5 mL) を室温にて加えた。反応物を1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をDCM (5 mL) に再溶解させた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 mg、0.08 mmol) を室温にて加えた。攪拌を1時間継続し、得られた混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) とブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取HPLCによる精製で、71 (0.21 mg) を白色の固体として得た。MS (ESI) 549.3 (M+1) ; HPLC t_R 5.93分。

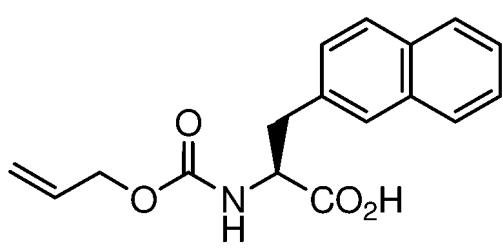
【0506】

実施例71 - 化合物72すなわち(S)-2-(アリルオキシカルボニルアミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパン酸の合成

30

【0507】

【化124】



72

(S)-2-(アリルオキシカルボニルアミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパン酸

【0508】

L-3-(2-ナフチル)アラニン塩酸塩 (5.0 g、19.8 mmol) と、Na₂CO₃ (7.3 g、69.3 mmol) と、1,4-ジオキサン (30 mL) とをH₂O (50 mL) に入れた攪拌混合物に、アリルクロロギ酸塩 (2.1 mL、19.8 mmol)

50

1) を 0 度加えた。得られた混合物を 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、0 度で pH 2 まで酸性化した。水性相を酢酸エチルで抽出 (3 × 20 mL) し、混合有機層を H₂O (50 mL) とブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、72 を無色の油 (5.8 g、97%) として得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。HPLC t_R 6.60 分。

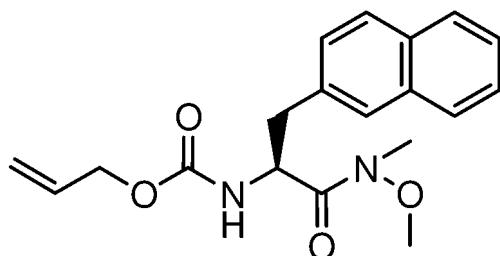
【0509】

実施例 72 - 化合物 73 すなわち (S)-アリル 1-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートの合成

【0510】

【化125】

10



73

20

(S)-アリル 1-(メトキシ(メチル)アミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート

【0511】

酸 72 (5.84 g、19.5 mmol) と、DIP EA (3.7 mL、2.09 mmol) と、BOP (8.63 g、19.5 mmol) とを DCM (10 mL) に入れた攪拌混合物に、N, O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (1.9 g、19.5 mmol) と DIP EA (7.3 mL、41.6 mmol) とを DCM (10 mL) に入れた事前混合溶液を室温にて加えた。攪拌を 16 時間継続し、反応混合物を、1 N の HCl (3 × 60 mL)、H₂O (3 × 60 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 60 mL)、ブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶離液として石油エーテル中 20% 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィによる精製で、73 (4.83 g、71%) を無色の油として得た。MS (ESI) 343 (M + 1); HPLC t_R 7.07 分。

30

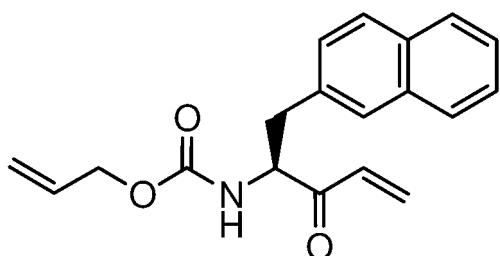
【0512】

実施例 73 - 化合物 74 すなわち (S)-アリル 1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタ-4-エン-2-イルカルバメートの合成

【0513】

40

【化126】



10

74

(S)-アリル1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタ-
4-エン-2-イルカルバメト

【0514】

0 で、臭化ビニルマグネシウムを THF (11.5 mL, 1 M) に入れた溶液をワインレブアミド 73 (1.58 g, 4.62 mmol) に窒素下で攪拌しながら一度に加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌したままにし、1 N の HCl / 氷混合物 (50 mL) に注いだ。水性混合物を DCM で抽出 (3 × 20 mL) し、混合 DCM 抽出物を、1 N の HCl (50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、生成物 74 (1.14 g, 80 %) を生成した。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 310 (M + 1); HPLC t_R 7.51 分。

20

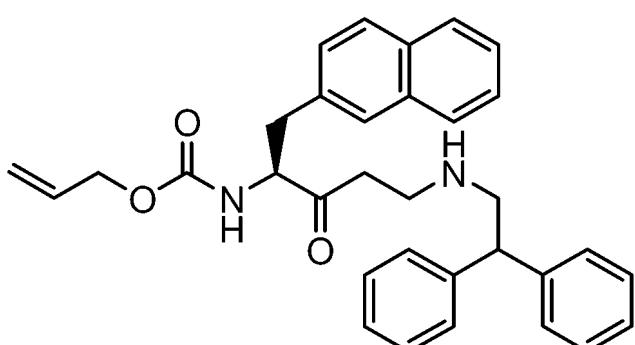
【0515】

実施例 74 - 化合物 75 すなわち (S)-アリル 5-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタン-2-イルカルバメートの合成

【0516】

【化127】

30



40

75

(S)-アリル5-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)-1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタン-2-イルカルバメト

【0517】

2,2-ジフェニルエチルアミン (0.45 g, 2.3 mmol) を DCM (55 mL) に入れた攪拌溶液に、ビニルケトン 74 (0.71 g, 2.3 mmol) を一度に加えた。攪拌を 2 時間継続し、反応混合物を精製することなく次のステップで使用した。MS (ESI) 507 (M + 1); HPLC t_R 7.22 分。

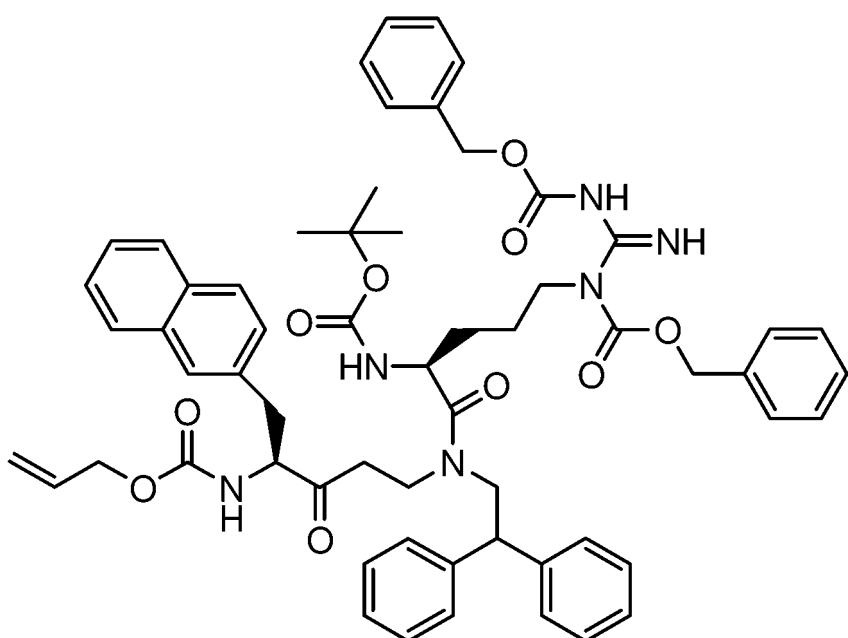
50

【0518】

実施例 75 - 化合物 76 すなわち (S)-アリル 5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)2)2,2-ジフェニルエチルアミノ)-1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタン-2-イルカルバメートの合成

【0519】

【化128】



10

20

30

76

(S)-アリル5-(N-(Boc-L-Arg(Cbz)2)2,2-ジフェニルエチルアミノ)-1-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソペンタン-2-イルカルバメート

【0520】

アミンアダクト 75 (2.3 mmol) の攪拌溶液に、Boc-L-Arg(Cbz)2-OH (1.25 g、2.3 mmol) と、DIPPEA (0.8 mL、4.6 mmol) と、HATU (0.87 g、2.3 mmol) とを DCM (15 mL) に入れた混合物を室温にて加えた。攪拌を 16 時間継続した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 20 mL) とブライン (10 mL) で洗浄し、続いて MgSO₄ 上で乾燥させた。溶離液として石油エーテル中 20% 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィによる精製で、76 を無色の油 (708 mg、3 ステップにわたって 30%) として得た。MS (ESI) 1031 (M + 1); HPLC t_R 10.80 分。

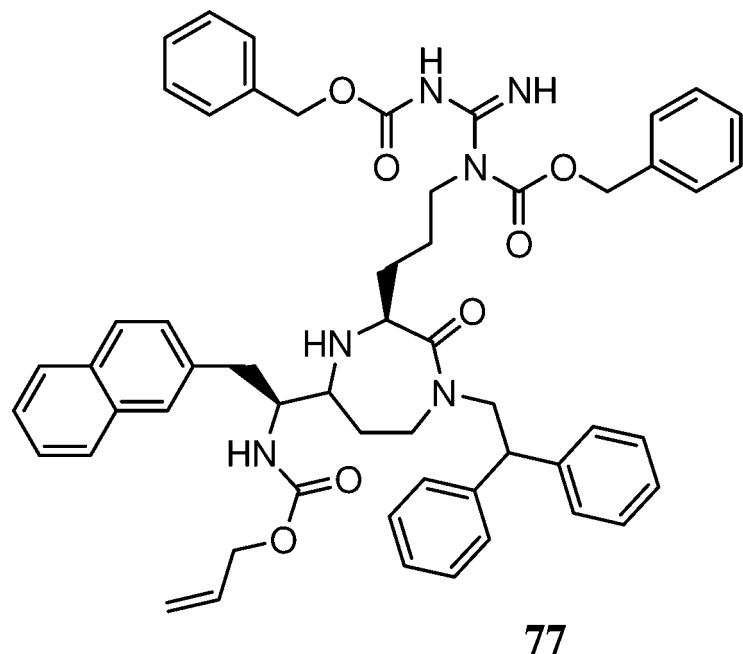
40

【0521】

実施例 76 - 化合物 77 すなわちアリル (S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(ビス(Cbz3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバメートの合成

【0522】

【化129】



77

アリル(S)-1-((3S,5RS)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-
(ビスCbz3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-
ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバメト

20

【0523】

アクリル中間体76(0.48g、0.47mmol)をDCM(5mL)に入れた攪拌溶液に、TFA(5mL)を室温にて加えた。攪拌を30分間継続した後、混合物をDCM(20mL)で希釈し、続いて飽和NaHCO₃水溶液(3×20mL)とブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。得られた溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.2g、0.94mmol)を攪拌しながら室温にて加えた後、30分後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液(3×20mL)とブライン(10mL)で洗浄し、続いてMgSO₄上で乾燥させた。粗77であるジアゼパン-2-オンC5のジアステレオマーの混合物を、それ以上精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI)915(M+1)。

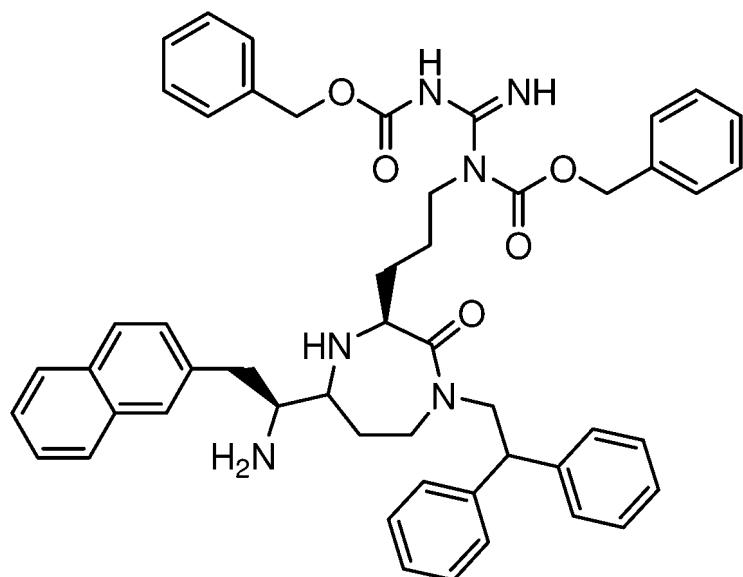
30

【0524】

実施例77-化合物78すなわちビス(Cbz)1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-アミノ-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)プロピル)グアニジンの合成

【0525】

【化130】



78

ビス(Cbz)1-(3-((2S,7RS)-7-((S)-1-アミノ-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)プロピル)グアニジン

【0526】

化合物77(36mg、0.039mmol)と、1,3-ジメチルバルビツール酸(7.4mg、0.047mmol)と、Pd(PPh₃)₄とをDCM(5mL)に入れた混合物を、室温にて真空中で4時間攪拌した。得られた混合物をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。MS(ESI)832(M+1)。

【0527】

実施例78-化合物79および80すなわちN-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アセトアミドおよびN-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アセトアミドの合成

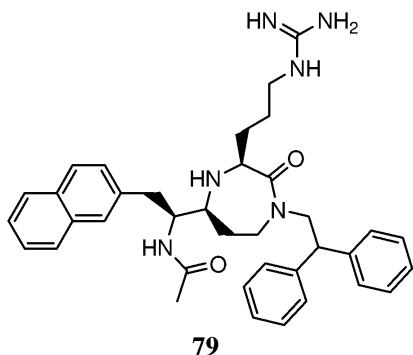
【0528】

10

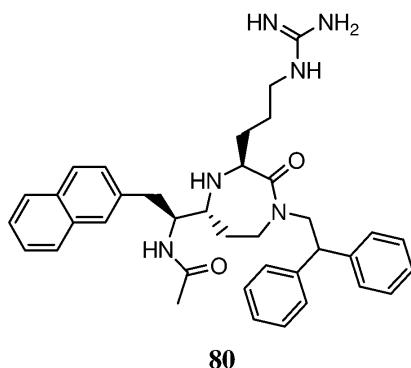
20

30

【化131】



N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アセトアミド



N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)アセトアミド

10

【0529】

アミン78(0.09mmol)をDCM(5mL)に入れた溶液を無水酢酸(8.6μL、0.09mmol)で攪拌しながら室温にて処理した。3時間後、混合物を濃縮し、EtOAcに再溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)とブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をMeOH(10mL)に溶解させ、Pd/C(5mg)を加え、溶液をH₂下にて20psiで16時間振盪した。反応物を濾過し、濃縮し、分取HPLCで精製して、好ましいジアステレオマー79(3mg)と、それほど好ましくないジアステレオマー80(6mg)とを白色の固体として得た。

79: MS (ESI) 606.4 (M+1); HPLC t_R 6.033分

80: MS (ESI) 606.3 (M+1); HPLC t_R 6.046分

20

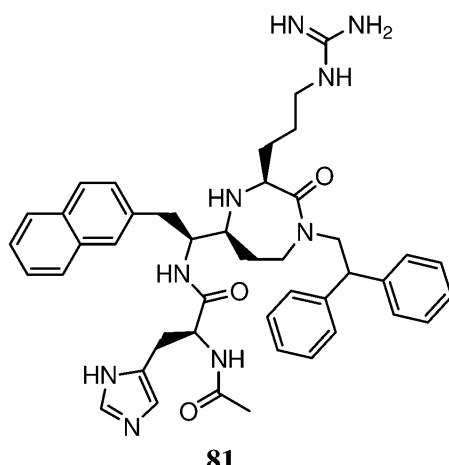
【0530】

実施例79-化合物81および82すなわち(S)-2-アセトアミド-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパンアミドおよび(S)-2-アセトアミド-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパンアミドの合成

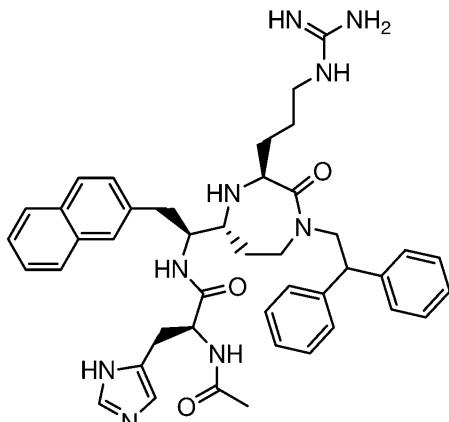
30

【0531】

【化132】



(S)-2-アセトアミド-N-((S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-3-(1H-イミダゾ-5-イル)プロパンアミド



(S)-2-アセトアミド-N-((S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-3-(1H-イミダゾ-5-イル)プロパンアミド

【0532】

A c - L - H i s - O H (3 3 . 6 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) と、 D I P E A (1 1 2 . 5 μ L 、 0 . 3 1 2 m m o l) と、 B O P (6 8 . 8 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) を D M F (1 m L) に入れた攪拌混合物に、 アミン 7 8 (0 . 0 3 9 m m o l) を室温にて加えた。攪拌を 1 6 時間継続した後、 反応混合物を D C M / H₂O 混合物 (1 0 m L 、 1 : 1 v / v) で希釈し、 水性相を D C M で抽出 (3 × 5 m L) した。混合 D C M 抽出物を飽和 N a H C O₃ 水溶液 (3 × 2 0 m L) とブライン (1 0 m L) で洗浄し、 M g S O₄ 上で乾燥させ、 減圧下で濃縮した。残渣を M e O H (5 m L) に再溶解させ、 P d / C (2 0 m g) を加えた。得られた混合物を H₂ 下にて 3 0 p s i で 1 6 時間振盪した後、 濾過し、 濃縮し、 分取 H P L C で精製して、 好ましいジアステレオマー 8 1 (1 . 9 m g) とそれほど好ましくないジアステレオマー 8 2 (0 . 9 m g) とを白色の固体として得た。

8 1 : M S (E S I) 7 4 3 . 4 (M + 1) ; H P L C t_R 5 . 4 8 9 分
8 2 : M S (E S I) 7 4 3 . 4 (M + 1) ; H P L C t_R 5 . 5 5 5 分

【0533】

実施例 8 0 - 化合物 8 3 および 8 4 すなわちプロピル (S) - 1 - ((3 S , 5 S) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ディアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメートおよびプロピル (S) - 1 - ((3 S , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - (3 - グアニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ディアゼパン - 5 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチルカルバメートの合成

【0534】

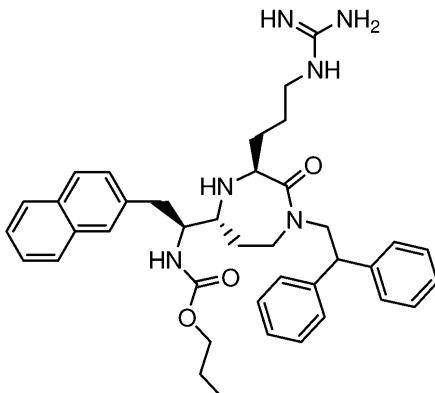
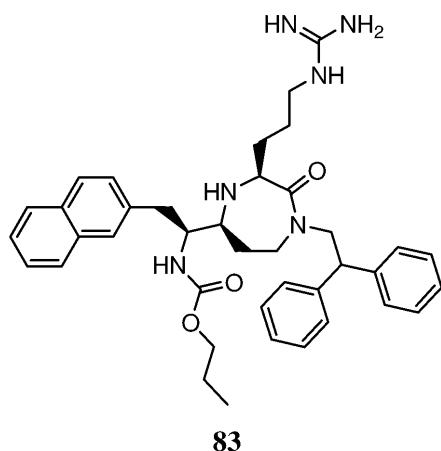
10

20

30

40

【化133】



10

プロピル(S)-1-((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-
3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-
5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバメト

プロピル(S)-1-((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-
3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-
5-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)エチルカルバメト

20

【0535】

77 (36 mg、0.039 mmol) と Pd/C (5 mg) とを MeOH (5 mL) に入れた混合物を、H₂ 下にて 20 psi で 16 時間振盪した後、濾過し、濃縮し、分取 HPLC で精製して、好ましいジアステレオマー 83 (0.07 mg) とそれほど好ましくないジアステレオマー 84 (2.7 mg) とを白色の固体として得た。

83 : MS (ESI) 650.3 (M + 1); HPLC t_R 6.52 分

84 : MS (ESI) 650.2 (M + 1); HPLC t_R 6.64 分

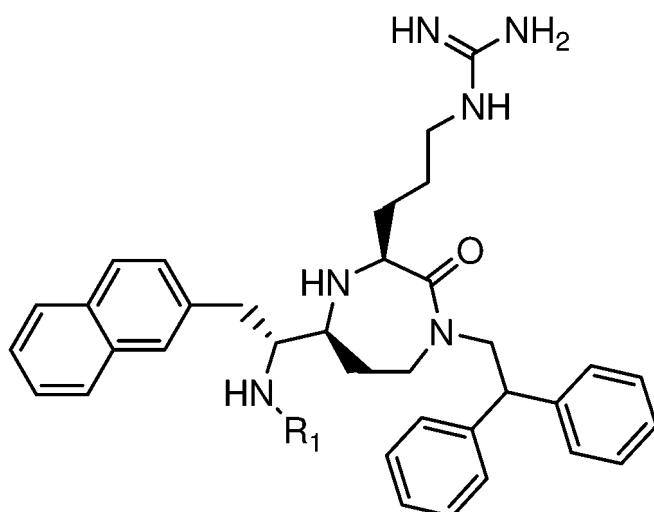
【0536】

実施例 81 - 化合物 85 ~ 87 すなわち 1 - (3 - ((2S,7S) - 7 - (N - R1 (R) - 1 - アミノ - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 4 - (2,2 - デジフェニルエチル) - 3 - オキソ - 1,4 - デジアゼパン - 2 - イル) プロピル) グアニジンの合成

