(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7696024号
(P7696024)

(45)発行日　令和7年6月19日(2025.6.19)

(24)登録日　令和7年6月11日(2025.6.11)

(51)国際特許分類

C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	CSP
A61K 31/4375(2006.01)	A61K	31/4375	
A61K 31/44 (2006.01)	A61K	31/44	
A61K 31/443(2006.01)	A61K	31/443	
A61K 31/4439(2006.01)	A61K	31/4439	

請求項の数　17　（全258頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-580901(P2023-580901)
(86)(22)出願日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(65)公表番号　特表2024-524458(P2024-524458A)
(43)公表日　令和6年7月5日(2024.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/068216
(87)国際公開番号　WO2023/275336
(87)国際公開日　令和5年1月5日(2023.1.5)
審査請求日　令和6年8月9日(2024.8.9)
(31)優先権主張番号　21182956.9
(32)優先日　令和3年6月30日(2021.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　21183316.5
(32)優先日　令和3年7月1日(2021.7.1)
最終頁に続く

(73)特許権者　509125877
ツェディラ ゲーエムベーハー
ドイツ国 ６４２９３ ダルムシュタット リョスラーシュトラーセ ８３
(74)代理人　110000578
名古屋国際弁理士法人
(72)発明者　パスタナック ラルフ
ドイツ連邦共和国 ６４３４７ グリース ハイム ヤーンシュトラーセ ６
(72)発明者　ビューホルト クリスチャン
ドイツ連邦共和国 ６１１８４ カルベン エーリッヒ－ケストナー－シュトラーセ ６８
(72)発明者　ヒルズ マーティン
ドイツ連邦共和国 ６４２９５ ダルムシ
最終頁に続く

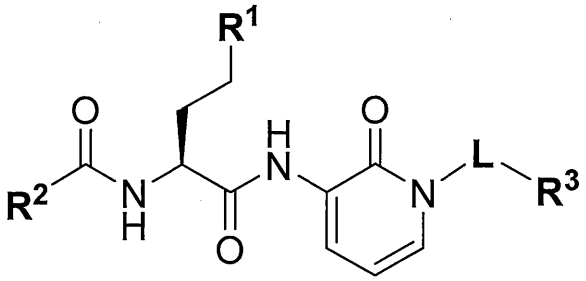
(54)【発明の名称】　トランスグルタミナーゼの阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

一般式（Ｉ）の化合物であって、

【化１】



（Ｉ）

式中、

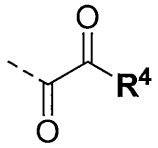
Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し；

Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し；

Ｒ^{1}は、

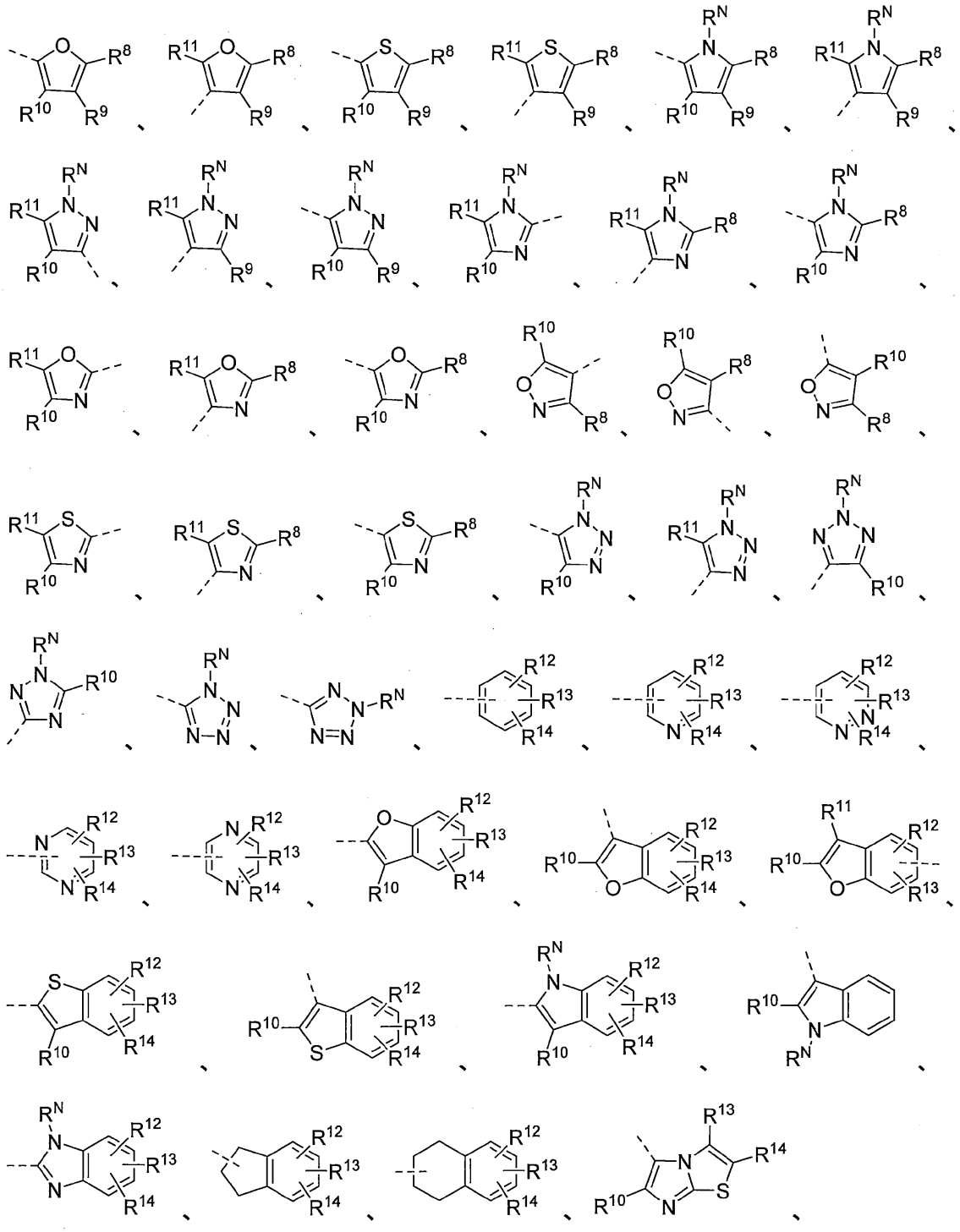
【化２】



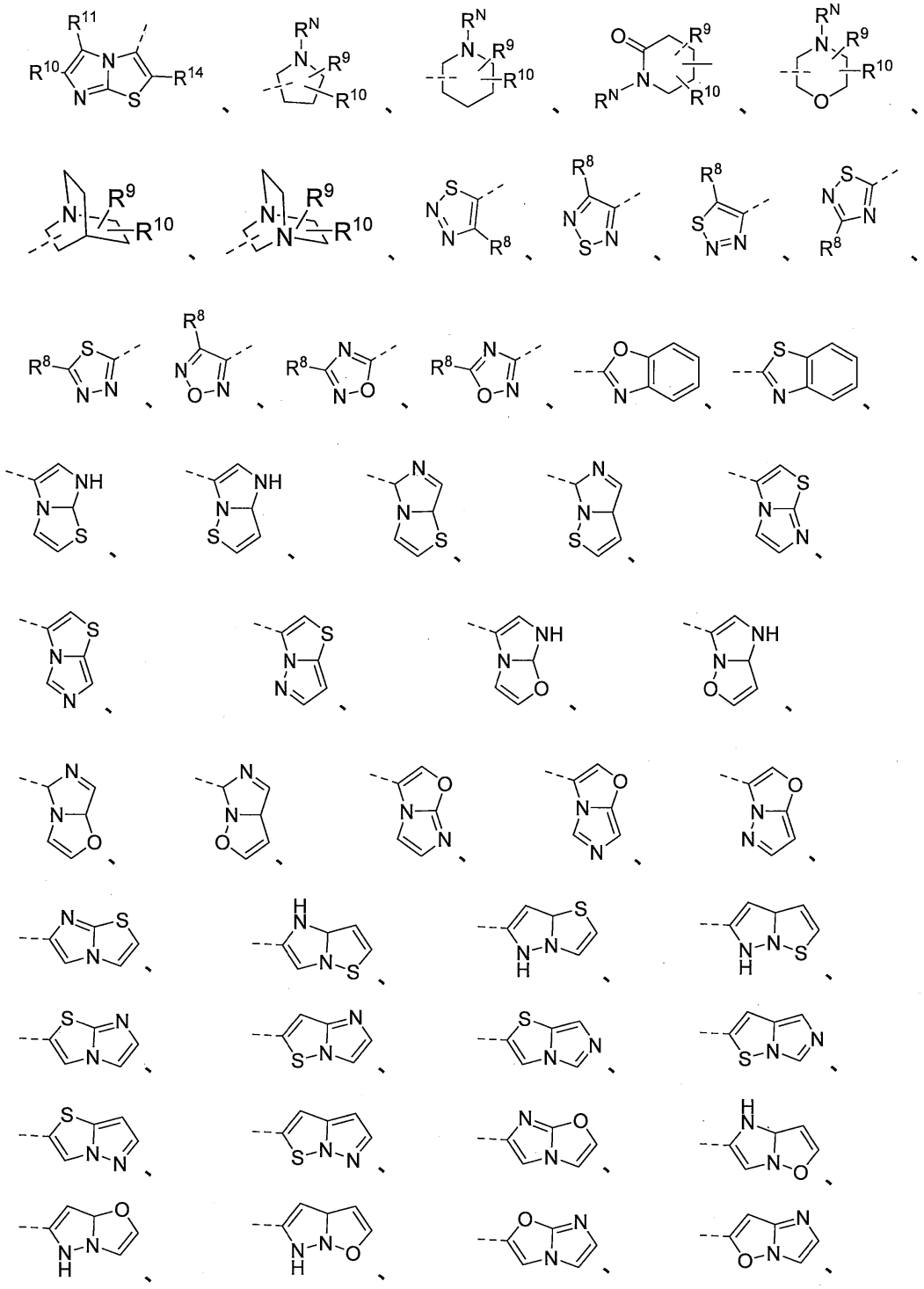
を表し；

Ｒ２は、

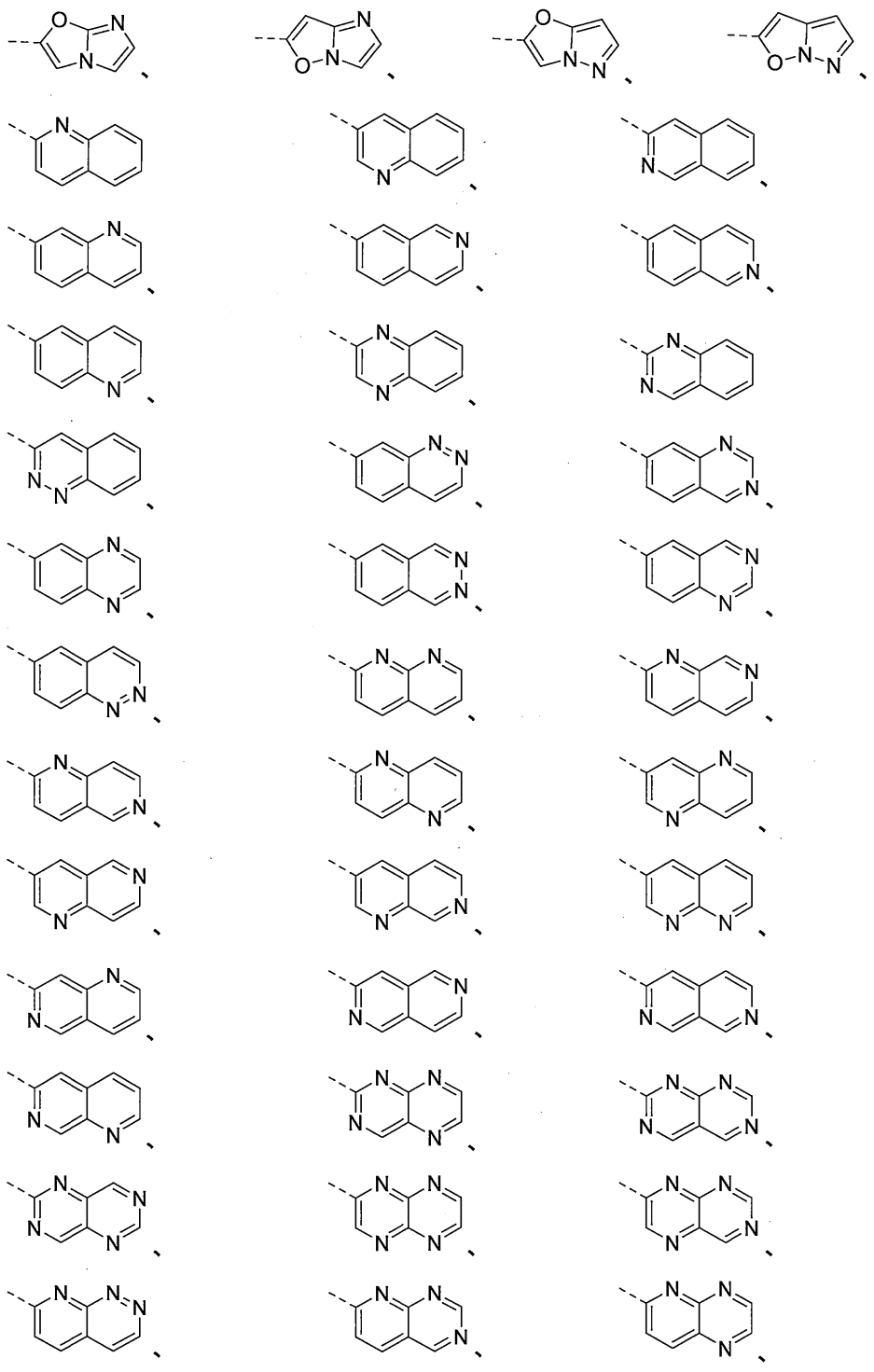
【化３－１】



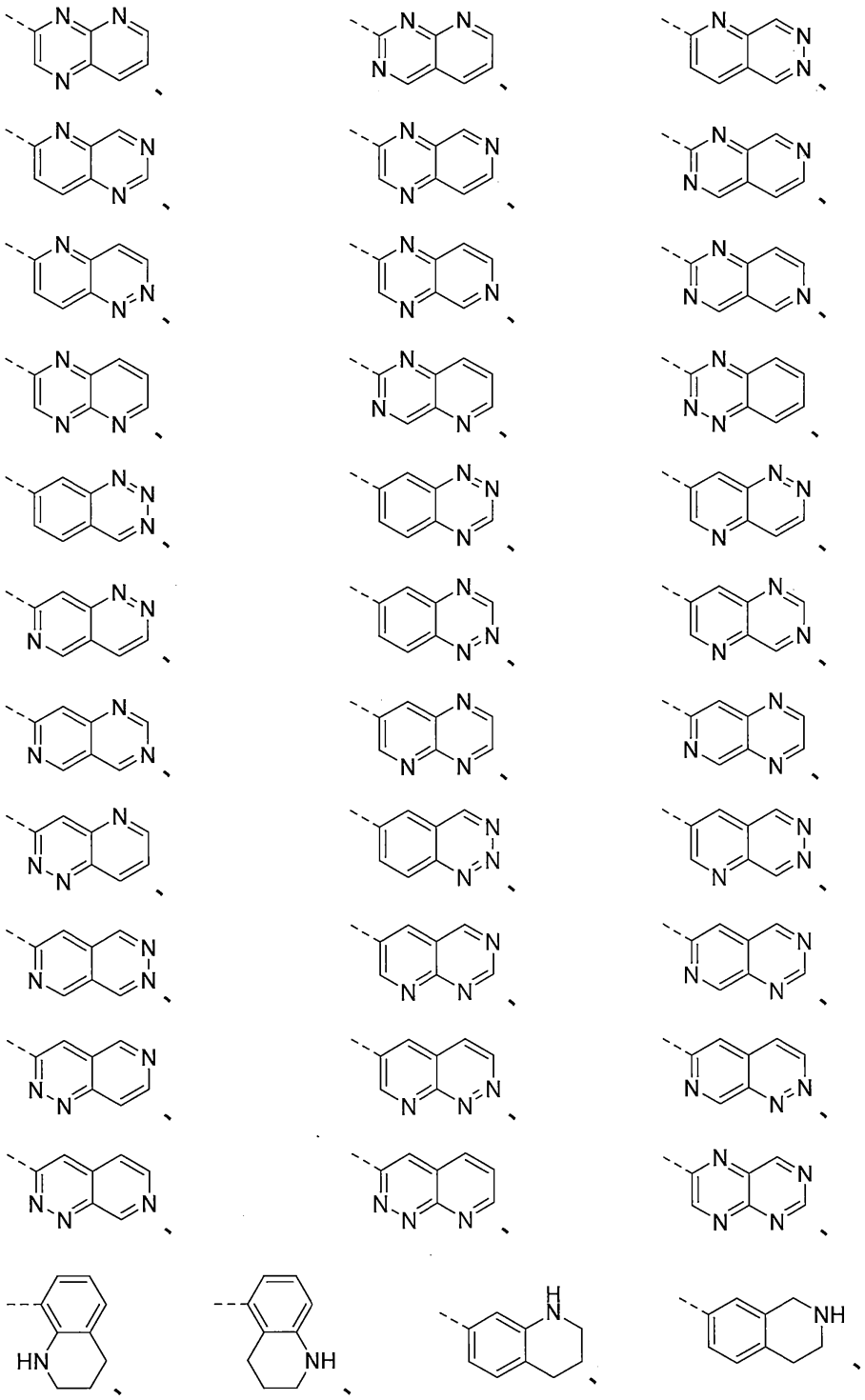
【化３－２】



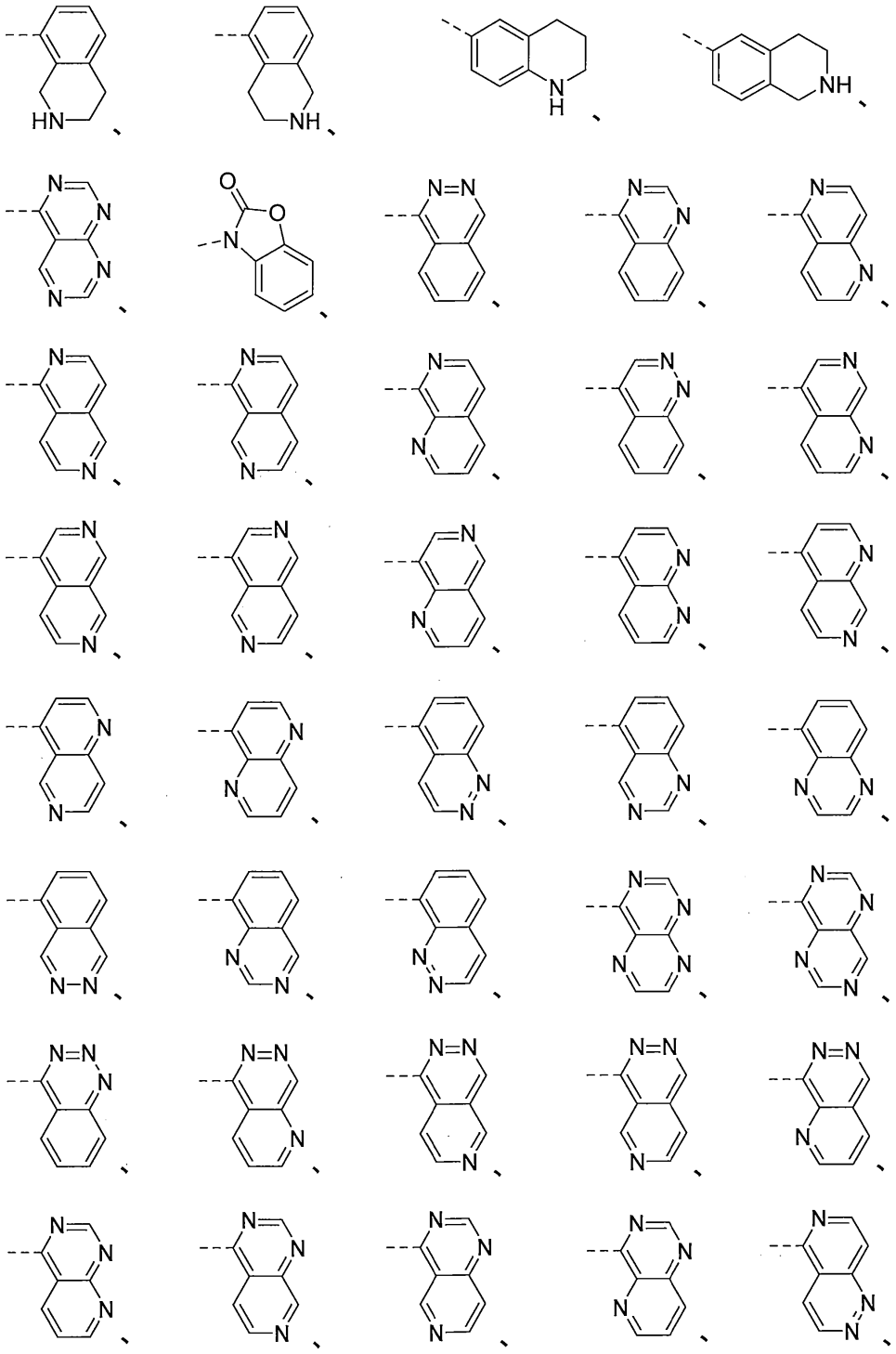