30

【0537】

【化134】

**85-87**

1-(3-((2S,7S)-7-(N-R1(R)-1-アミノ-2-
(ナフタレン-2-イル)エチル)-4-(2,2-ジフェニルエチル)-
3-オキソ-1,4-ジアゼパン-2-イル)プロピル)グアニジン

20

【0538】

好ましいジアステレオマー化合物79、81、83と同様にして、実施例72～81で説明した手順を用いて、D-(2-ナフチル)アラニン塩酸塩を開始材料として化合物85～87を調製した。

【0539】

化合物	R ₁ 基	MS (M+1)	t _R (分)
85	Ac	606.2	6.01
86	Ac-His	743.5	5.41
87	プロピルオキシカルボニル	650.4	6.42

30

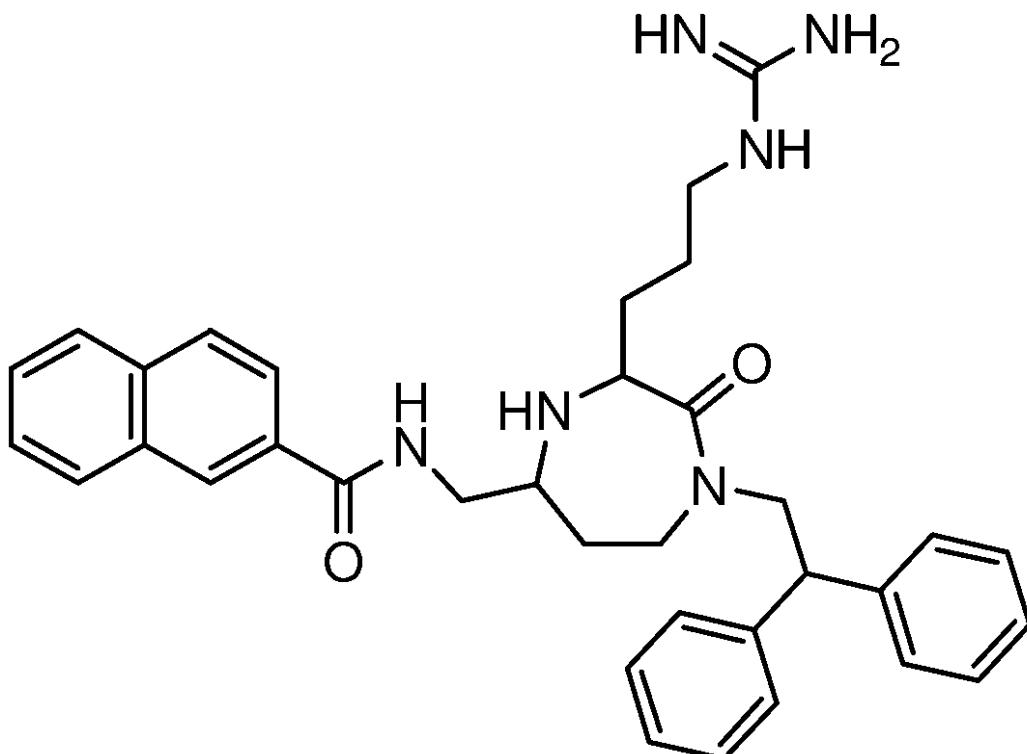
【0540】

実施例82～90：スキーム2による合成：N-((1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド88の4種類のジアステレオマーすべての調製

40

【0541】

【化135】

**88**

N-((1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

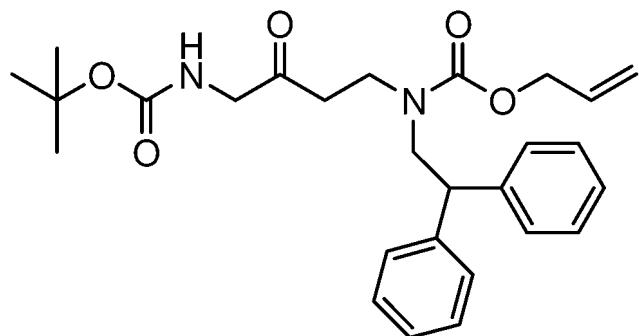
30

【0542】

実施例 82 - 化合物 89 すなわち 2,2-ジメチル-10-(2,2-ジフェニルエチル)-4,7,11-トリオキソ-3,12-ジオキサ-5,10-ジアザペンタデカ-14-エンの合成

【0543】

【化136】



10

89

**2,2-ジメチル-10-(2,2-ジフェニルエチル)-4,7,11-
トリオキソ-3,12-ジオキサ-5,10-ジアザペンタデカ-14-エン**

【0544】

実施例17のようにして、2,2-ジフェニルエチルアミン(3g)をBoc-ビニルケトン16(2.8g)に加えた。粗アダクト17にAllo-C1(1.6mL)を加え、第二級アミンが消費されたことがTLCで示されるまで反応物を攪拌した。THE溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂ゲル、石油エーテル/EtOAc)で精製して、3.2g(57%)の89を得た。

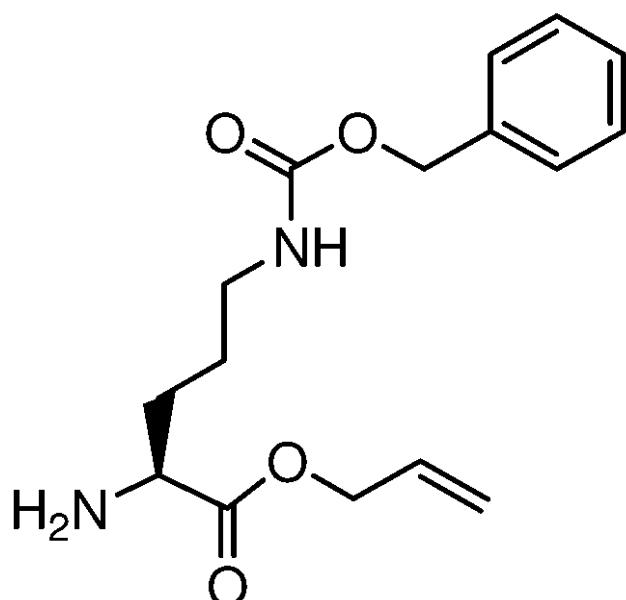
20

【0545】

実施例83-化合物90すなわち(S)-アリル2-アミノ-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノエート L-H-Orn(Cbz)-Oアリルの合成

【0546】

【化137】

**90**

10

20

(S)-アリル2-アミノ-5-
(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノエート

【0547】

H-L-Orn(Cbz)-OH (6.66 g, 25 mmol) と、アリルアルコール (17.56 mL, 25 mmol) と、p-TsOH (5.7 g, 30 mmol) とをベンゼン (200 mL) に溶解させ、ディーン・スターク条件下で5時間還流した。次に、溶媒の大部分を留去し、残りを真空下で除去した。得られた固体をDCMから再結晶させ、濾過し、乾燥させて、11.19 g (94%) のトシリ酸塩を得た。遊離アミンを得るために、固体をDCMに溶解させ、飽和NaHCO₃で洗浄し、水性層をDCMで洗浄(3x)し、有機層をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発乾固させた。

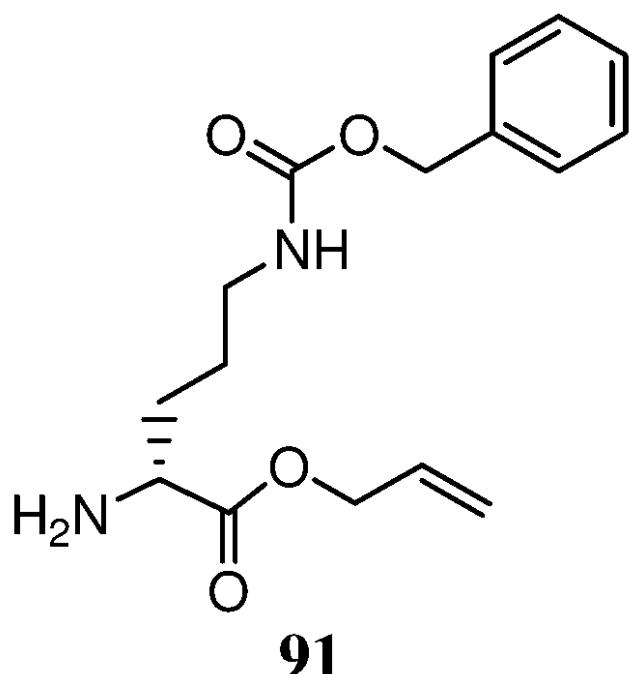
30

【0548】

実施例84 - 化合物91すなわち(R)-アリル2-アミノ-5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノエート D-H-Orn(Cbz)-Oアリルの合成

【0549】

【化138】



10

20

(R)-アリル2-アミノ-5-
(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペントノエート

【0550】

実施例83のようにしてH-D-Orn(Cbz)-OH(6.66g、25mmol)を91のトシリ酸塩10.93g(91%)に変換した後、遊離アミンに変換した。

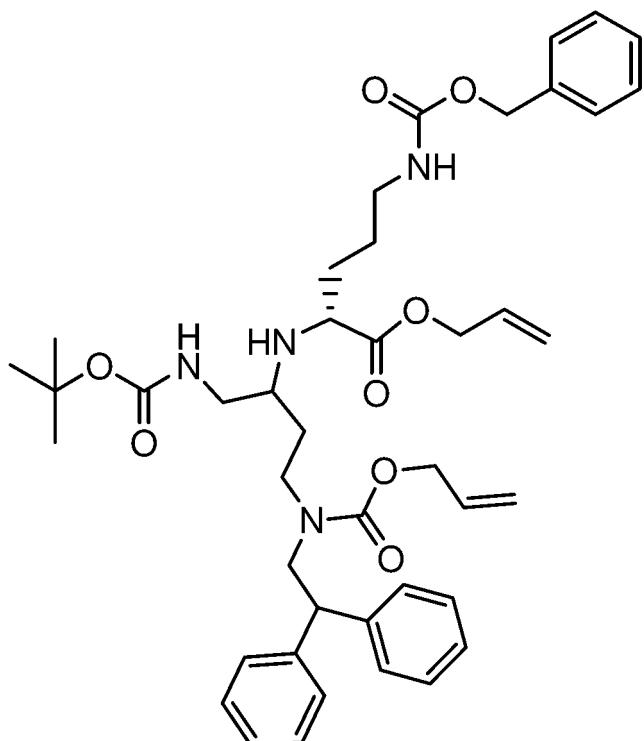
30

【0551】

実施例85-化合物92すなわち(2R)-アリル5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(10-(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-4,11-ジオキソ-3,12-ジオキサ-5,10-ジアザペントデカ-14-エン-7-イルアミノ)ペントノエートの合成

【0552】

【化139】

**92**

(2R)-アリル5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(10-
(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-4,11-ジオキソ-3,12-
ジオキサ-5,10-ジアザペンタデカ-14-エン-7-イルアミノ)ペンタノエト

【0553】

保護アミノケトン89(746mg、1.6mmol)と、D-Orn(Cbz)-Oアリル91(538mg、1.76mmol)と、NaBH(OAc)₃(678mg、3.2mmol)とを最小量のDCMに入れたものを、24時間攪拌した。ワークアップ直前に一滴のAcOHを加え、この時点で飽和NaHCO₃を加え、DCMで抽出(3×)し、有機抽出物を組み合わせ、飽和NaHCO₃とH₂Oで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィ(SiO₂ゲル、石油エーテル/EtOAc)で精製して、890mg(74%)の92をジアステレオ異性体の混合物として得た。

【0554】

実施例86-化合物93すなわち(2S)-アリル5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(10-(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-4,11-ジオキソ-3,12-ジオキサ-5,10-ジアザペンタデカ-14-エン-7-イルアミノ)ペンタノエートの合成

【0555】

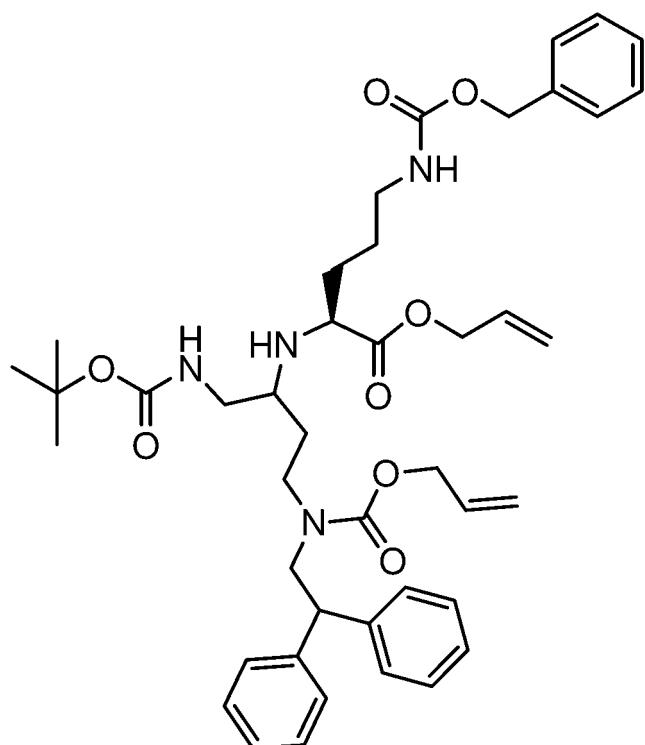
30

20

30

40

【化140】

**93**

(2S)-アリル5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(10-(2,2-ジフェニルエチル)-2,2-ジメチル-4,11-ジオキソ-3,12-ジオキサ-5,10-ジアザペンタデカ-14-エン-7-イルアミノ)ペントノエト

【0556】

実施例86の手順に従って、L-Orrn(Cbz)-Oアリル90(592mg、1.93mmol)を一組のジアステレオマー93(925mg、76%)の混合物に変換した。

【0557】

実施例87-化合物94および95すなわち(3R,5S)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz-3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンおよび(3R,5R)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz-3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0558】

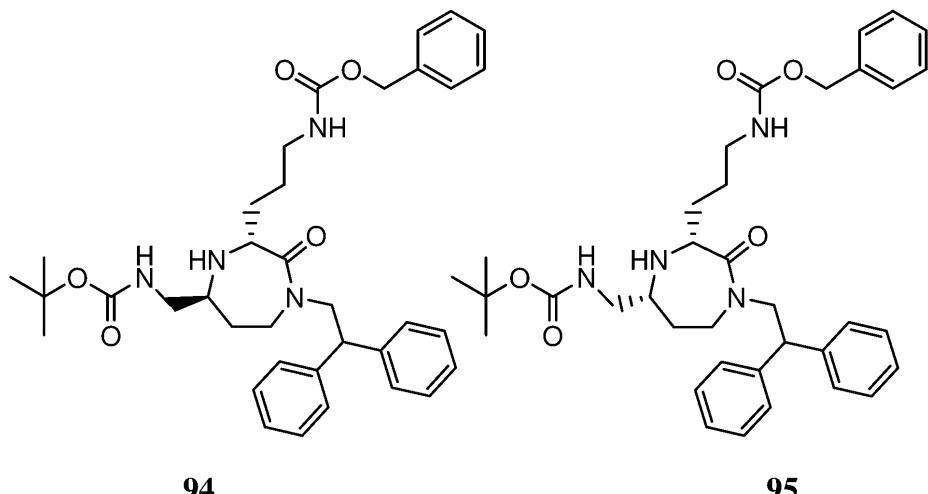
30

40

10

20

【化141】



(3R,5S)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン
 (3R,5R)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

【0559】

A 110c / アリル保護誘導体92(840mg、1.11mmol)を最小量のDCMに溶解させた。1,3-ジメチルバルビツール酸(346mg、2.22mmol)と触媒Pd(PPh₃)₄を加え、反応物を真空中で脱気し、密閉し、一晩攪拌した。反応物をDCMで50mLまで希釈し、DIPSEA(430mg、3.33mmol)とBOP(540mg、1.22mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した。DCMを真空中で除去し、残渣をEtOAcに取り、洗浄(飽和NaHCO₃、H₂O、飽和NaCl)し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた(TLC: EtOAc、2スポット、R_f 0.33および0.57)。2種類のジアステレオマー生成物をカラムクロマトグラフィ(SiO₂ ゲル、石油エーテル/EtOAc)で分離して、362mgの先に溶出される(3R,5S)異性体94と342mgの後から溶出される(3R,5R)異性体95を得た。

【0560】

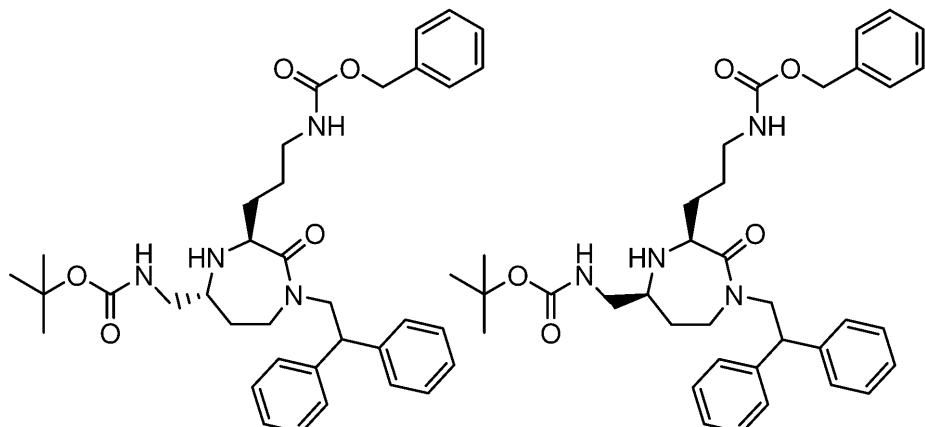
実施例88 - 化合物96および97すなわち(3S,5R)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンおよび(3S,5S)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0561】

20

30

【化142】



96

(3R,5S)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

97

(3R,5R)-5-(N-Bocアミノメチル)-3-(N-Cbz 3-アミノプロピル)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

【0562】

L - Orn - 誘導アクリル材料 93 (870 mg) から、実施例 87 の手順に従って (3S, 5R) (312 mg) 異性体と (3S, 5S) (331 mg) 異性体を得た。

【0563】

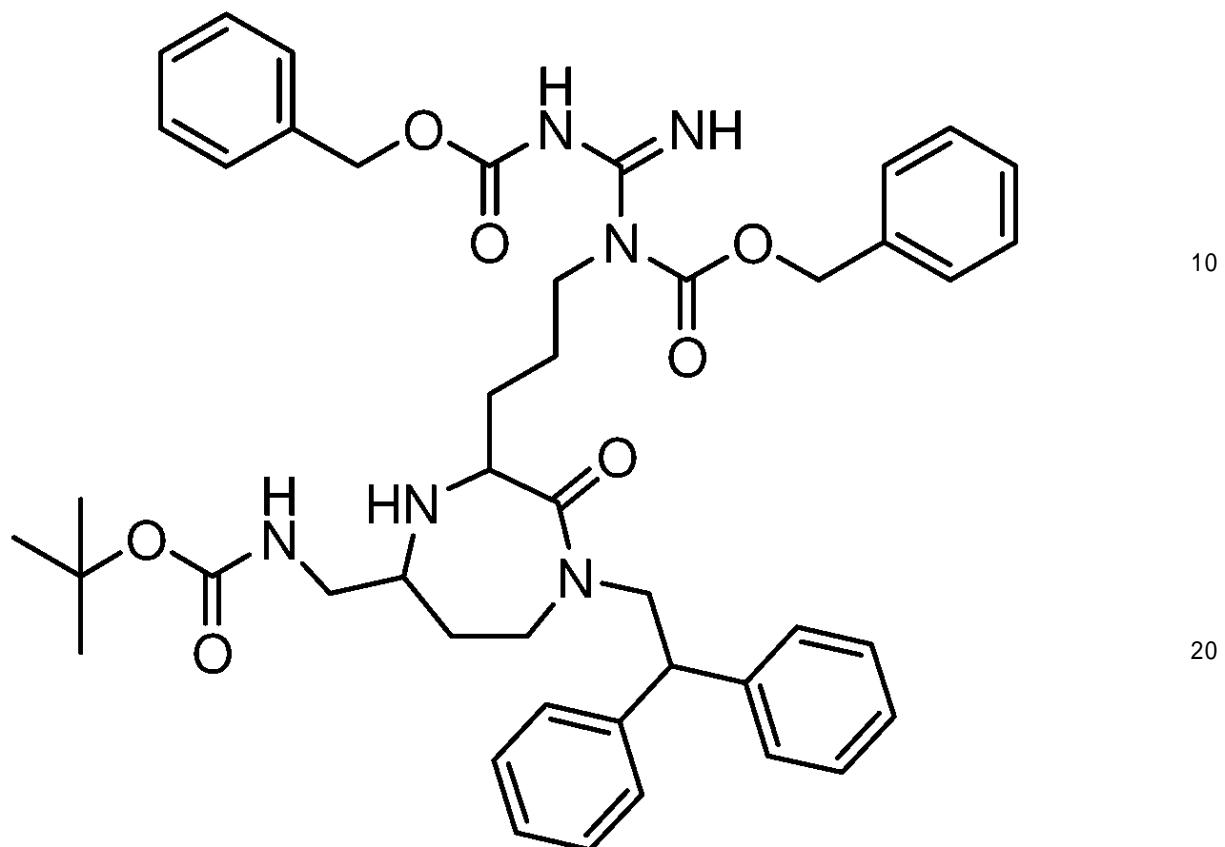
実施例 89 - 化合物 98 ~ 101 すなわち 5 - (N - Boc アミノメチル) - 3 - (N, N' - Cbz₂ 3 - グアニジノプロピル) - 1 - (2, 2 - デフェニルエチル) - 1, 4 - デアゼパン - 2 - オンの合成

【0564】

10

20

【化143】

**98-101**

30

【0565】

94のOrn-Cbz基をメタノール中にて触媒Pd/C上で一晩水素化(H₂、30psi)して除去した。この溶液をCelliteで濾過し、蒸発させて固体を得た。得られたアミン(187mg、0.39mmol)をDCMに入れた溶液を、グアニル化試薬CbzNHC(=NCbz)NHTf(196mg、0.43mmol)をDCMに入れた溶液と混合した。TEA(43mg、0.43mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。この溶液をDCMで希釈し、洗浄(KHSO₄、飽和NaHCO₃、ブライン)し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固させた後、ヘキサン/EtOAcを溶離液とするSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、(3R,5S)98(182mg、59%)を得た。他の異性体95~97も同様にして変換し、

40

99(3R,5R):148mgのアミンから171mg(68%)

100(3S,5S):72mgのアミンから80mg(65%)

101(3S,5R):144mgのアミンから142mg(58%)

を得た。

【0566】

実施例90-化合物102~105の合成

102 N-(((3R,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

103 N-(((3R,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グア

50

ニジノプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - イル) メチル) - 2 - ナフトアミド

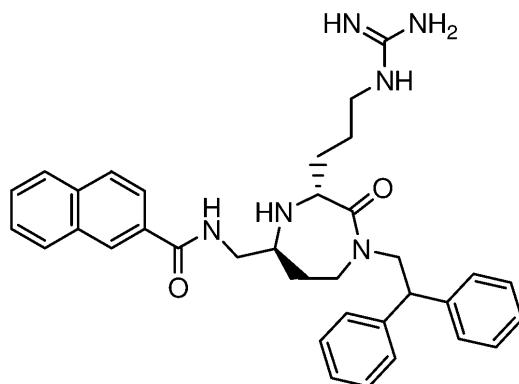
104 N - (((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

105 N - (((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

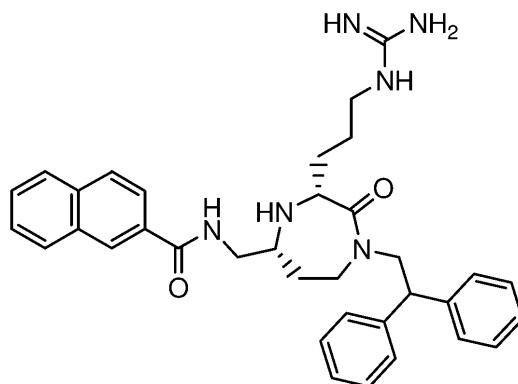
【0567】

【化144】

10



102

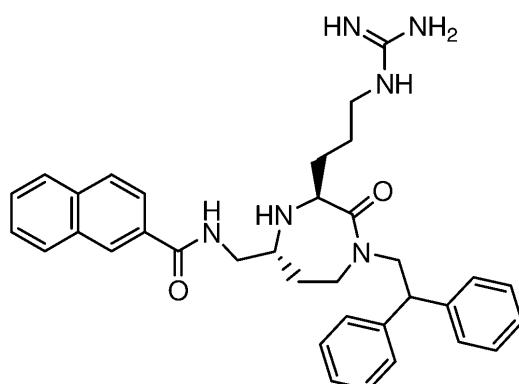


103

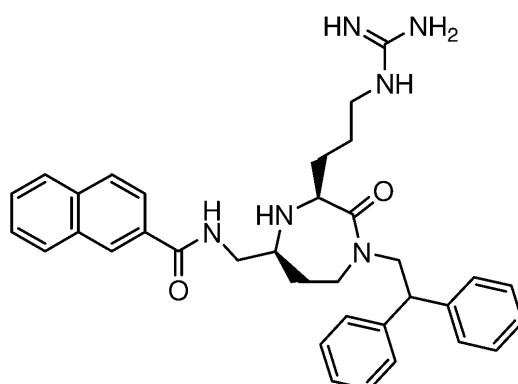
N-(((3R,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

N-(((3R,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

20



104



105

N-(((3S,5R)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

N-(((3S,5S)-1-(2,2-ジフェニルエチル)-3-(3-グアニジノプロピル)-2-オキソ-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル) - 2 - ナフトアミド

30

40

【0568】

Boc誘導体99(180mg)をDCM(1mL)に入れたものをTFA(1mL)で20mL処理した。溶媒を蒸発により除去し、NaHCO₃の溶液を加え、DCMで3回抽出した。このジクロロメタン溶液をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗脱保護アミンをDCMに入れたものの一部(56mg、0.086mmol)を、2-ナフト酸(16mg)、DIPPEA(60μL)、BOP(42mg)と一緒に30分間攪拌した。MeOHを加え、反応物を一晩攪拌した。反応物を濾過した後、石油エーテル/EtOAcを溶離液として用いるSiO₂上のフラッシュクロマトグラフィで精

50

製し、(3R,5R)異性体(43mg、94%)を得た。他の異性体も同様にして変換し、(3R,5S):60mgの98から41mg(85%)、(3S,5R):40mgの101から27mg(70%)、(3S,5S):20mgの100から13mg(74%)を得た。

【0569】

各化合物をジオキサン:MeOHに溶解させ、触媒Pd/C上で30psiのH₂下にて一晩水素化した。この溶液をCelliteで濾過し、蒸発させて固体を得た。102(3R,5S):41mgから27mg(96%)、103(3R,5R):43mgから25mg(85%)、104(3S,5R):13mgから11mg(定量)、105(3S,5S):6mgから3mg(73%)。

【0570】

化合物	立体化学	MS (M+1)	t _R (分)
102	(3R,5S)	577.4	5.775
103	(3R,5R)	577.5	5.750
104	(3S,5R)	577.5	5.783
105	(3S,5S)	577.3	5.787

【0571】

実施例91 - 化合物425、565、580～585の合成

425 6 - クロロ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

565 6 - クロロ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

580 6 - クロロ-N-(((3R,5R)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

581 6 - クロロ-N-(((3S,5R)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

582 6 - クロロ-N-(((3R,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

583 6 - クロロ-N-(((3S,5R)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

584 6 - クロロ-N-(((3R,5S)-2-オキソ-1-((R)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

585 6 - クロロ-N-(((3R,5R)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミド

【0572】

10

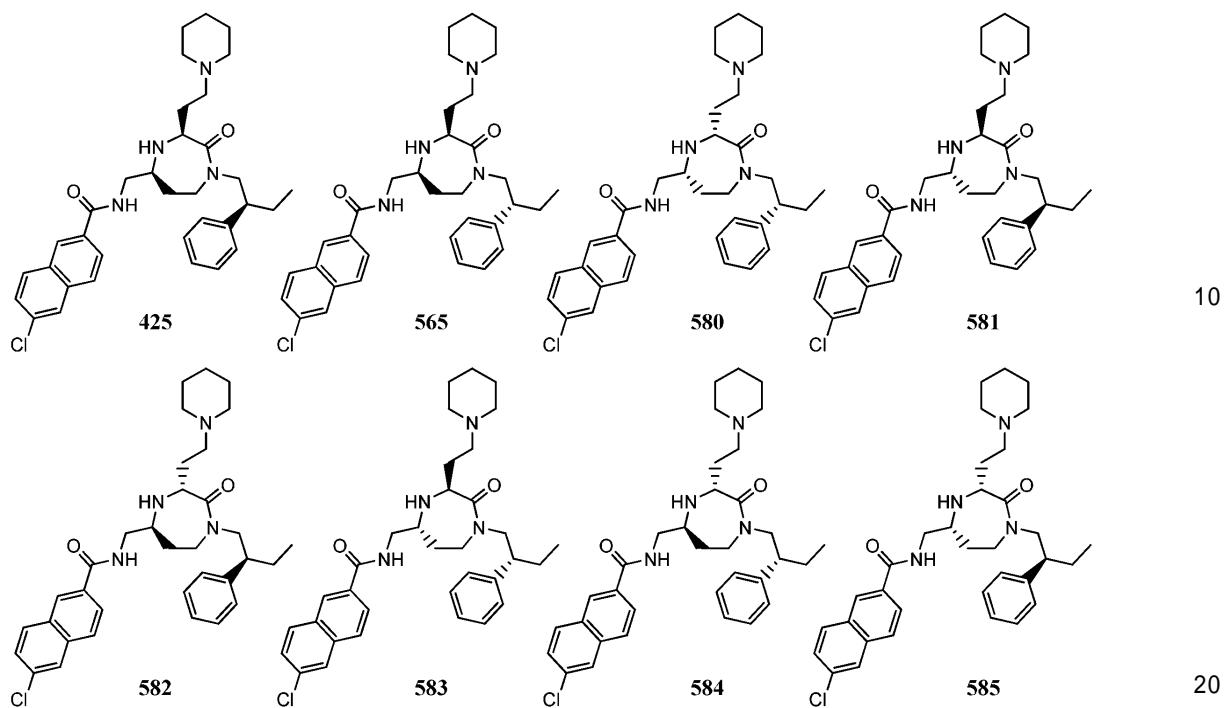
20

30

40

50

【化145】



【0573】

化合物102～104の調製に使用したものと同様の手順(スキーム2の経路)で化合物425、565、580～585を調製した。また、スキーム1の経路に従って化合物425、565、580および585を調製した。化合物425を調製するための詳細な手順は実施例92～99に含まれる。

【0574】

化合物	立体化学	MS (M+1)	t _R (分)
425	(3S,5S,2'S)	575.3	6.269
565	(3S,5S,2'R)	574.8	6.265
580	(3R,5R,2'R)	575.4	6.404
581	(3S,5R,2'S)	575.2	6.262
582	(3R,5S,2'S)	575.2	6.110
583	(3S,5R,2'R)	575.1	6.211
584	(3R,5S,2'R)	575.2	6.253
585	(3R,5R,2'S)	575.4	6.274

【0575】

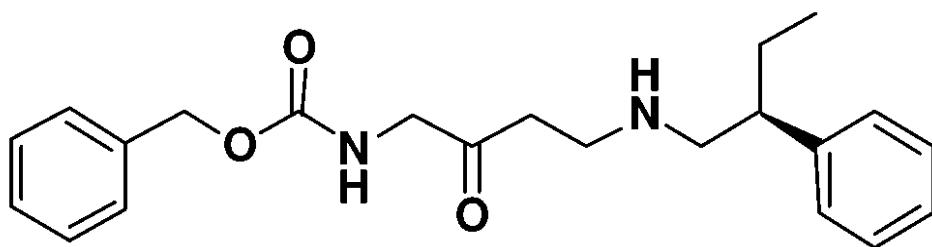
実施例92-化合物586すなわち(S)-N-(2-オキソ-4-(2-フェニルブチルアミノ)ブチル)-3-フェニルプロパンアミドの合成

30

40

50

【0576】
【化146】



10

586

【0577】

(S) - フェニルブチルアミン (8.5 g、57.07 mmol) を DCM (100 ml) に入れた溶液に、, , - 不飽和ケトン 27 (12.5 g、57.1 mmol) を DCM (100 ml) に入れた溶液を室温にて一度に加えた。得られた混合物を、すべての, , - 不飽和ケトンが消費されるまで (1時間以内) 攪拌した後、共役付加アダクト 586 をそのまま次の反応で使用した。

HPLC t_R 5.71分MS (ESI) 369.3 ($M + 1$)

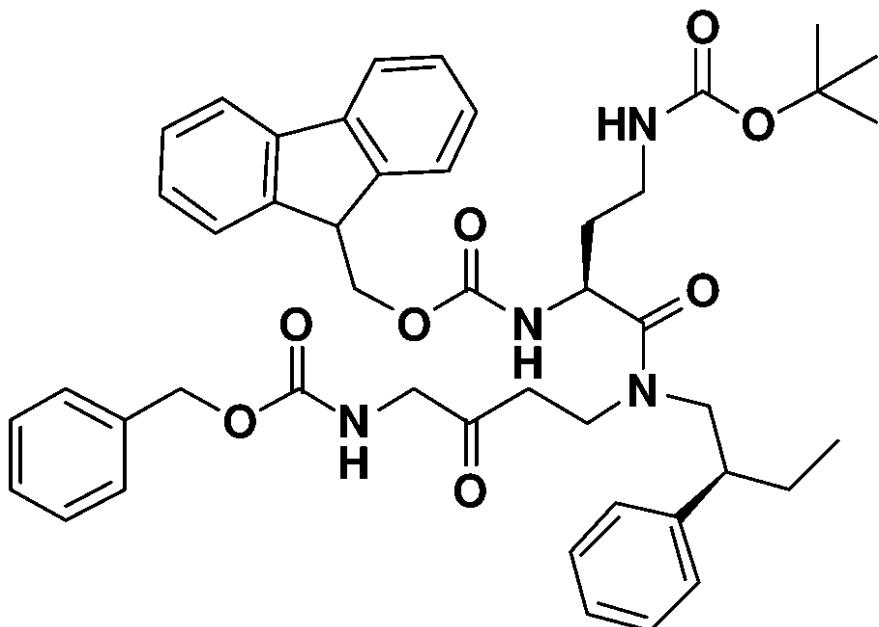
【0578】

実施例 93 - 化合物 587 すなわち (S) - 9 - フルオレニルメチル 10 - [(S) - 2 - フェニルブチル] - 2, 2 - ジメチル - 18 - フェニル - 4, 9, 13, 16 - テトラオキソ - 3, 17 - ジオキサ - 5, 10, 15 - トリアザオクタデカン - 8 - イルカルバメートの合成

【0579】

20

【化147】

**587**

10

20

【0580】

新たに調製したアミン586をDCM(200mL)に入れたものに、Fmoc-L-Dab(Boc)OH(32.7g、74.2mmol)に続いてDIPC(11.5g、74.2mmol)を室温にて加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、副生成物であるジイソプロピル尿素をCellite(登録商標)のパッドでの濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これを溶離液として30~70%EtOAc/石油スピリットを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、587(19.9g、2ステップにわたって収率44%)を得た。

30

TLC r_f 0.23(50%EtOAc/石油スピリット)HPLC t_R 10.03分

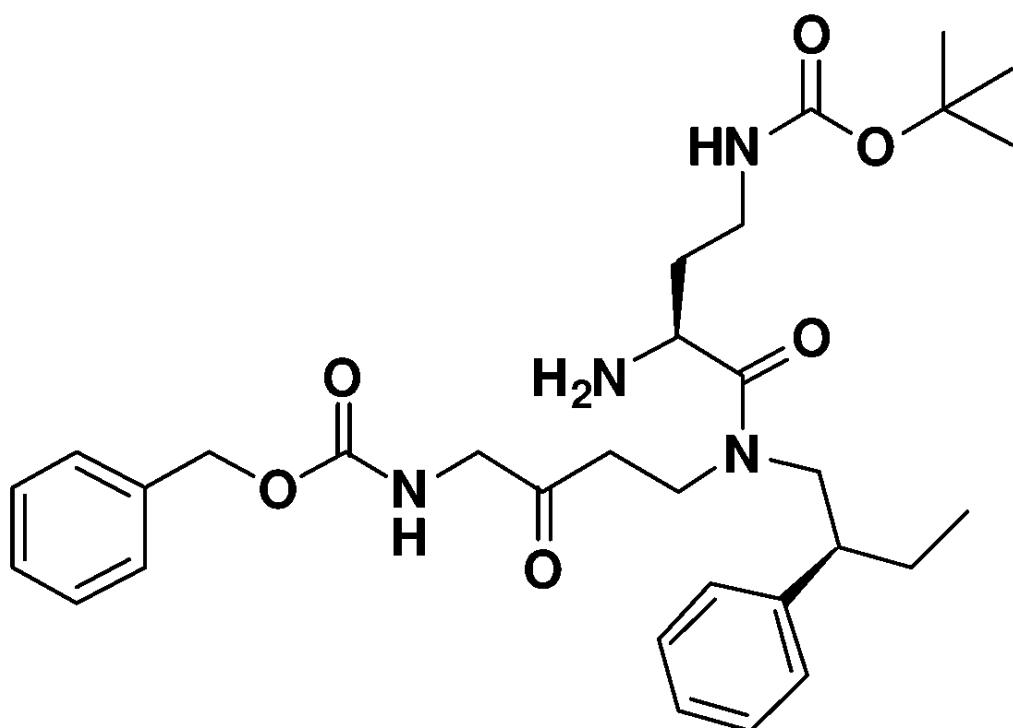
MS(ESI) 791.2(M+1)

【0581】

実施例94-化合物588すなわち(S)-10-[(S)-2-フェニルブチル]-2,2-ジメチル-8-アミノ-18-フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカンの合成

【0582】

【化148】

**588**

【0583】

ジエチルアミン（30mL）を、アシル化アミン587（19.9g、25.19mmol）をDCM（30mL）に入れた溶液に室温にて加え、得られた混合物を30分間攪拌した。溶媒とジエチルアミンを減圧下で除去し、所望の生成物588を得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

HPLC t_R 6.85分

MS (ESI) 569.3 ($M + 1$)

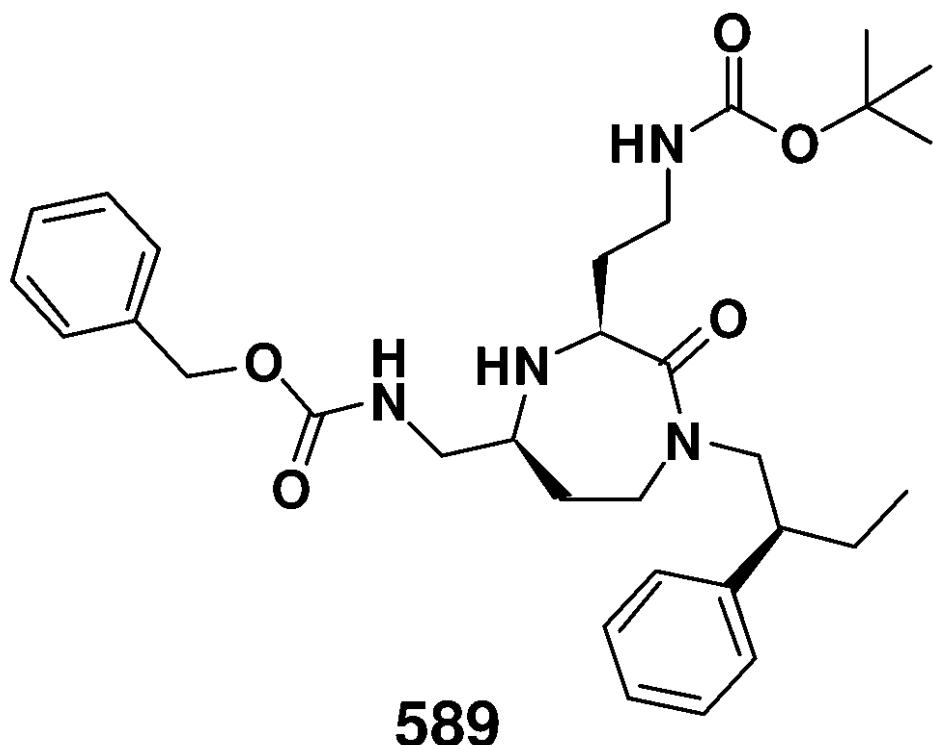
【0584】

実施例95 - 化合物589すなわち（3S,5S）-3-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル）-5-（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）-1-[（S）-2-フェニルブチル]-1,4-ジアゼパン-2-オンの合成

【0585】

30

【化149】



【0586】

粗 Fmoc 脱保護材料 588 を DCM (50 mL) に入れた溶液に、AcOH (15 mL) に続いて NaBH(OAc)₃ (5.34 g、25.2 mmol) を室温にて一度に加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ (水) 溶液 (80 mL × 3) とブライン (80 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。有機層を濾過して減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。これを 50 ~ 100% EtOAc / 石油スピリットに 30 続いて 20% MeCN / EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、生成物 589 (12.3 g、2ステップにわたって 88%) を得た。