【化３－３】



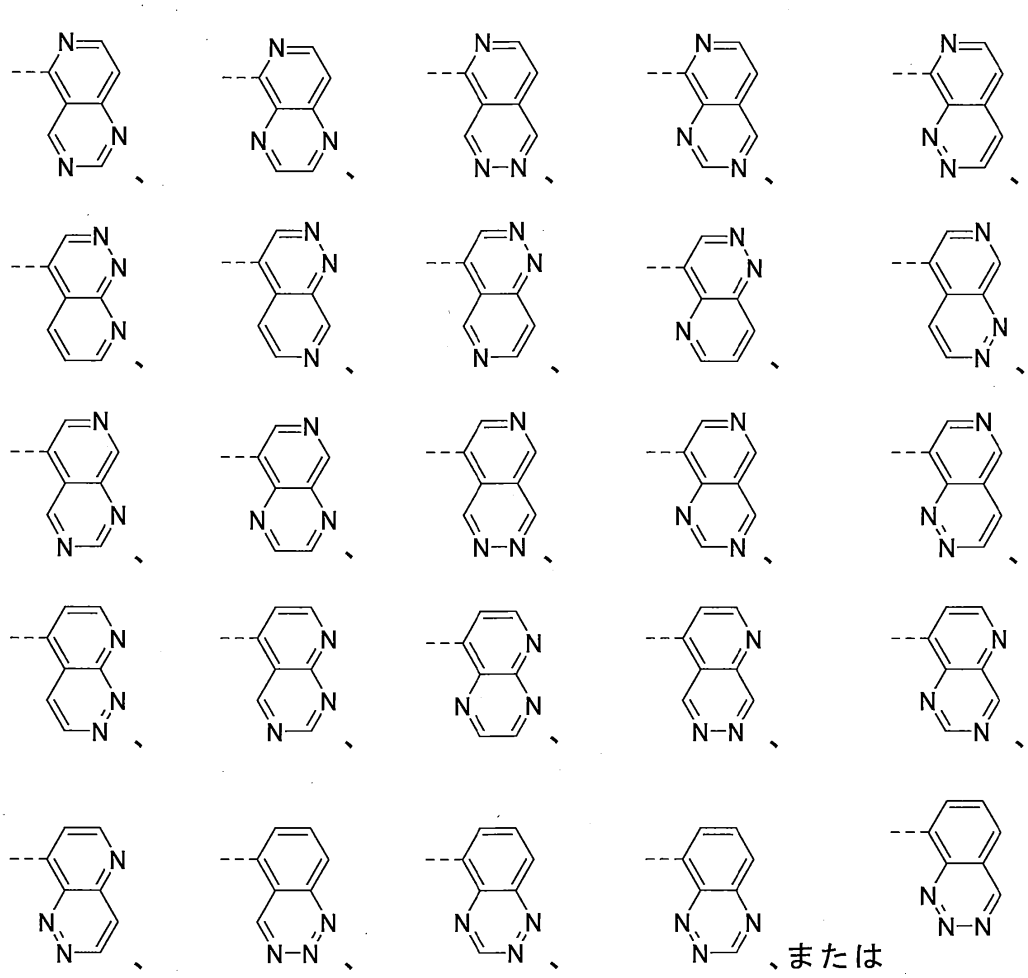
【化３－４】



【化３－５】



【化３－６】



を表し；

ここで、非置換の二環式残基は、１個～５個の置換基R^{9}～R^{14}およびR^{N}を用いて置換されることができ；

R^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔｙｌ）、アダマンチル、ジアマンチル、またはヘキサメチレンテトラミニル、を表し、前述の残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に、１つ以上のR^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、およびR^{e}によって置換され；

R^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、およびR^{e}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2C_2H_5$、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、$-CONHC_2H_5$、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2C_2H_5$、$-CH_2CONH_2$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CH_2CON(CH_3)_2$、$-CH_2CONHC_2H_5$、$-NHCOCH_3$、$-NHCOC_2H_5$、$-NHCOCF_3$、$-NHCOCH_2CF_3$、$-NHSO_2CH_3$、$-NHSO_2C_2H_5$、$-NHSO_2CHF_2$、$-NHSO_2CF_3$、または$-NHSO_2CH_2CF_3$、を表し；