TLC r_f 0.19 (70% EtOAc / 石油スピリット)

HPLC t_R 7.06 分

MS (ESI) 553.3 (M + 1)

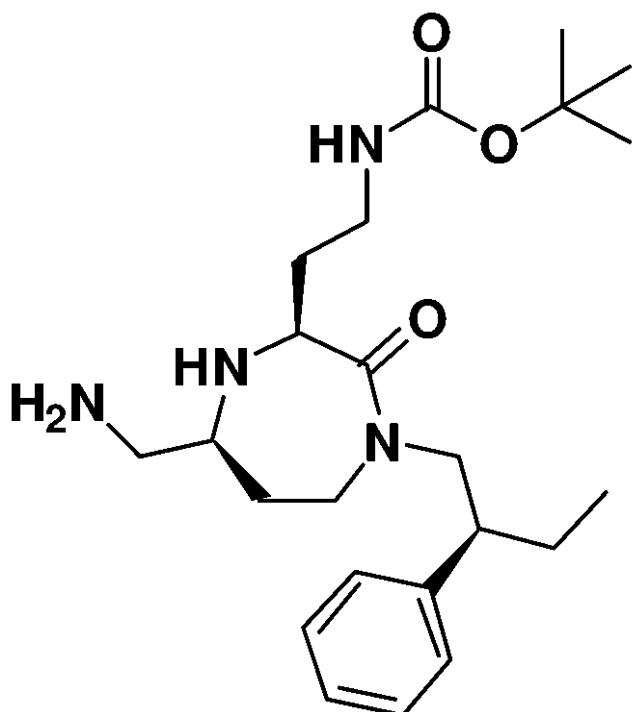
【0587】

実施例 96 - 化合物 590 すなわち t-ブチル 2-[{(2S,7S)-7-アミノメチル-3-オキソ-4-[(S)-2-フェニルブチル]-1,4-ジアゼパン-2-イル}エチルカルバメートの合成

【0588】

40

【化150】

**590**

【0589】

Cbz保護生成物589(12.3g、22.3mmol)と5%Pd/C(2g)とをMeOH(100mL)に入れた混合物を室温にて水素下、大気圧で1時間振盪した。次に、この混合物をCellite(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗アミン590を得た。粗材料をそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

HPLC t_R 5.77分MS (ESI) 419.3 ($M + 1$)

【0590】

実施例97 - 化合物591すなわちtert-ブチル2-((2S,7S)-7-((6-クロロ-2-ナフトアミド)メチル)-3-オキソ-4-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-2-イル)エチルカルバメートの合成

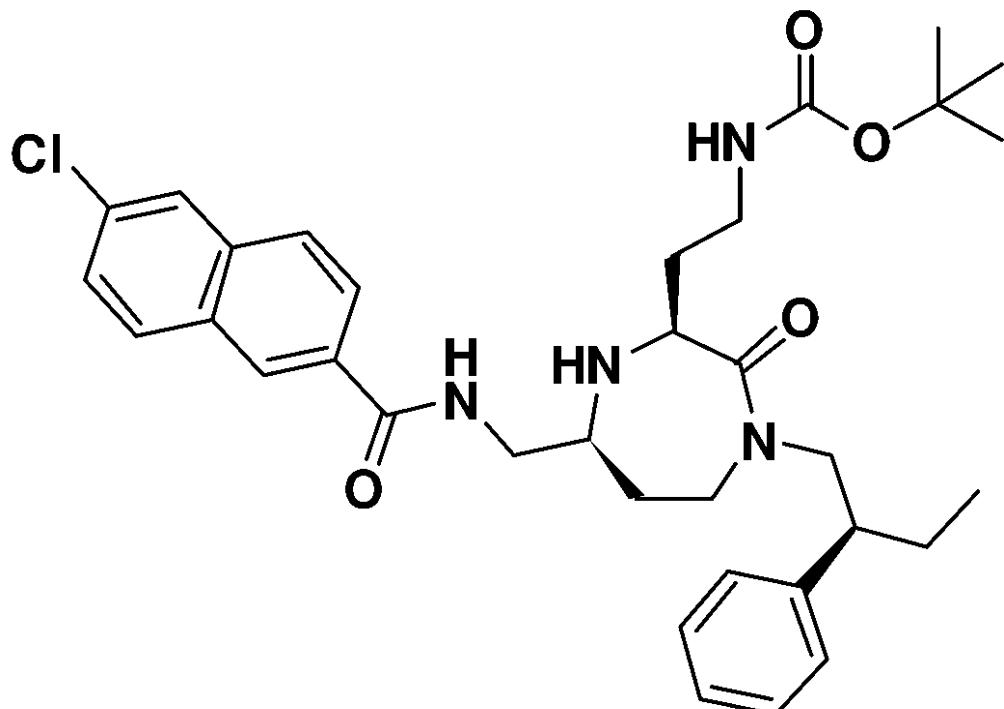
【0591】

30

20

30

【化151】

**591**

【0592】

遊離アミン590と6-クロロ-2-ナフト酸(4.58g、22.3mmol)とをDCM(125ml)に入れた溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(7.74mL、44.5mmol)とBOP(9.84g、22.3mmol)とを室温にて加えた。得られた混合物を16時間攪拌した後、DCMを減圧下で除去した。残渣をEtOAc(80mL)に取り、続いて飽和NaHCO₃(水性)(100mL×5)とブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。有機層を濾過および濃縮することで、粗材料を得た。これを溶離液として80~100%EtOAc/石油スピリットを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、生成物591(10.7g、79%)を得た。

TLC r.f. 0.31(80%EtOAc/石油スピリット)

HPLC t_R 7.66分

MS(ESI) 607.2(M+1)

【0593】

実施例98-化合物465すなわちN-((3S,5S)-3-(2-アミノエチル)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-6-クロロ-2-ナフトアミドの合成

【0594】

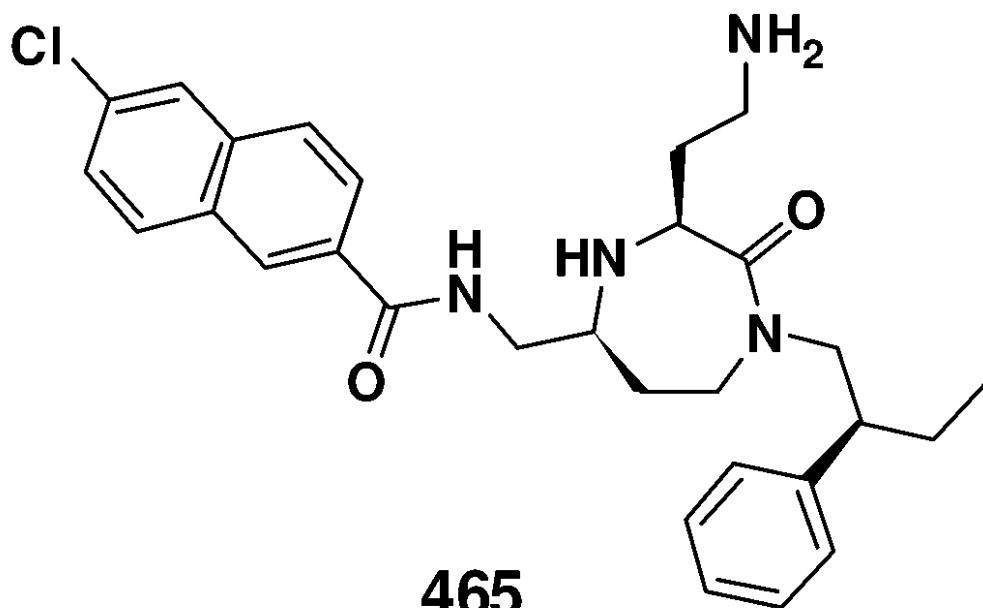
30

20

30

40

【化152】



10

20

【0595】

Boc保護材料591(10.7g、17.6mmol)をDCM(26mL)に入れた溶液に、TFA(26mL)を一度に加え、得られた混合物を室温にて1時間攪拌した。DCMを減圧下で除去し、残渣をEtOAc(30mL)に取り、飽和NaHCO₃(水性)(30mL×3)とブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。有機層を濾過して減圧下で濃縮し、粗アミン465を得た。これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

HPLC t_R 5.98分

30

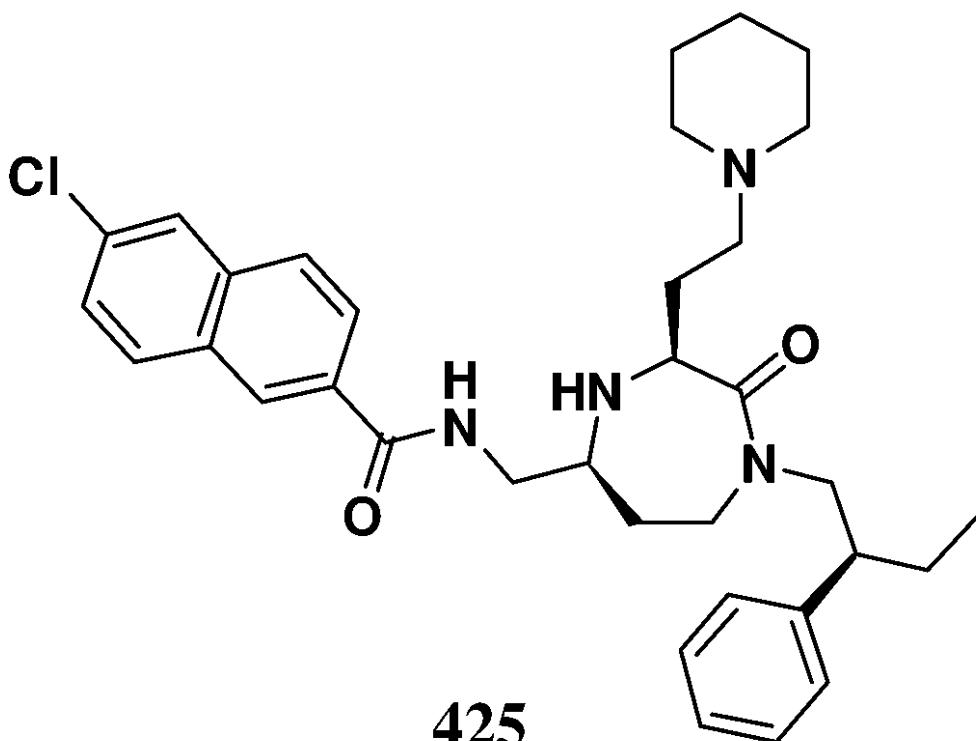
MS(ESI) 507.0(M+1)

【0596】

実施例99 - 化合物425すなわち6-クロロ-N-(((3S,5S)-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0597】

【化153】



【0598】

粗アミン465をC₆H₅CN(800mL)に入れた混合物に、1,5-ジブロモペンタン(23.9mL、175.7mmol)を加え、続いてK₂CO₃(48.6g、351.4mmol)を加えた。得られた混合物を室温にて44時間攪拌し、反応時間が長くなることで過剰なアルキル化につながらないようにしつつ、sm(6.0分)から生成物(6.4分)への変換をHPLCで監視し、プロモペンチル-アルキル化副生成物(7.1分間)を生成した。単離時、過剰なジブロモプロパンの除去前に粗溶液の過剰な加熱/濃縮を回避し、ピペリジン環の過剰なアルキル化を避けなければならない。K₂CO₃をCelite(登録商標)のパッドでの濾過により除去し、濾液を石油スピリットで洗浄(800mL×2)した。MeCN相を減圧下で400mLまで濃縮し、石油スピリットで洗浄(400mL×2)した。MeCNを減圧下でさらに200mLまで濃縮し、石油スピリットで洗浄(200mL×2)した。最終石油スピリット洗浄物(washing)の蒸発で、それ以上の1,5-ジブロモペンタンが抽出されないことが明らかになつたため、MeCN相を減圧下で濃縮した。

アミノプロピル官能化TLC r f 0.05~0.47(80% EtOAc/石油スピリット)

分析HPLC t_R 6.41分

MS(ESI) 575.2(M+1)。

【0599】

アミノプロピル官能化シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィの組み合わせおよび/またはアセトニトリルからの再結晶化によって、粗生成物を精製した。

フラッシュカラム：20%酢酸エチル/石油スピリット中アミノプロピル官能化シリカゲル(154g)を充填したカラムに、粗遊離塩基油(7.2g)を仕込んだ。このカラムを20%酢酸エチル/石油スピリット(150mL)で溶出し、続いて50%酢酸エチル/石油スピリット(150mL)、80%酢酸エチル/石油スピリット(150mL×2)、100%酢酸エチル(150mL)、最後に100%アセトニトリル(150mL)で溶出した。425を含有する画分を組み合わせ、蒸発乾固させて、白色の結晶性固体を

30

30

30

40

50

得た。

結晶化：カラム精製で得られた白色の結晶性固体（2.87 g）を沸騰したアセトニトリル（50 mL）に85℃で溶解させた。活性炭（Darcos（登録商標）G-60、-100メッシュ、Sigma-Aldrich）（200 mg）を加え、色付きの不純物を除去した。別のアセトニトリル（50 mL）を加え、得られた混合物を沸騰するまで5分間加熱した。溶液が熱いうちに木炭を濾別し、濾紙と木炭を熱アセトニトリル（25 mL）ですすいだ。透明なアセトニトリル溶液を50 mLまで減量し、そのまま16時間放置して室温まで冷ました。白色の結晶を濾別し、吸引により乾燥させて、2.22 g（HPLC分析による純度99.0%）を得た。濾液からさらに結晶化して、さらに117.2 mg（純度93.3%）を回収した。

ビスHCl塩への変換：遊離塩基（2.4229 g、42.1 mmol）をアセトニトリルとmiliQ H₂O（10 mL）の1:1混合物に懸濁させた。固体がすべて溶解されるまで1MのHCl（水）溶液を加えた（約5 mL）。次に、miliQ H₂Oを追加で（20 mL）加え、得られた溶液を冷凍して一晩凍結乾燥させ、白色の粉末（2.61 g、収率95.6%）を得た。

HPLC t_R 6.27分

MS (ESI) 575.1 (M+1)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : 0.75 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.40 (m, 1 H), 1.56 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.76~1.90 (m, 4 H), 1.90~2.06 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 2.30 (br, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.64~2.86 (m, 4 H), 2.90~3.10 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H, J = 15.2, 10.4 Hz), 3.53 (m, 2 H), 3.70~3.85 (m, 3 H), 4.00 (m, 2 H), 4.10 (dd, 1 H, J = 13.6, 5.6 Hz), 4.45 (m, 1 H), 7.10 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.18 (t, 1 H, J = 7.2 Hz), 7.37 (dd, 1 H, J = 9.0, 1.8 Hz), 7.71 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 8.09 (d, 1 H, J = 8.64 Hz), 8.68 (m, 1 H), 8.85 (br, 1 H)。

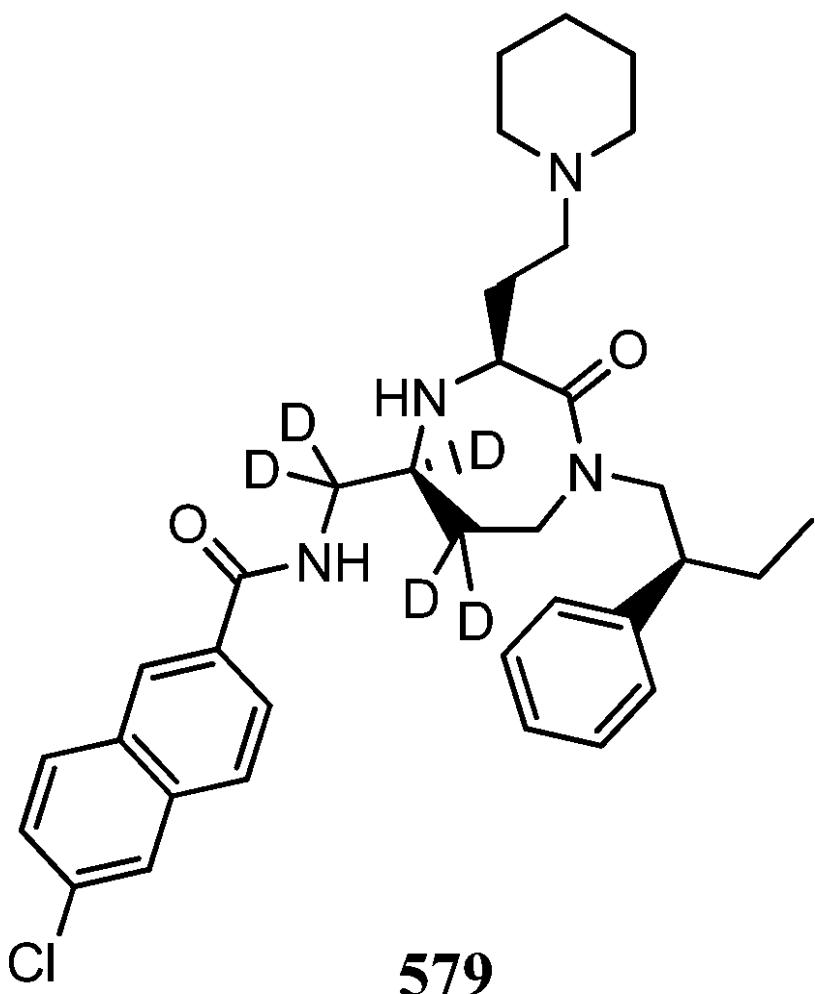
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 11.78, 21.86, 23.08 (2), 24.59, 26.14, 28.09, 42.01, 46.24, 47.22, 53.14, 53.53, 54.03, 56.74, 57.79, 61.96, 125.35, 126.24, 126.89, 127.20, 127.33, 127.85, 128.51, 128.72, 130.69, 130.76, 130.91, 133.48, 135.28, 142.29, 167.18, 167.74

【0600】

実施例100 - 化合物579すなわち6-クロロ-N-((5,6,6-²H₃][3S,5S]-2-オキソ-1-((S)-2-フェニルブチル)-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジアゼパン-5-イル)[²H₂]メチル)-2-ナフトアミドの合成

【0601】

【化154】



【0602】

重水素原子を導入するために実施例94および95のFmoc脱保護／還元的アミノ化ステップを以下の手順に代えたこと以外は、実施例92～99の手順に従って、化合物579を合成した。

【0603】

(S)-9-フルオレニルメチル10-[(S)-2-フェニルブチル]-2,2-ジメチル-18-フェニル-4,9,13,16-テトラオキソ-3,17-ジオキサ-5,10,15-トリアザオクタデカン-8-イルカルバメート587(370.5mg、0.47mmol)を乾燥THF(7.5ml)に入れた溶液に、乾燥トリエチルアミン(7.5mL、5.4mmol)を室温にて一度に加えた後、D₂O(99.96原子%重水素、3.0ml、16.8mmol)を加えた。この混合物を窒素下にて室温で16時間攪拌し、反応混合物を単離せずに次のステップで使用した。

MS(ESI) 573.0(M+1)。

t_R 6.95分。

【0604】

粗重水素交換反応混合物に、NaBD₃CN(152mg、2.31mmol)を一度に加え、反応物を室温にて24時間攪拌した。追加のNaBD₃CN(182.4mg、3.28mmol)を加え、室温にて24時間攪拌を継続した。飽和NaHCO₃(水性)を加えて反応物をクエンチし、水性混合物をEtOAcで抽出(3×10mL×3)し

10

20

30

40

50

た。混合有機抽出物をブライン(15mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、in vacuoにて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(60% EtOAc/石油スピリット)で、生成物(175.8mg、67%)を得た。

TLC R_f 0.32 (70% EtOAc/石油スピリット)

分析HPLC t_R 7.06分; MS (ESI) m/z 558.0 ($M+1$)、559.0、557.0、560.0。

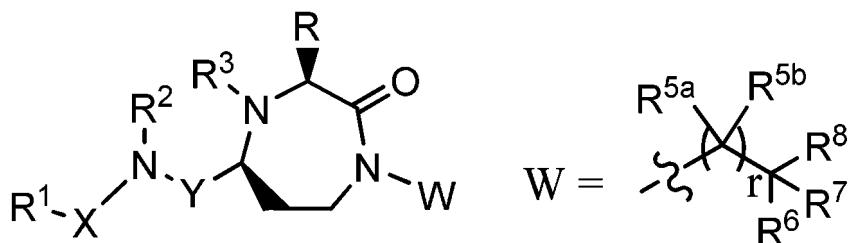
【0605】

実施例101-化合物106~579の合成。

表1に示す置換基を有する化合物106~579を、表2にまとめてあるようなスキーム1~5で示した経路に従って、上記の実施例と同様にして調製した。実験特性については表4にまとめておく。