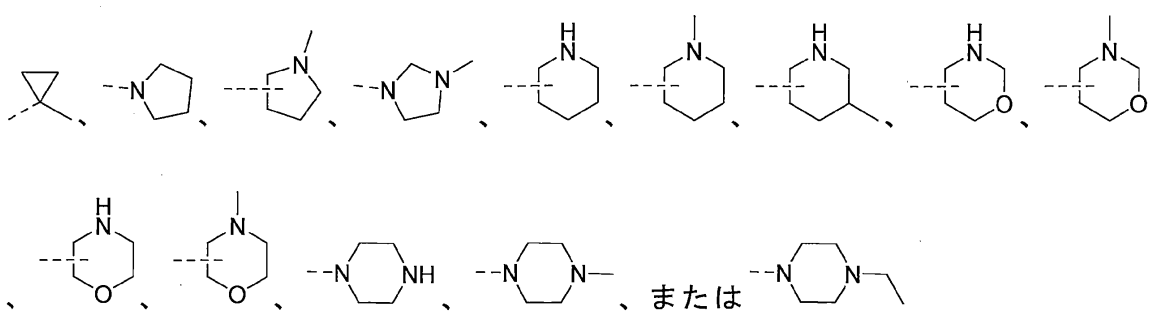
R^{4}は、$-NR^{6}R^{7}$を表し；

R^{6}は、$-CH_2CH_3$を表し；R^{7}は、－Ｈを表し；

R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、およびR^{14}は、互いに独立して、－

Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【化４】

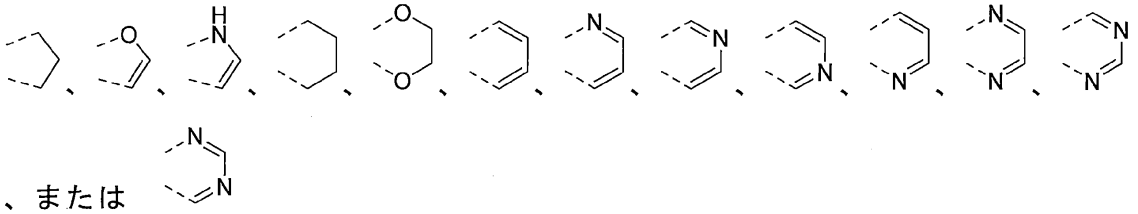


、または

を表し；

または、Ｒ^{8}およびＲ^9、またはＲ^{9}およびＲ^{10}は、共に以下の５員環または６員環の１つを形成することができ：

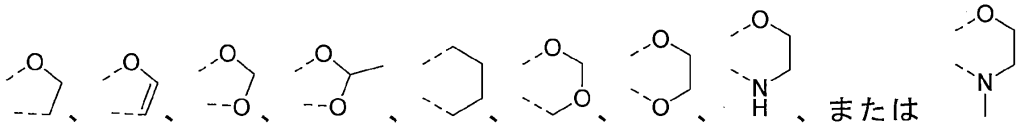
【化５】



、または

または、Ｒ１２およびＲ１３、またはＲ１３およびＲ１４は、共に以下の５員環または６員環の１つを形成することができ：

【化６】



、または

ＲＮは、－Ｈ、－ＣＨ３、－Ｃ２Ｈ５、－Ｃ３Ｈ７、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ４Ｈ９、－ＣＨ２－ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｃ２Ｈ５、－Ｃ（ＣＨ３）３、－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨ２Ｂｒ、－ＣＨ２Ｉ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨ２－ＣＨＦ２、－ＣＨ２－ＣＦ３、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｂｒ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｉ、－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ２、－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ３、－ＣＯＣ２Ｈ５、－ＣＯＣ３Ｈ７、－ＣＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＯ－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－ＣＯ－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＯＯＣＨ３、－ＣＯＯＣ２Ｈ５、－ＣＯＯＣ３Ｈ７、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＯＣＨ２Ｐｈ、－ＳＯ２ＣＨ３、－ＳＯ２ＣＦ３、－ＳＯ２Ｃ２Ｈ５、－ＳＯ２Ｃ３Ｈ７、－ＳＯ２ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２－シクロ－Ｃ３Ｈ５、または－ＳＯ２Ｃ（ＣＨ３）３、を表し；

ＲＮ１は、－Ｈ、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ３を表す；

一般式（Ｉ）の化合物、または、一般式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩、

ただし、以下の化合物、または、以下の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩は、除く

一般式（Ｉ）の式中、

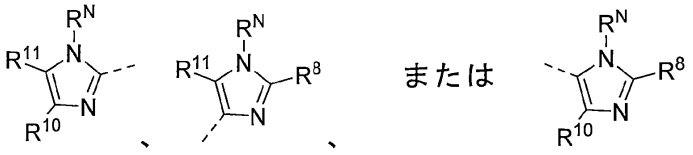
Ｌ２は、－ＮＲＮ１－を表し、Ｒ３は、１－アダマンチルを表し；または

Ｌ２は、－ＮＲＮ１ＣＨ２－を表し、Ｒ３は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチルおよび２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルは、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または、１つ以上のＲａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ、およびＲｅによって任意に置換され；