【0606】

【化155】



【0607】

10

20

【表1 - 1】

表1: 化合物のアイデンティティ

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
14	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
25	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
31	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
33	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
37	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(2-フェニルブチル
38	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
39	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-2-フェニルブチル
49	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
50	2-ナフチルスルホニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
54	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
60	6-ブロモ-2-ナフトイル	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
62	6-ブロモ-2-ナフトイル	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
63	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
64	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
65	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
67	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-ジフェニルエチル
71	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₂ NHMe	2,2-ジフェニルエチル
79	アセチル	H	H	(S)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
81	Ac-L-His	H	H	(S)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
83	プロピルオキシカルボニル	H	H	(S)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
85	アセチル	H	H	(R)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
86	Ac-L-His	H	H	(R)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
87	プロピルオキシカルボニル	H	H	(R)-CHCH ₂ - (2-ナフチル)	(CH ₂) ₃ NHC (=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
105	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
106	4-ビフェニルカルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
107	インドール-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
108	4-ビフェニルカルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
109	インドール-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
110	2-ナフチルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル

【0608】

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物	R'X	R ²	R ³	Y	R	W
111	1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
112	キノリン-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
113	キノキサリン-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
114	イソキノリン-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
115	ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
116	キナルドイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
117	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-ナフチルメチル
118	2-ナフチルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-ナフチルメチル
119	1-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-ナフチルメチル
120	インドール-3-アセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	1-ナフチルメチル
121	4ビフェニルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-ナフチルメチル
122	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-ナフチルメチル
123	2-ナフチルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-ナフチルメチル
124	1-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-ナフチルメチル
125	1-ナフチルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2-ナフチルメチル
126	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
127	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
128	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
129	2-ベンゾフラナンオイル (benzofurananoyl)	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
130	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NHMe	2,2-ジフェニルエチル
131	S-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
132	2-ベンゾフラノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
133	インダン-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
134	R-Tic	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
135	ベンゾチオフェン-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
136	2,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
137	2,5-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
138	ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
139	シクロヘキサンオイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
140	3-フェノキシベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
141	4-フェノキシベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
142	インドール-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
143	3-フェニル-プロパノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
144	3,4-ジメチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
145	4-tert-ブチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
146	2,4-ジメトキシベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
147	シクロヘキシルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
148	ピペロノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
149	ベンゾイミダゾール-5-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
150	ベンゾトリアゾール-5-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
151	シクロペタノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
152	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル

【0609】

【表 1 - 3】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
153	trans-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
154	3,5-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
155	2,4-ジクロロフェニルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
156	1-メキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
157	3,4-ジクロロフェニルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
158	6-メキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
159	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
160	2,4-ジクロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
161	アダマンタン-1-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
162	フェノキシアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
163	3-メキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
164	4-ブロモベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
165	S-ベンゾジオキサン-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
166	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
167	3-(2-チエニル)アクリロイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
168	R-ベンゾジオキサン-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
169	4ヒドロキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
170	2-メキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
171	4-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
172	2-トリフルオロメチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
173	3-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
174	α -メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
175	trans-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
176	2,4-ジクロロフェノキシアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
177	3-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
178	1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
179	5-フェニル-2-フロイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
180	3-メキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
181	6-ブロモ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
182	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	フェネチル
183	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,4-ジクロロフェネチル
184	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,4-ジクロロフェネチル
185	ベンゾチオフェン-5-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
186	3-メチル-2-フェニルピラゾール-4-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
187	4-メキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
188	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
189	2-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
190	2ヒドロキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル

【0610】

【表 1 - 4】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
191	3-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
192	3-トリフルオロメチル-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
193	3-ヒドロキシシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
194	2-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
195	2-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
196	α-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
197	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	4-ピベリジニル	2,2-ジフェニルエチル
198	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-ピベリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
199	4-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
200	4-トリフルオロメチル-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
201	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルプロピル
202	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキサンメチル
203	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	1-アダマンタン-メチル
204	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-1,1-ジフェニル-2-プロピル
205	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R)-1,1-ジフェニル-2-プロピル
206	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキシリ
207	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R)-1,1-ジフェニル-1-フルオロ-2-プロピル
208	2,6-ジフルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
209	2-クロロ-6-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
210	4-ブロモシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
211	4-エトキシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
212	6-ブロモナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
213	trans-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
214	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
215	1,4-ジメトキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
216	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)N(Me) ₂	2,2-ジフェニルエチル
217	6-ヒドロキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
218	6-アミノ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
219	4-Me シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
220	4-フルオロ-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
221	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
222	2-エチルヘキサノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
223	3,4-ジメチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
224	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
225	2-エチルヘキサノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
226	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(シクロヘキシリ)	2,2-ジフェニルエチル
227	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-ナフチル
228	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(9-フルオレニル)メチル
229	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (3-ピリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
230	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (4-ピリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
231	4-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH(シクロヘキシリ)	2,2-ジフェニルエチル

【0611】

【表 1 - 5】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
232	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
233	2,4ジフルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
234	4-シアノシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
235	3-(2-ナフチル)アクリロイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂₂	2,2-ジフェニルエチル
236	4-フルオロ-フェニキシアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
237	5-(4-クロロフェニル)-2-フロイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
238	4-(ピロール-1-イル)-ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
239	2-オキソ-1-フェニル-ピロリジン-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
240	5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
241	5-(2-ブリル)-イソキサゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
242	2-フェニル-4-チアゾールカルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
243	4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
244	3-メチル-2-フェニルピラゾール-4-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
245	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキサンエチル
246	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-ノルボルナンエチル
247	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ビス(4-メトキシフェニル)エチル
248	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NHCH ₂ Ph	2,2-ジフェニルエチル
249	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(シクロペンチル)	2,2-ジフェニルエチル
250	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₄ NH(シクロブチル)	2,2-ジフェニルエチル
251	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂) ₄ NH(シクロブチル) ₂	2,2-ジフェニルエチル
252	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	ベンジル
253	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2,2-ビス(4-フルオロフェニル)エチル
254	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-ナフタレンメチル
255	3-(5-メチル-2-チエニル)-アクリロイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
256	5-フェニルピラゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
257	4-フルオロシンナモイル	Me	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
258	4-フルオロシンナモイル	H	Me	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
259	4-(3-メチル-5-オキソ-2-ピラゾリン-1-イル)ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
260	4-プロモシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
261	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピロリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
262	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
263	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
264	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピロリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
265	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-アゼチジニル)	2,2-ジフェニルエチル
266	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	1-ナフタレンメチル
267	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-(2-ナフチル)エチル
268	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)NHCOMe

【0612】

【表 1 - 6】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
269	trans-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
270	3,4-ジメチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
271	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
272	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOCBu
273	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOCHex
274	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
275	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
276	4-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
277	4-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
278	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
279	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
280	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
281	3,4-ジメチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
282	trans-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
283	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
284	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
285	3,4-ジメチルベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
286	trans-シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
287	4-フルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
288	4-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
289	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-ジメチルベンジル
290	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(S)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOPh
291	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	(R)-CH ₂ CH(Ph)-NHCOPh
292	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OMe
293	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OnPr
294	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OBn
295	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)Oアリル
296	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-ジフェニルエチル
297	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	2,2-ジフェニルエチル
298	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-ジフェニルエチル
299	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONH ₂	2,2-ジフェニルエチル
300	4-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCOCH ₃	2,2-ジフェニルエチル
301	4-メチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHCO(シクロヘキシル)	2,2-ジフェニルエチル
302	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)OPh
303	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CO ₂ Et
304	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	2-エチルブチル
305	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-ジメチル-シクロヘキシルメチル
306	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO(シクロヘキシル)	2,2-ジフェニルエチル
307	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ (シクロヘキシル)	2,2-ジフェニルエチル
308	ベンゾイル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
309	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
310	2-ナフトイル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル

【0613】

【表 1 - 7】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
311	ベンジル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
312	3,4-ジクロロベンジル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
313	2-ナフトイル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
314	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CONMe ₂
315	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ シクロヘキシル	2,2-ジフェニルエチル
316	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ シクロヘキシル	2,2-ジフェニルエチル
317	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
318	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
319	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	2,2-ジフェニルエチル
320	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	2,2-ジフェニルエチル
321	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ シクロヘキシル	2,2-ジフェニルエチル
322	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ シクロヘキシル	2,2-ジフェニルエチル
323	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-ジフェニルエチル
324	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ Ph	2,2-ジフェニルエチル
325	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
326	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
327	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3-クロロ-5-フルオロベンジル
328	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	3,5-ジフルオロベンジル
329	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-クロロ-5-フルオロベンジル
330	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-ジフルオロベンジル
331	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,5-ジクロロベンジル
332	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-ジクロロベンジル
333	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-ジメキシベンジル
334	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-クロロベンジル
335	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,3-ジクロロベンジル
336	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,4-ジクロロベンジル
337	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,4-ジクロロベンジル
338	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-フルオロ-5-メチルベンジル
339	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-ベンジル
340	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	4-クロロベンジル
341	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2-フェニルブチル
342	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	1-(1-フェニル-シクロヘキシル)-メチル
343	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル))	3,5-ジクロロベンジル
344	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
345	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
346	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
347	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
348	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
349	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
350	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
351	4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル

【0614】

【表 1 - 8】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
352	4-クロロ-3-メチル-ベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
353	3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
354	3-クロロ-4-メチル-ベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
355	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
356	2-ナフトイル	H	H	(CH ₂) ₂	CH ₂ CH ₂ (1-ピロリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
357	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル
358	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3-クロロベンジル
359	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピペリジニル)	2-フェニルブチル(混合異性体)
360	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CON[-(CH ₂) ₅ -]
361	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	CH ₂ CH(Ph)CONHPh
362	3,4-ジクロロベンジル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
363	3,4-ジクロロベンジル	H	H	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(CH(CH ₃) ₂) ₂	2,2-ジフェニルエチル
364	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
365	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
366	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
367	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
368	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
369	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-フェニルブチル
370	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-フェニルブチル
371	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピロリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
372	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピロリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
373	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-β-メチルフェネチル
374	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₂ NH ₂	(R)-β-メチルフェネチル
375	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
376	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
377	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	3,5-ジエチルベンジル
378	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
379	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
380	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(R)-2-フェニルブチル
381	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(R)-2-フェニルブチル
382	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
383	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
384	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピロリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
385	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
386	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
387	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
388	6-プロモ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチルブチル
389	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
390	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル
391	6-プロモ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2-エチルブチル

【0615】

【表 1 - 9】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
392	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジメチル-シクロヘキシリ 10
393	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジメチル-シクロヘキシリ
394	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジメチル-シクロヘキシリ
395	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
396	6-フルオロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
397	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビロリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
398	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
399	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂ r	2,2-ジフェニルエチル
400	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	2,2-ジフェニルエチル
401	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	2,6-ジメチル-シクロヘキシリメチル
402	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
403	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジメチル-シクロヘキシリメチル
404	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-ジメチル-シクロヘキシリメチル
405	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3-メチル-2-フェニルブチル
406	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
407	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NH ₂	(R)-2-フェニルブチル
408	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (イミダゾール-3-イル)	2,2-ジフェニルエチル
409	3-(4-クロロフェニル)-プロパノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
410	3-(4-クロロフェニル)-プロパノイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
411	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(2-ビリジル)	2,2-ジフェニルエチル
412	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-ビリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
413	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-3-メチル-2-フェニルブチル
414	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-3-メチル-2-フェニルブチル
415	4-イソプロピルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
416	4-イソプロピルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
417	2,4-ジメチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
418	2,4-ジメチルシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
419	2,4-ジフルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ 1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
420	2,4-ジフルオロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
421	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NHCO(シクロヘキシリ)	2,2-ジフェニルエチル
422	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	2,2-ジフェニルエチル
423	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ N[C(Me)=CHCH=C(Me)-]	2,2-ジフェニルエチル
424	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (2,5-ジメチル-2-ビロリジン-1-イル)	2,2-ジフェニルエチル
425	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
426	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビロリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
427	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-フェニルブチル
428	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (1-ビロリジニル)	(S)-2-フェニルブチル

【0616】

【表 1 - 10】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
429	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
430	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピロリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
431	Cbz	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
432	4-ブロモシンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
433	5-(4-クロロフェニル)- イソキサゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
434	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CONH(2-ピリジル)	2,2-ジフェニルエチル
435	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CO(1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
436	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
437	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CO(1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
438	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
439	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
440	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
441	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
442	4-クロロシンナモイル	H	H	C(Me) ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
443	4-クロロシンナモイル	H	H	C(Me) ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
444	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-(4-クロロ-フェニル)プロピル
445	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(4-クロロ-フェニル)プロピル
446	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(R)-2-(4-クロロ-フェニル)プロピル
447	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-(4-クロロ-フェニル)プロピル
448	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(フェニル)CH ₃	(S)-2-フェニルブチル
449	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	(S)-2-フェニルブチル
450	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	(S)-2-フェニルブチル
451	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH(フェニル)	(S)-2-フェニルブチル
452	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH(ベンジル)	(S)-2-フェニルブチル
453	4-クロロシンナモイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-ジフェニルエチル
454	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(CH ₃) ₃	(S)-2-フェニルブチル
455	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -ピペラジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル
456	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(R)-2-フェニルベンチル
457	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルベンチル
458	p-トリフルオロメチル-ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
459	p-トリフルオロメチル-ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
460	m-トリフルオロメチル-ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
461	m-トリフルオロメチル-ベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,2-ジフェニルエチル
462	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-ジクロロベンジル
463	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3,5-ジクロロベンジル
464	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-フェニルブチル
465	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
466	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-NH ₂ -Ph)	2,2-ジフェニルエチル
467	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(ベンジル)CH ₃	(S)-2-フェニルブチル
468	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (ピペラジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル

【0617】

【表 1 - 11】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
469	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(<i>n</i> -ペンチル)CH ₃	(S)-2-フェニルブチル
470	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(CH(CH ₃) ₂) ₂	(S)-2-フェニルブチル
471	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CH ₃ -ピペリジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル
472	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	4-ピペリジニル	(S)-2-フェニルブチル
473	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	1-イソペンチル-4-ピペリジニル	(S)-2-フェニルブチル
474	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	(S)-2-フェニルブチル
475	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ iPr	(S)-2-フェニルブチル
476	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,5-Me ₂ -ピペリジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル
477	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-OH-ピペリジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル
478	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-CO ₂ H-ピペリジン-1-イル)	(S)-2-フェニルブチル
479	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-フェニルブチル
480	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ [(S)-2-Me-ピペリジン-1-イル]	(S)-2-フェニルブチル
481	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(fBu)CH ₃	(S)-2-フェニルブチル
482	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ (2-(ピペリジン-1-イル)-フェニル)-	2,2-ジフェニルエチル
483	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CON(Me)nBu	(S)-2-フェニルブチル
484	2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ CONHcHex	(S)-2-フェニルブチル
485	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	1-エチル-ピペリジン-4-イル	(S)-2-フェニルブチル
486	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
487	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
488	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NHMe	(S)-2-フェニルブチル
489	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-イソプロピルブチル
490	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-イソプロピルブチル
491	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(R)-2-イソプロピルブチル
492	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	(S)-2-イソプロピルブチル
493	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	S-CH ₂ C(Me ₂)NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
494	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	R-CH ₂ C(Me ₂)NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
495	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
496	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	(S)-2-フェニルブチル
497	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	3,5-ジクロロベンジル
498	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ピペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
499	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	S-CH ₂ C(Me ₂)(1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
500	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	R-CH ₂ C(Me ₂)(1-ピペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
501	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(R)-2-イソプロピルブチル

【0618】

【表 1 - 12】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
502	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	(S)-2-イソプロピルブチル
503	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-2-イソプロピルブチル
504	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-イソプロピルブチル
505	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ cHex	(S)-2-フェニルブチル
506	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	nHex	(S)-2-フェニルブチル
507	6-カルボキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,2-ジフェニルエチル
508	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH-CH(CH ₃) ₂	(S)-2-フェニルブチル
509	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-フェニルブチル
510	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OMe	(S)-2-フェニルブチル
511	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OBn	(S)-2-フェニルブチル
512	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	iBu	(S)-2-フェニルブチル
513	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチル-3-メチル-ブタ-3-エニル
514	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2-エチル-3-メチル-ブタ-3-エニル
515	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチル-3-メチル-ブタ-3-エニル
516	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-2-エチル-3-メチル-ブタ-3-エニル
517	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-エチル-3-メチル-ブタ-3-エニル
518	4ビフェニルカルボキシリル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキサンメチル
519	インドール-3-アセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキサンメチル
520	3-キノリンカルボキシリル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂	シクロヘキサンメチル
521	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4,4-ジフルオロ-1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
522	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ OH	(S)-2-フェニルブチル
523	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (3,3-ジフルオロ-1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
524	3,4-ジクロロベンジル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
525	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2-シクロプロピルブチル
526	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-シクロプロピルブチル
527	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2-シクロプロピルブチル
528	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[-CO(CH ₂) ₂ CO-]	(S)-2-フェニルブチル
529	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCONH ₂	(S)-2-フェニルブチル
530	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(Me)CF ₃	(S)-2-フェニルブチル
531	3,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂ N[-COC(Me) ₂ CH ₂ CO-]	(S)-2-フェニルブチル
532	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N[-(CH ₂) ₆ -]	(S)-2-フェニルブチル

【0619】

【表 1 - 13】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
533	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCONHiPr	(S)-2-フェニルブチル
534	4ビフェニルカルボン酸	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
535	2-フェニルチアゾール-4-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
536	4-クロロビフェニル-2-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
537	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ N(Ac)Pr	(S)-2-フェニルブチル
538	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NHiPr	(S)-2-フェニルブチル
539	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	CH ₂ NC(=NH)NH ₂	(S)-2-フェニルブチル
540	2,4ジクロロフェニルアセチル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
541	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4ジクロロベンジル
542	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,4ジクロロベンジル
543	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	2,4ジクロロベンジル
544	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (4-Me-Ph)	2,4ジクロロベンジル
545	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(S)-(CH ₂) ₂ NHCO-CH(iPr)NH ₂	2,4ジクロロベンジル
546	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2,4ジクロロベンジル
547	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,4ジクロロベンジル
548	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-(3-チエニル)ブチル
549	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-2-(3-チエニル)ブチル
550	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-(3-チエニル)ブチル
551	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチル-2-メチルブチル
552	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2-エチル-2-メチルブチル
553	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	2,2ジフェニルエチル
554	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	(S)-2-フェニルブチル
555	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	3,5ジクロロベンジル
556	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (4-モルホリニル)	3,5ジクロロベンジル
557	(4-クロロ-ベンジル)NHCO	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
558	3,4ジクロロベンジル + MeCO	Ac	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
559	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	2-エチル-2-メチルブチル
560	3,4ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2-エチル-2-メチルブチル
561	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	2,3,5トリクロロベンジル
562	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ iPr	(S)-2-フェニルブチル
563	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCO ₂ nBu	(S)-2-フェニルブチル

【0620】

【表1 - 14】

化合物	R ¹ X	R ²	R ³	Y	R	W
564	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	1-iPr-4-ビペリジニル	(S)-2-フェニルブチル
565	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(R)-2-フェニルブチル
566	5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
567	2,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
568	6-メトキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
569	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	¹³ CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
570	1-メトキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
571	4-(トリフルオロ-メトキシ)シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
572	5-(4-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
573	2,4-ジクロロベンゾイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
574	4,5-ジクロロフタロイル	R1	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
575	3-フルオロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	3,5-ジクロロベンジル
576	6-メトキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
577	1-メトキシ-2-ナフトイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
578	3-フルオロ-4-(トリフルオロ-メトキシ)シンナモイル	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル
579	6-クロロ-2-ナフトイル	H	H	CD ₂	(CH ₂) ₂ (1-ビペリジニル)	(S)-2-フェニルブチル

10

20

【0621】

【表2 - 1】

表2: 化合物の合成

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
14	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
25	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[(NMe)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの還元に 続いて還元的アミノ化
31	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
33	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
37	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
38	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
38	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
39	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
49	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
50	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
54	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護

30

40

【0622】

【表 2 - 2】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²) _n -Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
60	スキーム 1	Cbz-Sar	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
62	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P1 脱保護、R1 アシル化、環メチル化、P3 脱保護
63	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
63	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
64	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
65	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
67	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、グアニル化
79	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
81	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
83	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
85	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
86	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
87	スキーム 1	Alloc-β-(2-ナフチル)-L-Ala	Boc-L-Arg-(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
105	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 5	P3 脱保護、 グアニジニル化、脱保護
105	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
105	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
105	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
106	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
106	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
107	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
108	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 5	P3 脱保護、 グアニジニル化、脱保護
109	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 5	P3 脱保護、 グアニジニル化、脱保護
110	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Orn(Cbz)-O アリル	スキーム 5	P3 脱保護、 グアニジニル化、脱保護
111	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
112	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
113	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
114	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
115	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
116	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
117	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
118	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
119	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護