Ｒ２は

【化７】



を表し；

R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、を表し；

R^Nは、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、を表し；

R^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表し；

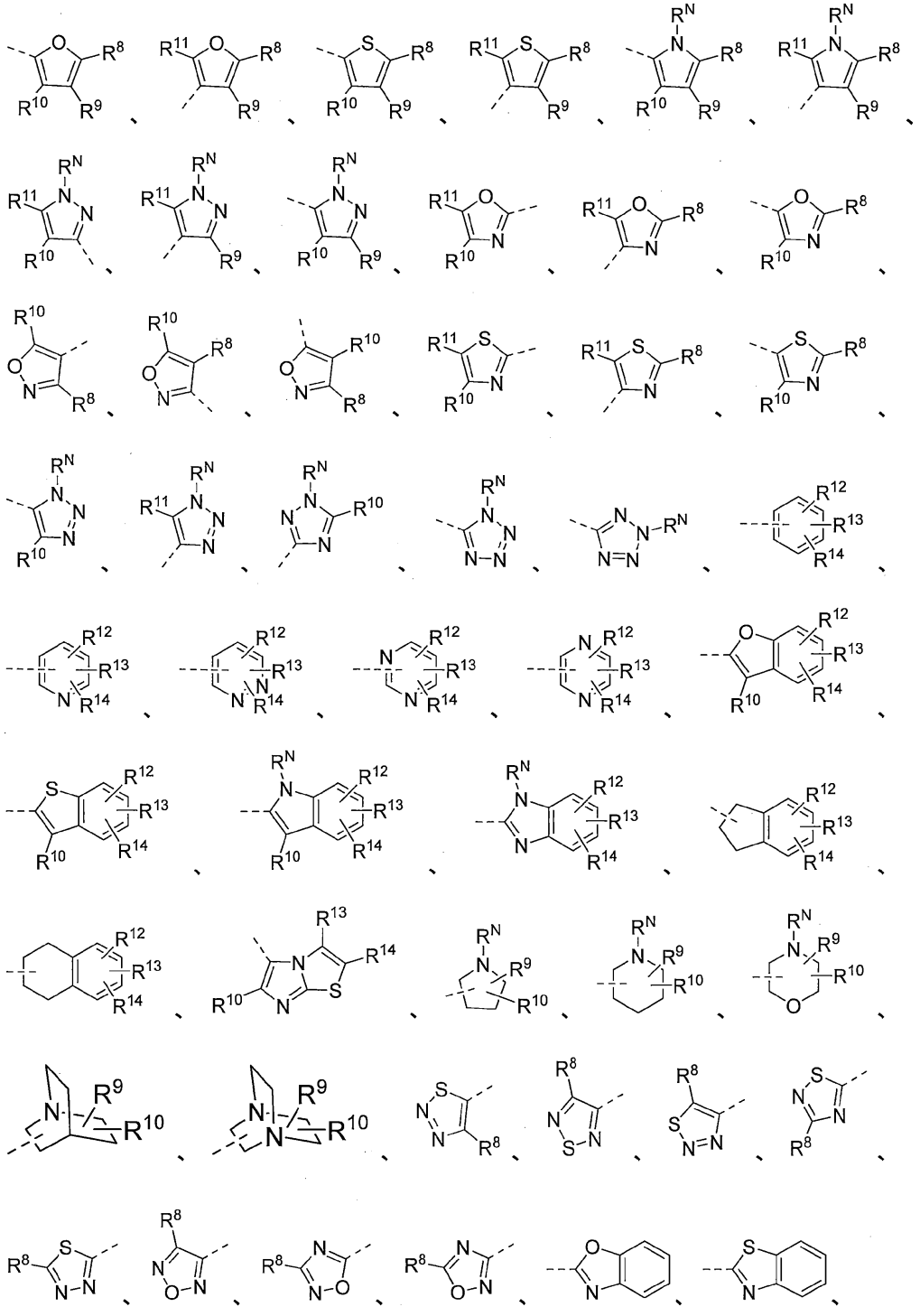