【0 6 2 3】

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
120	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
121	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
122	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
123	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
124	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
125	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
126	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
127	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
128	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
129	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Lys(Cbz)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
130	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
131	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
132	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
133	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
134	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
135	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
136	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
137	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
138	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
139	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
140	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
141	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
142	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
143	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
144	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
145	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
146	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
147	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
148	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
149	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
150	スキーム 2	Boc-Gly-OH	H-L-Arg(Cbz) ₂ -O アリル	スキーム 4	P3 脱保護
151	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
152	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
153	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
154	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
155	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
156	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
157	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
158	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
159	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-カナバニン (Fmoc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
160	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
161	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
162	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護

【0 6 2 4】

【表 2 - 4】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²) ₂ -Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
163	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
164	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
165	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
166	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
167	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
168	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
169	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
170	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
171	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
172	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
173	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
174	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
175	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
176	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
177	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
178	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
179	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
180	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
181	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
182	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
183	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
184	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
185	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
186	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
187	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
188	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
189	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
190	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
191	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
192	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
193	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
194	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
195	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
196	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
197	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc- α -(1-Boc-4- ピペリジニル)-DL-Gly-OH	スキーム 3	P3 脱保護
198	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc- β -(1-Boc-4- ピペリジニル)-DL-Ala-OH	スキーム 3	P3 脱保護
199	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
200	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
201	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
202	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護

【0625】

【表 2 - 5】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
203	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
204	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
205	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
206	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
207	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
208	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
209	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
210	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
211	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
212	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
213	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
214	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
215	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
216	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(NMe ₂)Pbf-OH	スキーム 3	P3 脱保護
217	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
218	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Fmoc) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
219	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
220	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
221	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
222	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
223	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
224	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
225	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、グアニジル化
226	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
227	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
228	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
229	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-3-ピリジル Ala-OH	スキーム 3	なし
230	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-4-ピリジル Ala-OH	スキーム 3	なし
231	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
232	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Lys(i-Pr)Fmoc-OH	スキーム 3	P3 脱保護
233	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
234	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
235	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
236	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
237	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
238	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
239	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護

【0 6 2 6】

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
240	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
241	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
242	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
243	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
244	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
245	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
246	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
247	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
248	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
249	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
250	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
251	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護、還元的アルキル化
252	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
253	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
254	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
255	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
256	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
257	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
258	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P1 脱保護、R1 アシル化、環メチル化、P3 脱保護
259	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
260	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
261	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてニ臭化アルキルでのジアルキル化
262	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてニ臭化アルキルでのジアルキル化
262	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Cbz)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、ジアルキル化
263	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
263	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
264	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いてニ臭化アルキルでのジアルキル化
265	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いてニ臭化アルキルでのジアルキル化
266	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
267	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護

【0 6 2 7】

【表 2 - 7】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
268	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
269	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
270	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn (Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
271	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
272	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
273	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
274	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
275	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
276	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
276	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
277	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Dab(Fmoc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
277	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
278	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
279	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
279	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
280	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
281	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
282	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
283	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
284	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
285	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
286	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
287	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
288	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
289	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
290	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
291	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
292	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護

【0628】

【表 2 - 8】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
293	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
294	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
295	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
296	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	スキーム 4	なし
297	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	スキーム 4	なし
298	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	スキーム 4	なし
299	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln-OH	スキーム 4	なし
300	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてアシリ化
301	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてアシリ化
302	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
303	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
304	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
305	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
306	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてアシリ化
307	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてアシリ化
308	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
309	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
310	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
311	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
312	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
313	スキーム 1	Cbz-β-Ala	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
314	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	R5 脱保護およびアミド化、 続いて P3 脱保護
315	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	スキーム 4	なし
316	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Cha-OH	スキーム 4	なし
317	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-ピペリジニ ル)-OH	スキーム 4	なし
318	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Glu(1-ピペリジニ ル)-OH	スキーム 4	なし
319	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	スキーム 4	なし
320	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Hfe-OH	スキーム 4	なし
321	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	スキーム 4	なし
322	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-hCha-OH	スキーム 4	なし
323	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	スキーム 4	なし
324	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Phe-OH	スキーム 4	なし
325	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
326	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護

【0 6 2 9】

【表 2 - 9】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
327	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
328	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
329	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
330	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
331	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
332	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
333	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
334	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
335	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
336	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
337	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
338	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
339	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
340	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
341	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
342	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
343	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
344	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
345	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
346	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
347	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
348	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
348	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
349	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
350	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
351	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
352	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
353	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
354	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護

【0630】

【表 2 - 10】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
355	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
356	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
357	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
358	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
359	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
360	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	R5 脱保護およびアミド化、続いて P3 脱保護
361	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH	スキーム 3	R5 脱保護およびアミド化、続いて P3 脱保護
362	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アルキル化
363	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、ジアルキル化
364	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
365	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
366	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
367	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
367	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
368	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
369	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
370	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
371	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
372	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
373	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
374	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
375	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 3	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
376	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
377	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
378	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化

【0631】

【表 2 - 11】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
379	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に 続いて還元的アミノ化
380	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
381	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
382	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
383	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
384	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
385	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
386	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
387	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
388	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
389	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
390	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
391	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
392	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
393	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
394	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護
395	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
396	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
397	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
398	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護、アルキル化
399	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護、アルキル化
400	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護、アルキル化
401	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3脱保護
402	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3脱保護
403	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護に続いて二臭化 アルキルでのジアルキル化
404	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3脱保護、アルキル化

【0632】

【表 2 - 12】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
405	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
406	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
407	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
408	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-His(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
409	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
410	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
411	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アシル化
412	スキーム 2	Cbz-Gly-OH	H-β-(2-ビリジル)-L-Ala-O アリル	スキーム 4	なし
413	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
414	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
415	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
416	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
417	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
418	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
419	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
420	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
421	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アシル化
422	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
423	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、縮合
424	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、縮合、還元
425	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
426	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
427	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
428	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化
429	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に統いて二臭化アルキルでのジアルキル化

【0633】

【表 2 - 13】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
430	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
431	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
432	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
433	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
434	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アミド化
435	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アミド化
436	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(ビペリジル)-OH	スキーム 4	なし
437	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Gln(ビペリジル)-OH	スキーム 4	なし
438	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
439	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
440	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
441	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Orn(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
442	スキーム 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
443	スキーム 1	Boc-Aib	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
444	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
445	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
446	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
447	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
448	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に続いて還元的アミノ化
449	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に続いて還元的アミノ化
450	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に続いて還元的アミノ化
451	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に続いて還元的アミノ化
452	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	アルデヒドへのP3変換に続いて還元的アミノ化

【0 6 3 4】

【表 2 - 1 4】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
453	スキーム 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	スキーム 5	ニトロ水素化
454	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
455	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
456	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いてニオ化 アルキルでのジアルキル化
457	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いてニオ化 アルキルでのジアルキル化
458	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてニオ化 アルキルでのジアルキル化
459	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	なし
460	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてニオ化 アルキルでのジアルキル化
461	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	なし
462	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
463	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
464	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
465	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
466	スキーム 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	スキーム 4	ニトロ水素化
467	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
468	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
469	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
470	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
471	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
472	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-ピペリジン-4yl)-D,L-Gly-OH	スキーム 4	P3 脱保護
473	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1(1-Boc-ピペリジン-4yl)-D,L-Gly-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
474	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Nle-OH	スキーム 4	なし
475	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoLeu-OH	スキーム 4	なし
476	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
477	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化

【0 6 3 5】

【表 2 - 15】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
478	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
479	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
480	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
481	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Asp[N(Me)OMe]-OH	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
482	スキーム 1	Fmoc-Gly-OH	Boc-L-(2-NO ₂)-Phe-OH	スキーム 5	ニトロ水素化に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
483	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Boc-L-Gln(Me,nBu)-OH	スキーム 4	なし
484	スキーム 1	2-ナフトエ-Gly-OH	Boc-L-Gln(chex)-OH	スキーム 4	なし
485	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	N-Fmoc-1-(1-Boc-ピペリジン-4-イル)-D,L-Gly-OH	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
486	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、アルキル化
487	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、アルキル化
488	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、アルキル化
489	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-ニトロ-Leu-OH	スキーム 4	アミンへの P3 還元
490	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-ニトロ-Leu-OH	スキーム 4	アミンへの P3 還元
491	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
492	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
493	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
494	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
495	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
496	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて還元的アルキル化
497	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
498	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてジアルキル化
499	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-ニトロ-Leu-OH	スキーム 4	アミンへの P3 還元に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
500	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-DL-γ-ニトロ-Leu-OH	スキーム 4	アミンへの P3 還元に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
501	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
502	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
503	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化

10

20

30

【0636】

【表 2 - 16】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
504	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
505	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoCha-OH	スキーム 4	なし
506	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-2-アミノオクタン酸	スキーム 4	なし
507	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、アルキル化
508	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、アルキル化
509	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-5-HO-Nle-OH	スキーム 4	なし
510	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-HoSer(Me)-OH	スキーム 4	なし
511	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Boc-L-HoSer(Bzl)-OH	スキーム 4	なし
512	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-Leu-OH	スキーム 4	なし
513	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
514	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
515	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
516	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
517	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、二臭化アルキルでのジアルキル化
518	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
519	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
520	スキーム 2	Boc-Gly-OH	Boc-L-Arg(Cbz) ₂ -OH	スキーム 4	P3 脱保護
521	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
522	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元
523	スキーム 1	Boc-Gly-OH	Cbz-L-Asp[N(Me)OMe]	スキーム 4	アルデヒドへの P3 変換に続いて還元的アミノ化
524	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5; R1X に対する還元的アルキル化	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
525	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
526	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
527	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
528	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	スキーム 4	P3 脱保護、アルデヒドによるジアシル化
529	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Boc-L-シトルリン-OH	スキーム 4	なし

【0637】

【表 2 - 17】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
530	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	スキーム 4	P3 脱保護、還元的アルキル化
531	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	スキーム 4	P3 脱保護、アルデヒドによるジアシル化
532	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
533	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)	スキーム 4	P3 脱保護、続いてイソシアネートによるアシル化
534	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
535	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
536	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
537	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて還元的アルキル化、その後アセチル化
538	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて還元的アルキル化
539	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dap(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてグアニル化
540	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護、グアニジニル化、脱保護
541	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
542	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
543	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてスルホニル化
544	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてスルホニル化
545	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護、アシル化、脱保護
546	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
547	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
548	スキーム 1	N-(6-Cl-2-ナフトエ)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護
549	スキーム 1	N-(6-Cl-2-ナフトエ)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
550	スキーム 1	N-(6-Cl-2-ナフトエ)-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 3	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
551	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
552	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
553	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化

【0638】

10

20

30

40

【表 2 - 18】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
554	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
555	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
556	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
557	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5, R1Xに 対してイソシアネート を使用	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
558	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5; R1X および R2 に対する 還元的アルキル化に 続いてアセチル化	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
559	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護
560	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
561	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
562	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて スルホニル化
563	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて クロロギ酸塩でのアシリル化
564	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-DL-2-(1-Boc-4- ピペリジル)-Gly-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いてケトンでの 還元的アルキル化
565	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
566	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
567	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
568	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
569	スキーム 1	Cbz-[¹⁵ N,1,2- ¹³ C ₂]Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて還元的 アルキル化、その後アセチル化
570	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
571	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
572	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化

【0639】

【表2-19】

化合物	Aへの経路	スキーム 1: VN(R ²)-Y-CO ₂ H	P ² NH-CH(U)-CO ₂ H	Aから生成物に変換	U修飾
573	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
574	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
575	スキーム 1	Alloc-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
576	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
577	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
578	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 5	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
579	スキーム 1 Fmoc 脱保護および NaBD ₃ CN 還元 時に D ₂ O 交換あり	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて還元的アルキル化、その後アセチル化
580	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
581	スキーム 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
582	スキーム 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
583	スキーム 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-L-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
584	スキーム 2	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化
585	スキーム 1	Cbz-Gly-OH	Fmoc-D-Dab(Boc)-OH	スキーム 4	P3 脱保護に続いて二臭化アルキルでのジアルキル化

【0640】

実施例 102 - ヒトM C 5 R 放射性リガンド結合アッセイ

[¹₂⁵I] - 標識 N D P - M S H 受容体リガンドペプチドの置換によるヒトM C 5 R (h M C 5 R) に結合する化合物の評価を、基本的には Perkin Elmer 製のデータシート (凍結 h M C 5 R 膜 (Perkin Elmer カタログ番号 R B X M C 5 M 4 0 0 U A) と同様) に記載されているようにして実施した。

【0641】

[¹₂⁵I] N D P - M S H : インハウスで放射性標識し、HPLC により精製 :

事前に I O D O G E N をコーティングしたエッペンドルフチューブにて、Na¹₂⁵I (0 . 5 mCi 、 17 . 4 Ci / mg) を 50 μL のリン酸ナトリウム (50 mM 、 pH 7 . 4) に加えた。 10 分間のインキュベーション後、別のエッペンドルフチューブにてヨウ素を含有するリン酸緩衝液を N D P - M S H (1 mg / mL で 10 uL) に加えた。これをさらに 10 分間インキュベートした。ヨウ素化された N D P - M S H を、溶媒 A : 0 . 05 % T F A および溶媒 B : 90 % アセトニトリル 0 . 045 % T F A の線形勾配、0 ~ 67 % B で 60 分間を用いる Z o r b a x S B 300 カラムでの HPLC で精製した。¹₂⁵I N D P - M S H が未標識の開始材料 (48 分) よりも後の 52 分の時点で溶出され、これを計数して冷凍庫で保管した。放射性崩壊とリガンドの分解によって 72 時間後は特異的結合の大幅な低下が観察されたため、48 時間以内に使用した。

【0642】

試薬 :

インキュベーション緩衝液 : 25 mM H E P E S - K O H (pH 7 . 0) 、 1 . 5 mM C a C l₂ 、 1 mM M g S O₄ 、 0 . 1 M N a C l 、 1 mM 1 , 10 - フェナントロリン、 1 Complete (商標) プロテアーゼ阻害剤タブレット / 100 mL (

10

20

40

50

R o c h e 、 カタログ番号 1 8 7 3 5 8 0)

P e r k i n E l m e r 凍結 h M C 5 膜 : カタログ番号 R B X M C 5 M 4 0 0 U A 、 0 . 4 m L / バイアル ; 4 0 0 マイクロアッセイ / バイアル、 0 . 7 8 m g / m L タンパク質濃度

凍結膜のバイアルを使用直前にすみやかに短時間で解凍し、結合緩衝液で希釈し、ボルテックスした。再懸濁膜をプレートのウェルに加えるまで氷上に保持した。

【 0 6 4 3 】

バイアル 1 つあたり 4 0 0 マイクロアッセイでの結合プロトコール :

9 6 ウェルのポリプロピレンプレートでアッセイを実施した。膜 (0 . 7 8 μ g インキュベーション緩衝液中 1 : 4 0 希釈物 4 0 μ L) を合計容量 1 4 0 μ L で [^{1 2 5} I] N D P - M S H (0 . 8 4 n M ; 2 2 0 0 C i / m m o l) と被験化合物に加えた。これを 3 7 で 1 時間インキュベートした。3 m M の N D P - M S H で非特異的結合を求めた。G F / A フィルタ (W a l l a c) (0 . 6 % ポリエチレンイミンに事前浸漬) 付きの T o m t e c 細胞収集装置でプレートを濾過し、1 . 0 m L 氷冷洗浄緩衝液 (上述したインキュベーション緩衝液から 1 , 1 0 - フェナントロリンと C o m p l e t e (商標) プロテアーゼ阻害剤タブレットとを除いたもの) で 3 回洗浄した。フィルタを 3 7 のオーブンで乾燥させ、サンプルバッグに入れ、5 m L の B e t a p l a t e s c i n t (W a l l a c) を加えた。調製済みのフィルタを M i c r o b e t a T r i l u x (W a l l a c) のカセットで 1 分間計数した。5 % 弱の非特異的結合。 G r a p h P a d P r i s m 4 を使用し、単一部位モデルの競合結合と固定のヒル係数を用いてデータ分析を実施した。以下の式を用いた。 Y = B o t t o m + (T o p - B o t t o m) / 1 / 1 0 ^ (X - l o g E C _ 5 0) 、式中、 X = l o g (濃縮) および Y = データをフィットさせる結合。

【 0 6 4 4 】

実施例 1 0 3 - M C 5 R に対する結合に好ましいジアステレオマーの同定

表 3 に示すように、実施例 1 0 2 のような h M C 5 R アッセイにて、一組の置換基の 4 種類のジアステレオマーの結合を試験した。

【 0 6 4 5 】

【 表 3 】

30

表 3:4 種類のジアステレオマーの活性

化合物	立体化学	ヒト MC5R IC ₅₀ (nM)
102	(3R,5S)	3500
103	(3R,5R)	500
104	(3S,5R)	1500
105	(3S,5S)	56

40

【 0 6 4 6 】

この表から明らかなように、3 S , 5 S 異性体が二番目に活性の高い異性体と比べてほぼ 1 0 倍の活性を持ち、他の 2 つの考えられる異性体よりも有意に活性が高い。この予想外に高いレベルの異なる活性と、それに伴う (S , S) ジアステレオ異性体の特異性は想定外であり、h M C 5 R またはそのすでに知られているリガンドに関する知識からは予測できない。

【 0 6 4 7 】

実施例 1 0 4 - 選択した化合物の活性 : h M C 5 R 結合

50

表4に示すように、実施例102のようなhMCh5Rアッセイにて、本発明の代表的な化合物の結合を試験した。化合物については、そのトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩またはその遊離塩基として試験した。

【0648】

【表4-1】

表4: 化合物の特性
x≤10μM; xx≤1μM, xxx≤100nM, xxxx≤10nM

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
14	556.2	5.74	xxx
25	595.3	6.22	xxx
31	539.3	5.92	xx
33	599.4	6.31	xxxx
37	473.4	5.59	xxx
38	541.3	5.78	xxx
39	541.3	5.67	xxx
49	499.3	5.77	xx
50	613.5	5.89	x
54	425.7	5.27	xx
60	629.4	6.27	x
62	629.3	6.22	xx
63	535.3	5.76	xx
64	603.3	6.04	xxx
65	577.2	5.97	xxx
67	591.3	5.94	xxxx
71	549.3	5.93	xx
79	606.4	6.033	x
81	743.4	5.489	xx

【0649】

10

20

【表4-2】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
83	650.3	6.524	xx
85	606.2	6.008	x
86	743.5	5.410	xx
87	650.4	6.424	x
102	577.4	5.775	x
103	577.5	5.750	xx
104	577.5	5.783	x
105	577.3	5.79	xxx
106	561.4	6.05	xx
107	524.3	5.63	xx
108	603.3	6.11	xxx
109	566.2	5.65	xx
110	591.2	5.82	xx
111	581.3	5.95	xxx
112	578.3	5.26	xxx
113	579.3	5.52	xx
114	578.3	5.72	xx
115	527.3	5.41	xx
116	578.3	5.78	xx
117	509.2	5.51	xx
118	523.3	5.56	x
119	523.2	5.51	x
120	512.3	5.10	x
121	549.4	5.96	xx
122	509.2	5.56	xx
123	523.4	5.63	x
124	509.2	5.41	x
125	523.3	5.68	x
126	549.3	5.79	xx
127	554.2	5.87	x
128	554.2	5.87	xx
129	539.1	5.58	x
130	596.5	5.87	x
131	582.4	5.88	x
132	567.4	5.62	x
133	567.4	5.62	x
134	582.4	5.88	xx
135	583.4	5.86	xx
136	595.4	5.31	xxx
137	595.4	5.87	xx
138	527.2	5.33	xx
139	533.3	5.54	x
140	620.2	6.16	xxx
141	620.2	6.21	xx
142	566.3	5.70	xxx
143	555.2	5.55	xx
144	555.2	5.74	xxx

【表4-3】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
145	583.4	6.21	xx
146	587.2	4.90	x
147	547.4	5.78	xx
148	571.2	5.34	xx
149	567.1	4.48	x
150	568.1	4.87	x
151	519.5	5.23	x
152	595.4	5.92	xxx
153	553.5	5.58	xxx
154	595.4	5.95	xx
155	609.4	5.88	xx
156	607.5	5.96	xxx
157	609.4	-	x
158	607.4	5.88	xxx
159	579.3	5.83	xx
160	621.3	6.22	xxx
161	585.6	6.00	x
162	557.4	5.50	x
163	607.5	5.94	xx
164	607.2	5.69	xx
165	585.4	5.64	xx
166	557.3	6.06	xxx
167	559.5	5.47	xxx
168	585.5	5.58	xx
169	569.5	5.17	xx
170	583.6	5.70	xx
171	567.6	5.79	xxx
172	621.4	6.01	xx
173	571.5	5.65	xxx
174	567.5	5.50	xx
175	567.5	5.37	xx
176	625.5	5.81	xxx
177	587.4	5.65	xxx
178	584.5	4.84	xx
179	593.4	5.60	xx
180	583.6	5.41	xx
181	655.2	5.97	xxxx
182	501.4	5.20	xx
183	570.2	5.64	x
184	570.2	5.66	xx
185	583.5	5.43	xxx
186	607.3	5.28	xxx
187	583.4	5.37	xxx
188	595.6	5.64	xxx
189	587.4	5.78	xx
190	569.5	5.23	xx
191	567.7	5.92	xxx

10

20

30

40

【表4-4】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
192	621.4	6.19	xx
193	569.6	5.23	xx
194	571.5	5.69	xxx
195	567.5	5.98	xxx
196	571.5	6.00	xx
197	561.3	5.84	xx
198	575.4	5.98	xx
199	571.1	5.69	xxx
200	621.3	6.19	xxx
201	591.2	6.02	xx
202	493.3	5.41	xx
203	545.2	5.91	xx
204	591.3	5.88	xxx
205	591.3	5.90	xx
206	479.4	5.09	xx
207	609.4	6.13	xx
208	589.3	5.69	xxx
209	605.3	5.85	xxx
210	631.4	6.09	xxxx
211	597.4	5.89	xxx
212	615.3	6.20	xxx
213	511.3	5.63	xx
214	545.4	5.92	xxx
215	637.6	6.15	xx
216	605.5	5.94	xxx
217	553.3	5.88	xxx
218	592.4	4.99	x
219	525.3	5.79	xxx
220	529.5	5.59	xxx
221	553.5	5.87	xxx
222	507.2	5.64	x
223	513.5	5.68	xx
224	553.3	5.89	xxx
225	549.7	5.87	xx
226	617.4	6.21	xxx
227	523.3	5.49	x
228	575.5	5.72	x
229	569.2	5.87	xx
230	569.2	5.83	x
231	611.2	6.20	xxxx
232	591.4	6.03	xxx
233	547.5	5.70	xxx
234	536.5	5.47	xx
235	561.7	6.11	xx
236	533.5	5.53	xx
237	585.5	6.23	xxx
238	550.5	5.81	xxx

【表4-5】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
239	568.5	5.45	x
240	586.5	6.18	xxx
241	542.5	5.57	xx
242	568.4	5.91	xx
243	579.7	5.60	xx
244	565.5	5.42	x
245	506.4	5.73	xx
246	519.3	5.78	xx
247	637.5	5.84	x
248	624.3	6.28	xxx
249	603.2	6.14	xxx
250	589.4	6.04	xxx
251	543.3	6.30	xxx
252	487.2	5.13	x
253	613.5	6.06	xxx
254	537.4	5.66	x
255	531.6	5.65	xx
256	551.5	5.47	xx
257	543.5	5.77	x
258	543.5	5.66	xx
259	581.5	5.10	xx
260	591.4	5.94	xxx
261	599.4	5.99	xxx
262	613.5	6.08	xxx
263	521.4	5.85	xx
264	589.3	5.81	xxx
265	575.5	5.79	xxx
266	537.2	5.61	x
267	551.4	5.70	x
268	558.4	4.86	x
269	579.6	5.73	xxx
270	581.4	5.84	xxx
271	621.2	6.07	xxx
272	598.6	5.27	xx
273	626.7	5.64	x
274	507.3	6.35	xx
275	517.4	6.51	xxx
276	515.3	5.18	xxx
277	511.4	5.81	xxx
278	575.3	6.71	xxx
279	585.4	6.83	xxxx
280	539.3	5.87	xx
281	499.5	5.62	xx
282	497.6	5.58	xx
283	531.4	5.89	xxx
284	607.3	6.29	xxxx
285	567.3	5.99	xxx

10

20

30

40

【表4-6】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
286	565.4	5.93	xxx
287	583.5	6.02	xxxx
288	579.6	6.18	xxx
289	515.3	5.58	xx
290	620.5	5.44	xx
291	620.5	5.38	x
292	531.5	5.22	xx
293	559.5	5.74	xx
294	607.4	6.06	xx
295	557.4	5.61	xx
296	534.4	7.27	xx
297	544.5	7.42	xx
298	559.4	6.59	xx
299	549.4	6.42	xx
300	567.3	6.52	xx
301	635.5	7.34	xx
302	593.5	6.02	xxx
303	573.4	5.47	xx
304	481.4	5.47	xx
305	521.5	6.10	xxx
306	641.4	7.38	xx
307	655.3	7.59	xx
308	485.3	5.17	x
309	553.3	5.82	xx
310	535.3	5.72	xx
311	553.5	5.39	x
312	621.2	6.06	xx
313	603.4	5.94	xx
314	572.3	4.91	x
315	574.5	7.69	xx
316	584.5	7.83	xx
317	617.7	7.04	xx
318	627.5	7.11	xxx
319	582.3	7.44	xx
320	592.4	7.55	xx
321	588.4	8.00	xx
322	598.4	8.15	xx
323	568.1	7.28	xx
324	578.3	7.45	xx
325	519.2	5.93	xx
326	511.2	5.94	xxx
327	540.3	5.61	xx
328	523.2	5.37	xx
329	498.4	5.49	xx
330	481.5	5.27	x
331	514.3	5.52	x
332	514.2	5.42	x

【表4-7】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
333	505.4	5.27	x
334	480.3	5.33	x
335	514.4	5.65	x
336	514.4	5.62	xx
337	514.3	5.63	x
338	477.3	5.35	x
339	531.5	5.65	x
340	480.4	5.38	x
341	487.2	5.55	xx
342	527.3	5.96	xx
343	587.2	6.33	xxx
344	567.3	6.12	xxx
345	577.2	6.31	xxxx
346	443.2	5.43	xx
347	435.3	5.46	xx
348	503.1	5.58	xx
349	511.4	5.73	xxx
350	493.7	5.71	xxx
351	427.3	5.04	x
352	423.4	5.28	x
353	427.3	5.13	x
354	423.3	5.32	x
355	489.4	6.42	xx
356	589.4	5.92	xx
357	581.3	6.03	x
358	480.4	5.33	x
359	555.4	5.81	xxx
360	612.6	5.49	x
361	620.5	-	x
362	595.4	6.12	xx
363	637.2	6.30	x
364	505.1	6.46	xx
365	485.2	6.26	xx
366	491.2	5.69	xx
367	573.1	6.07	xx
368	565.2	6.88	xxx
369	491.2	5.69	xx
370	483.4	5.77	xxx
371	559.1	6.12	xx
372	539.2	5.84	xx
373	473.3	5.29	xx
374	473.2	5.21	x
375	549.4	6.03	xx
376	621.4	6.13	xxx
377	493.3	5.32	xx
378	587.2	6.17	xxx
379	577.4	6.04	xxx

【表4-8】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
380	559.3	6.01	xxx
381	551.3	5.99	xxx
382	551.4	6.04	xxxx
383	555.3	6.19	xxx
384	575.4	6.11	xxx
385	589.3	6.06	xxx
386	443.6	5.36	xx
387	459.9	5.66	xx
388	503.2	5.74	xx
389	511.4	5.65	xxx
390	527.3	5.95	xxx
391	573.2	6.07	xxx
392	483.3	5.97	xx
393	465.4	5.81	xx
394	475.3	5.98	xx
395	623.2	6.41	xxxx
396	607.4	6.17	xxxx
397	585.4	6.12	xxx
398	573.2	6.12	xxx
399	563.4	5.95	xx
400	581.3	6.12	xx
401	479.1	5.68	x
402	487.4	5.45	xx
403	551.5	6.42	xxx
404	525.3	6.31	xx
405	487.3	5.69	x
406	473.4	5.51	xx
407	487.4	5.40	x
408	568.1	5.91	x
409	601.3	6.08	xxx
410	533.3	5.82	x
411	622.3	6.90	x
412	579.3	6.60	x
413	555.4	6.00	xx
414	555.4	6.10	xxx
415	607.5	6.60	xxx
416	539.4	6.32	xx
417	593.5	6.26	xxx
418	525.3	6.03	xx
419	601.3	6.09	xxx
420	533.2	5.81	xx
421	627.4	7.20	x
422	601.3	6.10	xxx
423	609.4	7.64	xx
424	613.4	6.31	xxx
425	575.3	6.26	xxxx
426	537.4	5.98	xxx

【表 4 - 9】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
427	525.1	5.96	xxx
428	561.4	6.26	xxxx
429	559.1	6.11	xxx
430	545.1	6.01	xxx
431	569.3	5.92	xx
432	645.3	6.28	xxxx
433	640.2	6.70	xxx
434	622.3	6.49	xx
435	613.4	7.03	xx
436	603.2	7.23	xxx
437	587.2	7.01	x
438	561.4	6.88	xxx
439	545.1	6.68	xx
440	589.4	6.24	xxx
441	573.1	5.95	xxx
442	559.1	5.90	xx
443	627.4	6.56	xx
444	493.2	5.68	x
445	493.2	5.71	x
446	561.4	5.93	x
447	561.4	6.09	xx
448	581.3	6.93	xx
449	547.3	6.00	xxx
450	561.2	5.92	xxx
451	567.2	6.94	xx
452	581.2	6.45	xxx
453	593.3	6.56	xx
454	547.2	6.12	xxx
455	574.3	5.67	xxx
456	555.3	6.15	xxx
457	555.3	6.25	xxx
458	607.2	6.20	xxx
459	539.2	5.90	x
460	607.3	6.11	xx
461	539.1	5.94	x
462	577.1	6.37	xxxx
463	561.1	6.17	xxx
464	549.2	6.28	xxxx
465	507.2	6.00	xxx
466	583.3	6.38	xx
467	595.2	6.50	xxxx
468	560.3	5.64	xxx
469	575.2	6.62	xxx
470	575.2	6.27	xxxx
471	573.2	6.28	xxxx
472	547.2	5.96	xxx
473	617.2	6.52	xxx

【表 4 - 10】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
474	520.2	7.40	xx
475	534.3	7.66	xxx
476	587.4	6.55	xxx
477	575.2	5.82	xxx
478	603.4	5.98	xxx
479	573.1	6.32	xxx
480	573.1	6.18	xxxx
481	561.2	6.21	xxx
482	651.3	6.85	x
483	571.1	7.11	xx
484	583.3	6.98	xx
485	575.2	6.06	xxx
486	593.4	6.01	xxx
487	549.2	5.87	xxx
488	563.3	6.05	xxx
489	457.2	5.64	x
490	457.2	5.78	x
491	525.2	6.05	xxx
492	525.3	6.13	xxx
493	535.2	6.33	xx
494	535.2	6.50	x
495	491.3	5.63	xx
496	533.2	5.94	xxx
497	533.1	6.44	xxx
498	603.3	6.44	xxx
499	603.2	7.15	xxx
500	603.2	6.96	xxx
501	473.1	5.99	xx
502	473.2	6.09	xx
503	541.2	6.34	xxx
504	541.1	6.43	xxx
505	574.2	8.16	x
506	548.3	7.86	xxx
507	633.4	5.66	xx
508	591.1	6.36	xxxx
509	536.2	6.57	xxx
510	522.4	6.72	xxx
511	598.2	7.49	x
512	520.1	7.36	x
513	455.2	5.16	x
514	523.3	6.09	xx
515	471.1	5.53	xxxx
516	539.3	6.11	xxx
517	539.2	6.19	xxxx
518	519.3	5.72	xx
519	496.3	4.91	xxx
520	494.4	4.65	xx

【表4-11】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀
521	595.3	6.30	xxx
522	492.2	6.16	x
523	595.3	6.39	xx
524	545.2	5.91	xxx
525	523.0	5.88	xx
526	471.1	5.79	xx
527	539.3	6.14	xxx
528	573.1	6.50	x
529	564.5	6.60	xx
530	587.2	6.61	xx
531	601.3	7.03	x
532	589.3	6.59	xxx
533	592.3	7.08	xx
534	567.3	6.34	xxx
535	574.2	6.14	xxx
536	601.3	6.69	xxx
537	591.3	7.24	xx
538	535.3	6.94	xxx
539	535.3	6.37	xxx
540	573.1	6.13	xx
541	519.2	5.98	xx
542	587.1	6.34	xx
543	597.1	6.61	x
544	673.0	7.50	x
545	618.4	-	x
546	533.1	6.20	xxx
547	603.1	6.57	xxx
548	513.3	6.00	xxx
549	581.2	6.22	xxx
550	581.0	6.33	xxxx
551	473.3	6.03	xx
552	541.1	6.36	xxx
553	625.4	6.57	xxx
554	577.2	6.30	xxx
555	603.1	6.45	xxx
556	589.1	6.23	xxx
557	554.3	6.02	xx
558	587.1	6.50	x
559	457.0	5.73	x
560	525.2	6.20	xxx
561	637.0	6.75	xxx
562	613.3	7.03	xxx
563	607.2	-	xx
564	589.5	6.19	xxx
565	574.8	6.27	xxxx
566	618.9	6.74	xxx

【表4-12】

化合物	MS (M+1)	t _R (分)	MC5R 放射性リガンド IC ₅₀	
567	587.7	6.19	xxxx	
568	596.9	6.20	xxx	
569	578.0	6.38	xxxx	
570	597.0	6.42	xxx	
571	626.9	6.70	xxxx	
572	591.9	6.61	xxxx	10
573	559.0	6.03	xxxx	
574	612.8	7.04	xx	
575	644.9	6.79	xxx	
576	570.9	6.04	xxx	
577	570.8	6.21	xxx	
578	618.8	6.61	xxxx	
579	579.9	6.39	xxxx	
580	575.4	6.40	xx	
581	575.2	6.26	xxx	
582	575.2	6.11	xxx	
583	575.1	6.21	xx	
584	575.2	6.25	xx	20
585	575.4	6.27	x	

【0660】

実施例105 - 他の種由来のMC5受容体を用いるMC5R放射性リガンド結合アッセイ
他の種からクローニングしたMC5Rを発現している細胞と膜を用いて、放射性リガンド結合アッセイおよびcAMPアッセイを実施した（マウスのMC5R膜はEuroscreenから入手；イヌ、アカゲザル、カニクイザル、テンジクネズミのMC5受容体はcDNAライブラリからクローニングして発現させ、実施例107および109で説明するようにして一過的にトランスフェクトした。実施例102のような放射性リガンドアッセイで、細胞からの血漿膜を試験した。

【0661】

実施例106 - 選択した化合物の活性：他の種のMC5R

実施例105で説明したようにして、本発明の代表的な化合物の他の種由来のMC5Rに対する結合を試験した。結果を表5にあげておく。

【0662】

【表5】

表5:異なる種に由来するMC5Rに対する選択した化合物の結合

化合物	ヒトMC5R (膜) IC ₅₀ (nM)	ヒトMC5R (ホールセル) IC ₅₀ (nM)	マウスMC5R (膜) IC ₅₀ (nM)	イヌ MC5R (ホールセル) IC ₅₀ (nM)	アカゲザル MC5R (膜) IC ₅₀ (nM)	アカゲザル MC5R (ホールセル) IC ₅₀ (nM)	40
105	57	219	4000	6400	6027	3000	
64	30	127	-	13000	7307	>5000	

【0663】

これらの結果から、他の種におけるMC5Rと比較したヒトMC5Rに対する本発明の化合物の選択性が分かる。他の種にも活性はあるが、ヒトMC5Rに比して有意に低減され、これは種間の受容体相同性が高い場合には想定されないものであろう。

【0664】

実施例107 - ヒトMC1R、MC3R、MC4R放射性リガンド結合アッセイ

市販またはインハウスで調製したhMC1R、hMC3R、hMC4R膜と[¹²⁵I]NDP-MSHを用いて、実施例102におけるhMC5R手順のようにして放射性リガンド結合アッセイを実施した。

【0665】

トランスフェクトした哺乳類細胞からインハウスでの血漿膜を調製した（哺乳類の複製起点を有するプラスミドベクターにヒトMC1R、MC3RまたはMC4R遺伝子または対象となる他の遺伝子を含むプラスミドDNAを用いて実施例109のようにして調製）：

接着細胞を温かいハンクス緩衝生理食塩液（HBSS）で洗浄した。各フラスコに1mLの冷HBSSを加え、ラバーポリスマンで細胞を搔き取った。搔爬後の細胞を氷上にて50mL容のチューブに加えた。次に、このプレートを5mLの冷HBSSで2回すすぎ、これもチューブに加えた。細胞を卓上遠心機にて1000×gで5分間遠心処理し、上清をデカントした。残った細胞ペレットを0.25Mのスクロースに再懸濁させた。細胞懸濁液を前述のようにして再度遠心処理し、プロテアーゼ阻害剤を含有する0.25Mスクロース5mLにペレットを再懸濁させた。Ika攪拌装置を用いて細胞を10秒間のパルスで均質化した後、氷上に30秒間おいた。均質化と氷上インキュベーションを3回繰り返した。次に、混合物を1260×gで5分間遠心処理した。上清を他の遠心管にデカントし、これに50mMのTris（pH 7.4）、12.5mMのMgCl₂、5mMのEGTA、プロテアーゼ阻害剤を含有する緩衝液を加えて、容量を30mLまでにした。これを30,000×gで4にて90分間遠心処理した。得られたペレットを10%グリセロールも含有する上記の緩衝液1mLに再懸濁させた。膜をクライオバイアルに分注し、使うために必要になるまで-80で保管するにあたり、その前にドライアイス/エタノール浴でスナップ凍結した。

【0666】

実施例108 - 選択した化合物の選択性：hMCR結合

表6に示すように、実施例102および107のようなhMC1R、hMC3R、hMC4R、hMC5Rアッセイで、本発明の代表的な化合物の結合を試験した。

【0667】

【表6】

表6:選択した化合物のhMCR結合選択性

化合物	ヒトMC5R IC ₅₀ (nM)	ヒトMC1R IC ₅₀ (nM)	ヒトMC3R IC ₅₀ (nM)	ヒトMC4R IC ₅₀ (nM)
105	57	6660	1750	3280
64	31	9220	2240	3490
33	9	2850	1500	6060
348	150	20000	1830	20000

【0668】

これらの結果は、ヒトメラノコルチン受容体ファミリの他の受容体サブタイプとの比較で、ヒトMC5Rに対する本発明の化合物の選択性を示している。

【0669】

実施例109 - ヒトMC5Rを発現している細胞におけるcAMPシグナルの阻害または刺激

哺乳類細胞株の一過性トランスフェクション：

哺乳類細胞株であるヒト胎児由来腎臓細胞（HEK 293）を、5%ウシ胎仔血清、L-グルタミン、高グルコース、抗生素質/抗真菌剤を含むダルベッコ変法イーグル培地

10

20

30

40

50

(D M E M) に維持した。トランスフェクション前日に、トリプシン / E D T A を用いて細胞を継代し、翌日には約 90 % コンフルエントになるように 75 c m² のフラスコに播種した。翌日、細胞培地を新鮮な抗生物質 / 抗真菌剤含有 D M E M と交換した。約 100 μ l のトランスフェクション脂質 Turbofectin 8.0 (Origene Technologies, MD, USA) を、滅菌した 15 mL 容のチューブにて 1.0 mL の無血清および抗生物質 / 抗真菌剤 OptiMEM で希釈し、室温にて 5 分間インキュベートした。インキュベーション後、対象となる遺伝子を発現しているプラスミド D N A (例: pCMV6-XL4: ホモサピエンスマラノコルチン 5 受容体 (Origene Technologies, MD, USA)) 約 10 ~ 20 μ g をトランスフェクションミックスで希釈し、室温にてさらに 30 分間インキュベートした。次に、フラスコを静かに揺らしながら、細胞を覆っている培地に D N A / 脂質溶液を滴下して加えた。トランスフェクションの 24 時間後、細胞を継代し、75 c m² のフラスコ 2 つに直接播種して、そのまま回復させた。トランスフェクションの 48 時間後、アッセイで用いる細胞を細胞解離液と一緒に収穫した。

【0670】

環状アデノシン一リン酸 [cAMP] 刺激アッセイ :

メラノコルチン M C 5 受容体を一過的に発現している H E K 293 細胞を刺激緩衝液 (ハンクス緩衝生理食塩液 (H B S S)、0.1 % ウシ血清アルブミン、プロテアーゼ阻害剤および 0.5 mM の 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン) に細胞 4 × 10⁶ 個 / mL で懸濁させた。細胞 5 μ l プラス後述するような化合物 / ペプチドを、再懸濁後できるだけすぐに 384 ウェルのプレートのウェルに加えた。

【0671】

アンタゴニスト活性を検出するために、さまざまな濃度の被験化合物を 4 倍濃度の刺激緩衝液で希釈し、2.5 μ l を細胞の入ったウェルに加えた。N D P - M S H または - M S H の必要な 4 倍濃縮物 2.5 μ l を化合物の入ったすべてのウェルに加えた。陰性対照のウェルには、2 倍濃縮した N D P - M S H または - M S H を化合物なしで単独で入れておいた。

【0672】

アゴニスト活性を検出するために、さまざまな濃度の被験化合物を 2 倍濃度の刺激緩衝液で希釈し、5 μ l を細胞の入ったウェルに加えた。陽性対照のウェルには N D P - M S H または - M S H 単独 (化合物なし) を 2 倍濃度で入れておいた。

【0673】

(cAMP の) 基底レベルの対照ウェルには刺激緩衝液のみ (アゴニストまたは化合物なし) を入れておいた。周知の濃度 (標準) の c A M P を刺激緩衝液に入れたものをプレートに含めたが、これらのウェルには細胞を加えなかった。次に、プレートを静かに振盪しながら 37 度 30 分間インキュベートした。インキュベーション後、溶解緩衝液 (10 % Tween 20、1 M HEPES、0.1 % B S A、プロテアーゼ阻害剤、dd H₂O) 10 μ l を測定対象となるすべてのウェルに加えた。次に、以下に簡単に示す AlphaScreen cAMP キット (Perkin Elmer, USA) を用いて c A M P を検出した。溶解緩衝液 1 mLあたりアクセプタービーズ 10 μ l の希釈物を低照度状態で調製した。希釈したアクセプタービーズ 5 μ l を測定対象となる各ウェルに加えた後、プレートを静かに振盪しながら室温にて暗所で 30 分間インキュベートした。低照度状態で、溶解緩衝液 1 mLあたりドナービーズ 10 μ l に希釈し、これに溶解緩衝液 1 mLあたり 0.75 μ l のビオチン化 c A M P を加えた。この混合物をそのまま室温にて (暗所で) 30 分間インキュベートした後、アッセイに進んだ。インキュベーション後、5 μ l / mL のビオチン化 c A M P / ドナービーズミックスを低照度状態でウェルごとに加え、プレートを室温にて暗所でさらに 1 時間インキュベートした。インキュベーションの 1 時間後と約 16 時間後に、Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) でプレートを測定した。後述するような周知の c A M P 濃度に関する出力から生成した「標準曲線」を用いて細胞の c A M P 濃度を求めた。

10

20

30

40

50

【0674】

各アッセイプレートには、10倍希釈での周知の濃度のcAMPに関する「標準曲線」を含めた。プレート間のばらつきが大きいため、これはアッセイの重要な部分である。プレートについては、Alpha screen技術に合わせたEnvisionマルチラベルプレートリーダーで測定し、分析用として生データをGraphPad Prism 4ソフトウェア(GraphPad, USA)にインポートした。非線形回帰を使用し、特にS字用量応答式($Y = Bottom + (Bottom + (Top - Bottom)) / (1 + 10^{(log EC_{50} - X)})$)を用いて曲線を周知の濃度にフィットさせた。ここで、式は応答を濃度の対数の関数として示す。Xはペプチド/化合物濃度の対数であり、Yは応答である。また、この式では曲線の上下のプラトーとEC₅₀(有効濃度、50%)も考慮される。

【0675】

実施例110 - 選択した化合物の活性: hMC5R

表7に示すように、実施例109のようなhMC5Rの活性化作用または拮抗作用について、本発明の代表的な化合物を試験した。

【0676】

【表7】

表7:選択した化合物によるhMC5の活性化作用および拮抗作用

化合物	ヒトMC5R EC ₅₀ (cAMP, 活性化作用) (nM)	ヒトMC5R IC ₅₀ (cAMP, 10 ⁻⁶ M α-MSHの拮抗作用) (nM)
105	>10000	400
64	>10000	70
33	>10000	190
348	>10000	94

【0677】

参考文献

Andersen, G.N.; Haegglund, M.; Nagaeva, O.; Fraengsmyr, L.; Petrovska, R.; Minchewa-Nilsson, L.; Wikberg, J.E.S. Scand. J. Immunol. 2005, 61, 279-284 "Quantitative measurement of the levels of melanocortin receptor subtype 1, 2, 3 and 5 and pro-opio-melanocortin peptide gene expression in subsets of human peripheral blood leukocytes"

Barrett, P.; Mac Donald, A.; Hellawell, R.; Davidson, G.; Morgan, P. J. Molec. Endocrin. 1994, 12, 203-213 "Cloning and expression of a new member of the melanocyte-stimulating hormone receptor family"

Bataille, V.; Snieder, H.; MacGregor, A.J.; Sasieni, P.; Spector, T.D. J. Invest. Dermatol. 2002, 119, 1317-1322 "The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A

10

20

30

40

50

- Twin Study of Acne in Women"
 Bhardwaj, S.S.; Rohrer, T.E.; Arndt, K.
 A. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 10
 7-112 "Lasers and light therapy for acne
 vulgaris"
- Bohm, M.; Luger, T.A.; Tobin, D.J.; Garcia-Borron, J.C. J. Invest. Dermatol. 2006, 126, 1966-1975 "Melanocortin Receptor Ligands: New Horizons for Skin Biology and Clinical Dermatology" 10
- Buggy, J.J. Biochem J. 1998, 331, 211-216 "Binding of α-melanocyte-stimulating hormone to its G-protein-coupled receptor on B-lymphocytes activates the Jak/STAT pathway"
- Burke, B.M.; Cunliffe, W.J.; Br. J. Dermatol. 1984, 112 124-126 "Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia"
- Caldwell, H.K.; Lepri, J.J.. Chem. Sens 2002, 27, 91-94 "Disruption of the fifth melanocortin receptor alters the urinary excretion of aggression-modifying pheromones in male house mice" 20
- Cerdá-Reverter, J.M.; Ling, M.K.; Schioeth, H.B.; Peter, R.E. J. Neurochem. 2003, 1354-1367 "Molecular cloning, characterization and brain mapping of the melanocortin 5 receptor in goldfish"
- Chen, W.; Kelly, M.A.; Opitz-Araya, X.; Thomas, R.E.; Low, M.J.; Cone, R.D. Cell, 1997, 91, 789-798 "Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides" 30
- Chhajlani, V.; Muceniece, R.; Wikberg, J.E.S. BBRC 1993, 195, 866-873 "Molecular Cloning of a Novel Human Melanocortin Receptor"
- Clarke, S.B.; Nelson, A.M.; George, R.E.; Thiboutot, D.M. Dermatol. Clin. 2007, 25, 137-146 "Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications". 40
- Cordain, L. Sem. Cut. Med Surg. 2005, 24, 84-91 "Implications for the Role of Diet in Acne"
- Cotterill, J.A.; Cunliffe, W.J.; Williamson, B. Brit. J. Dermatol. 1971, 85, 93 50

- 94 "Severity of Acne and Sebum Excretion Rate"

Danby, F.W. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 52, 1071-1072 "Why we have sebaceous glands"

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO 03/040117 15 May 2003a "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators" 10

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. WO 03040118A1 15 May 2003b "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators"

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2003/0162819A1 Aug 28 2003c "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators" 20

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2003/0176425A1 Sep 18 2003d "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators"

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2006/0030604A1 Feb 9 2006a "Novel 1,2,4-thiadiazolium derivatives as melanocortin receptor modulators" 30

Eisinger, M.; Fitzpatrick, L.J.; Lee, D.H.; Pan, K.; Plata-Salaman, C.; Reitz, A.B.; Smith-Swintosky, V.L.; Zhao, B. US 2006/0128772A1 Jun 15 2006b "Novel 1,2,4-thiadiazole derivatives as melanocortin receptor modulators" 40

Fathi, Z.; Iben, L.G.; Parker, E.M. Neurochemical Res. 1995, 20, 107-113 "Cloning, Expression, and Tissue Distribution of a Fifth Melanocortin Receptor Subtype"

Follador, I.; Campelo, L. Expert Rev. Dermatol. 2006, 1 181-184 "Impact of acne on quality of life"

Fong, T.M.; Van der Ploeg, L.H.T.; Huan 50

g, R.-R.C. US 6 6 4 5 7 3 8 B 1 Nov 11 2003 "DNA molecules encoding the melanocortin 5 receptor protein from rhesus monkey"

Gantz, I.; Shimoto, Y.; Konda, Y.; Miwa, H.; Dickinson, C.J.; Yamada, T. BBRC 1994, 200, 1214-1220 "Molecular cloning, expression and characterization of a fifth melanocortin receptor"

Goldstein, J.A.; Socha-Szott, A.; Thomsen, R.J.; Pochi, P.E.; Shalita, A.R.; Strauss, J.S. Am. J. Dermatol. 1982, 6, 760-765 "Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion" 10

Goodfellow, A.; Alaghband-Zadeh, J.; Carter, G.; Cream, J.J.; Holland, S.; Sculley, J.; Wise, P. Brit. J. Dermatol. 1984, 111, 209-214 "Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion" 20

Goulden, V.; Mcgeown, C.H.; Cunliffe, W.J. Brit. J. Dermatol. 1999, 141, 297-300 "Familial Risk of Adult Acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals"

Graefe, T.; Wollina, U.; Schulz, H.-J.; Burgdorf, W. Dermatology 2000, 200, 331-333 "Muir-Torre Syndrome - Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha-2a Can Prevent Tumour Development" 30

Griffon, N.; Mignon, V.; Facchinetto, P.; Diaz, J.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. BBRC 1994, 200, 1007-1014 "Molecular cloning and characterization of the rat fifth melanocortin receptor"

Gupta, A.K.; Bluhm, R. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2004 18:1 13 "Seborrheic dermatitis"

Haitina, T.; Klovins, J.; Andersson, J.; Fredriksson, R.; Lagerstroem, M.C.; Larhammar, D.; Larson, E.T.; Schioeth, H.B. Biochem. J. 2004, 380, 475-486 "Cloning, tissue distribution, pharmacology and three-dimensional modelling of melanocortin receptors 4 and 5 in rainbow trout suggests close evolutionary relationships of these subtypes" 40

Harper, J.C. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 103-106 "Hormonal Therapy for A 50

cne using oral contraceptive pills
Harris, H.H.; Downing, D.T.; Stewart, M.
. E.; Strauss, J.S. J. Am. Acad. Dermatol.
. 1983, 8, 200-203 "Sustainable rates of
sebum secretion in acne patients and ma
yched normal controls"
Hatta, N.; Dixon, C.; Ray, A.J.; Phillips,
S.R.; Cunliffe, W.J.; Dale, M.; Todd,
, C.; Meggit, S.; Birch-Machin, M.A.; Re
es, J.L. J. Invest. Dermatol. 2001, 116,
564-570 "Expression, candidate gene, an
d population studies of the melanocortin
5 receptor"
Houseknecht, K.L.; Robertson, A.S.; Xia
o, X. US2003/0110518A1 Jun 12 2003 "Mela
nocortin-5 receptor sequences and uses t
hereof"
Huang, R.-R.C.; Singh, G.; Van der Ploeg,
L.H.T.; Fong, T.M. J. Receptor & Sign
al Transduction Res. 2000, 20, 47-59 "Sp
ecies-dependent pharmacological properti
es of the melanocortin-5 receptor"
Ide, F.; Shimoyama, T.; Horie, N.; Kane
ko, T.; Matsumoto, M. Oral Surg. Oral Me
d. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1999
, 87, 721-724 "Benign lymphoepithelial l
esion of the parotid gland with sebaceous
differentiation"
Jeong, S.K.; Hwang, S.W.; Choi, S.Y.; A
n, J.M.; Seo, J.T.; Zouboulis, C.C.; Lee
, S.H. J. Investigative Dermatol. 2007,
127, pS72 "Intracellular calcium mobiliz
ation is mediated by the melanocortin r
eceptors in SZ95 sebocytes" (Abstract 43
1, Society for Investigative Dermatology
, May 2007, Los Angeles CA)
Jih, M.H.; Friedman, P.M.; Goldberg, L.
H.; Robles, M.; Glaich, A.S.; Kimyai-Asa
di, A. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 55,
80-87 "The 1450-nm diode laser for facia
l inflammatory acne vulgaris: Dose-respo
nse and 12-month follow-up study".
Jones, D.H.; King, K.; Miller, A.J.; Cu
nliffe, W.J. Brit. J. Dermatol. 1983, 10
8, 333-343 "A dose-response study of 13-
cis-retinoic acid in acne vulgaris"
Kim, K.S.; Marklund, S.; Rothschild, M.
F. Animal Genetics 2000, 31, 230-231. "T
he porcine melanocortin-5-receptor (MC5R
) gene: polymorphisms, linkage and physi
10
20
30
40
50

cal mapping"

King, K.; Jones, D.H.; Daltrey, D.C.; Cunliffe, W.J. Brit. J. Dermatol. 1982, 107, 583-590 "A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population"

Kligman, A.M. Brit. J. Dermatol. 1963, 75, 307-319 "The uses of sebum"

Klovins, J.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Loewgren, M.; Fridmanis, D.; Slaidina, M.; Stier, S.; Schioeth, H.B. Eur. J. Biochem. 2004, 271, 4320-4331 "Cloning of two melanocortin (MC) receptors in spiny dogfish"

Kruse, R.; Ruetten, A.; Schweiger, N.; Jakob, E.; Mathiak, M.; Propping, P.; Mangold, E.; Bisceglia, M.; Ruzicka, T. J. Invest. Dermatol. 2003, 120, 858-864 "Frequency of Microsatellite Instability in Unselected Sebaceous Gland Neoplasias and Hyperplasias"

Labbe, O.; Desarnaud, F.; Eggerickx, D.; Vassart, G.; Parmentier, M. Biochem. 1994, 33, 4543-4549 "Molecular Cloning of a mouse melanocortin 5 receptor gene widely expressed in peripheral tissues"

Ling, M.K.; Hotta, E.; Kilianova, Z.; Haitina, T.; Ringholm, A.; Johansson, L.; Gallo-Payet, N.; Takeuchi, S.; Schioeth, H.B. Brit. J. Pharmacol. 2004, 143, 626-637 "The melanocortin receptor subtypes in chicken have high preference to ACTH-derived peptides"

Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. Brit. J. Dermatol. 2007, 156, 428-432 "Testosterone metabolism to 5a-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes"

Mariappan, M.R.; Fadare, O.; Jain, D. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004, 128, 245-246 "Sebaceous Differentiation in Salivary Glands"

Mallon, E.; Newton, J.N.; Klassen, A.; Stewart-Brown, S.L.; Ryan, T.J.; Finlay, A.Y. Brit. J. Dermatol. 1999, 140, 672-676 "The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions u

sing generic questionnaires"

Marqueling A.L.; Zane, L.T. Semin. Cutan. Med. Surg. 2005, 24, 92-102 "Depression and Suicidal Behavior in Acne Patients Treated with Isotretinoin: A Systematic Review"

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Ma, W.; Novotny, M.V.; Cone, R.D. Chem. Senses 2004a, 29, 111-115 "Melanocortin-5 receptor deficiency reduces a pheromonal signal for aggression in male mice" 10

Morgan, C.; Thomas, R.E.; Cone, R.D. Horm. Behav. 2004b, 45, 58-83 "Melanocortin-5 receptor deficiency promotes defensive behaviour in male mice"

Morgan, C.; Cone, R.D. Behaviour Genetics 2006, 36, 291-300 "Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression" 20

Mourelatos, K.; Eady, E.A.; Cunliffe, W.J.; Clark, S.M.; Cove, J.H. Brit. J. Dermatol. 2007, 156, 22-31 "Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne"

Nelson, A.M.; Gilliland, K.L.; Cong, Z.; Thiboutot, D.M. J. Investigative Dermatol. 2006, 126, 2178-2189 "13-cis-Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle 30 Arrest in Human SEB-1 Sebocytes"

Phan, J.; Kanchanapoomi, M.; Liu, P.; Jalian, H.; Gilliland, K.; Nelson, A.; Thiboutot, D.; Kim, J. J. Investigative Dermatol. 2007, 127, ps126 "P. acnes induces inflammation via TLR2 and upregulates antimicrobial activity in sebocytes" (Abstract 754, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Pierard, G.E.; Pierard-Franchimont, T.L. Dermatologica 1987, 175, 5-9 "Seborrhoea in Acne-Prone and Acne-Free Patients" 40

Plewig G, Jansen T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, (Eds). Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999: 1482-1489

Pochi, P.E.; Strauss, J.S. J. Invest. Dermatol. 1964, 43, 383-388 "Sebum produc 50

tion, casual sebum levels, titratable acidity of sebum and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne"

Porter, A.M.W. J. Royal Soc. Med. 2001, 94, 236-237 "Why do we have apocrine and sebaceous glands"

Ringholm, A.; Fredriksson, R.; Poliakov, N.; Yan, Y.-L.; Postlethwait, J.H.; Larhammar, D.; Schioeth, H.B. J. Neurochem. 2002, 82, 6-18 "One melanocortin 4 and two melanocortin 5 receptors from zebrafish show remarkable conservation in structure and pharmacology"

Simpson, N.B. and Cunliffe, W.J. in Rooks' Textbook of Dermatology, 7th Ed 2004 Blackwell Science, Malden Mass., p 43.1-43.75 "Chapter 43. Disorders of the Sebaceous Glands"

Smith, K.R.; Nelson, A.; Cong, Z.; Thiboutot, D. J. Investigative Dermatol. 2007a, 127, pS68 "Iron status affects human sebocyte survival" (Abstract 408, Society for Investigative Dermatology, May 2007, Los Angeles CA)

Smith, R.N.; Mann, N.J.; Braue, A.; Makelainen, H.; Varigos, G.A. J. Am. Acad. Dermatol. 2007b, 57, 247-256 "The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized investigator-masked, controlled trial"

Shuster, S. Lancet 1976, 7973, 1328-1329 "Biological purpose of acne"

Taylor, A.; Namba, K. Immunology Cell Biol. 2001, 79, 358-367 "In vitro induction of CD25+CD4+ regulatory T cells by the neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (-MSH)"

Thiboutot, D.; Sivarajah, A.; Gilliland, K.; Cong, Z.; Clawson, G. J. Invest. Dermatol. 2000, 115, 614-619 "The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells"

Thody, A.J.; Shuster, S. Nature 1973, 245, 207-209 "Possible role of MSH in the mammal"

Thody, A.J.; Cooper, M.F.; Bowden, P.E.; Shuster, S. J. Endocrinol. 1975a, 67, 50

18P-19P "The sebaceous gland response to -melanocyte-stimulating hormone and testosterone"

Thody, A.J.; Shuster, S.J. Endocrinol. 1975b, 64, 503-510 "Control of sebaceous gland function in the rat by -melanocyte-stimulating hormone"

Thody, A.J.; Goolamali, S.K.; Burton, J.L.; Plummer, N.A.; Shuster, S. Brit. J. Dermatol. 1975c, 92, 43-47 "Plasma - MSH levels in acne vulgaris"

Wikberg, J.E.S. Exp. Opin. Ther. Patent s 2001, 11, 61-76 "Melanocortin receptor s: new opportunities in drug discovery";

Wikberg, J.; Chhajlani, V. US6448032B1 Sep 10 2002 "Human melanocyte stimulating hormone receptor polypeptide and DNA"

Williams, C.; Layton, A.M. Exp. Rev. Dermatol. 2006, 1, 429-438 "Treatment of Acne: an update"

Yamada, T.; Gantz, I. US5622860, Apr. 22 1997, "Genes Encoding Melanocortin Receptors"

Yaswen, L.; Diehl, N.; Brennan, M.B.; Hochgeschwender, U. Nature Med. 1999, 5, 1066-1070 "Obesity on the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin"

Youn, S.-W.; Park, E.-S.; Lee, D.-H.; Huh, C.-H.; Park, K.-C. Brit. J. Dermatol. 2005, 153, 919-924 "Does facial sebum secretion really affect the development of acne?"

Zhang, L.; Anthönavage, M.; Huang, Q.; Li, W.-H.; Eisinger, M. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003, 994, 154-161 "Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis"

Zhang, L.; Li, W.-H.; Anthönavage, M.; Eisinger, M. Peptides 2006, 27, 413-420 "Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation"

Zouboulis, C.C.; Boehm, M. Exp. Dermatol. 2004, 13, 31-35 "Neurocrine regulation of sebocytes - a pathogenetic link between stress and acne"

【0678】

本発明において説明した特定の実施形態の詳細は、限定するものと解釈されるされるものではない。本発明の範囲および本質から逸脱することなくさまざまな等価物および改変をほどこすことができ、このような等価な実施形態も本発明の一部である旨を理解されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 401/04	(2006.01) C 0 7 D 243/08 5 0 4
C 0 7 D 401/06	(2006.01) C 0 7 D 243/08 5 0 5
C 0 7 D 401/12	(2006.01) C 0 7 D 243/08 5 0 6
C 0 7 D 403/06	(2006.01) C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 403/12	(2006.01) C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 405/12	(2006.01) C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01) C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 413/14	(2006.01) C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01) C 0 7 D 405/12 C 0 7 D 409/12 C 0 7 D 413/14 C 0 7 D 417/12

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 ブラスコビッチ , マーク , アーノルド , トーマス

オーストラリア 4 0 6 5 クイーンズランド , バードン , ゲルラー ストリート 1 7

(72)発明者 キャシダー , ペーター , ジョセフ

オーストラリア 4 0 6 5 クイーンズランド , アシグローブ , カベル テラス 2 4

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 1 3 2 4 4 (J P , A)

特表2 0 1 1 - 5 1 4 3 3 9 (J P , A)

国際公開第9 9 / 0 4 8 9 1 3 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
 A 6 1 P 1 7 / 0 8
 A 6 1 P 1 7 / 1 0
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C 0 7 D 2 4 3 / 0 8
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 4
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 6
 C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
 C 0 7 D 4 0 3 / 0 6
 C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
 C 0 7 D 4 0 5 / 1 2
 C 0 7 D 4 0 9 / 1 2
 C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
 C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)