R^8、R^{10}、およびR^{11}は、互いに独立して、

－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、または－Ｐｈを表す。

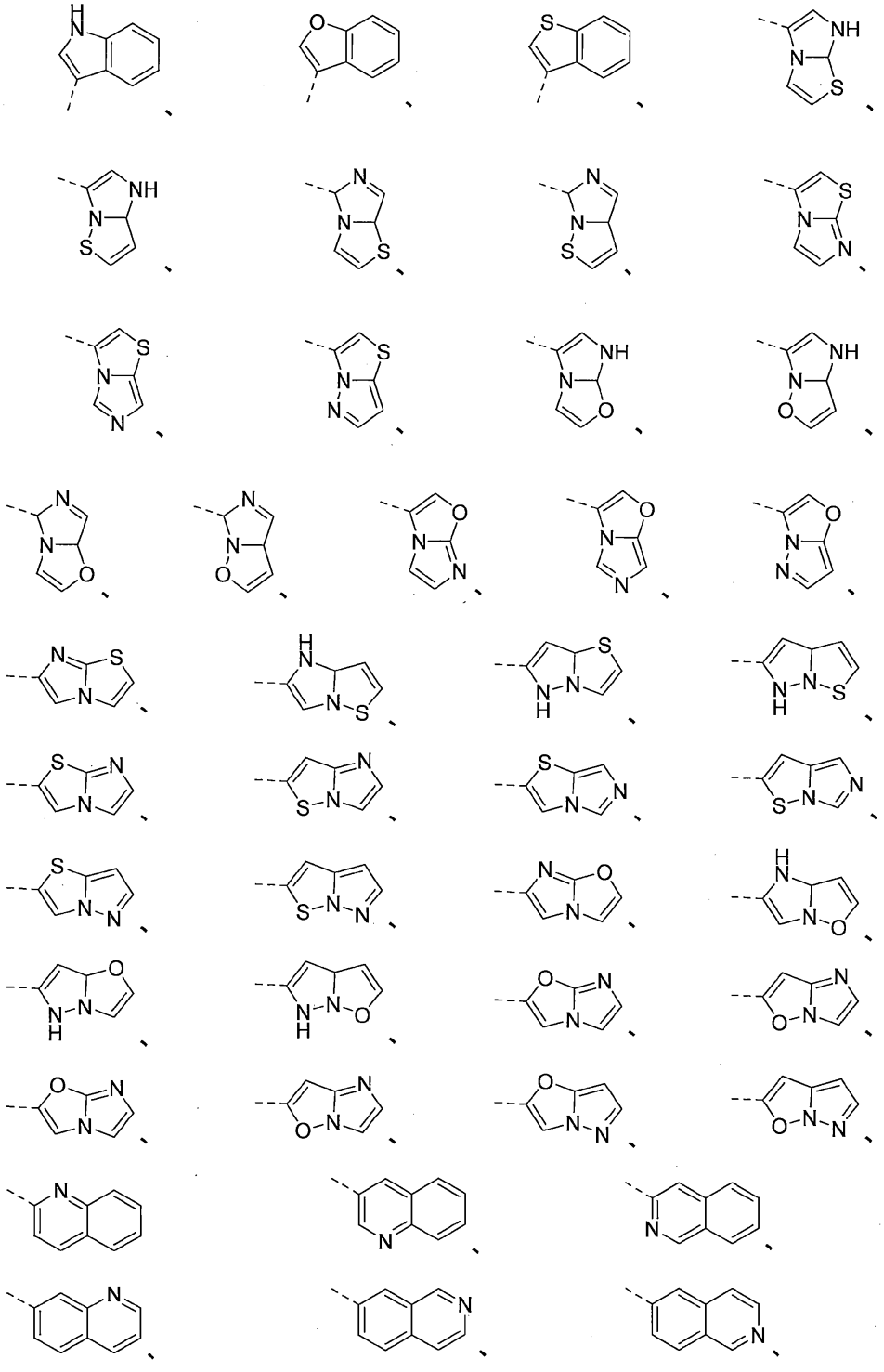
【請求項２】

請求項１に記載の化合物であって、式中、R^2は

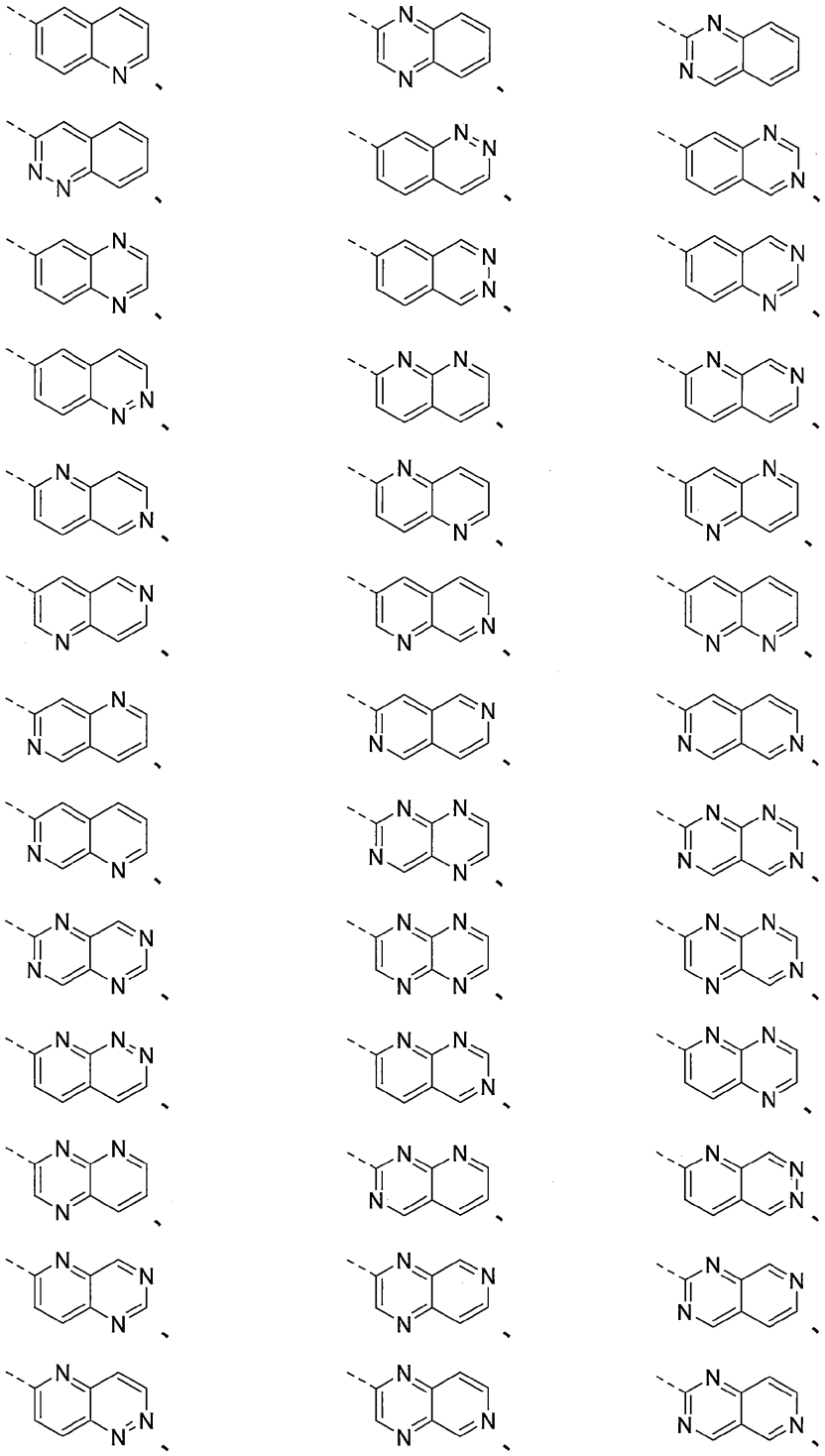
【化８－１】



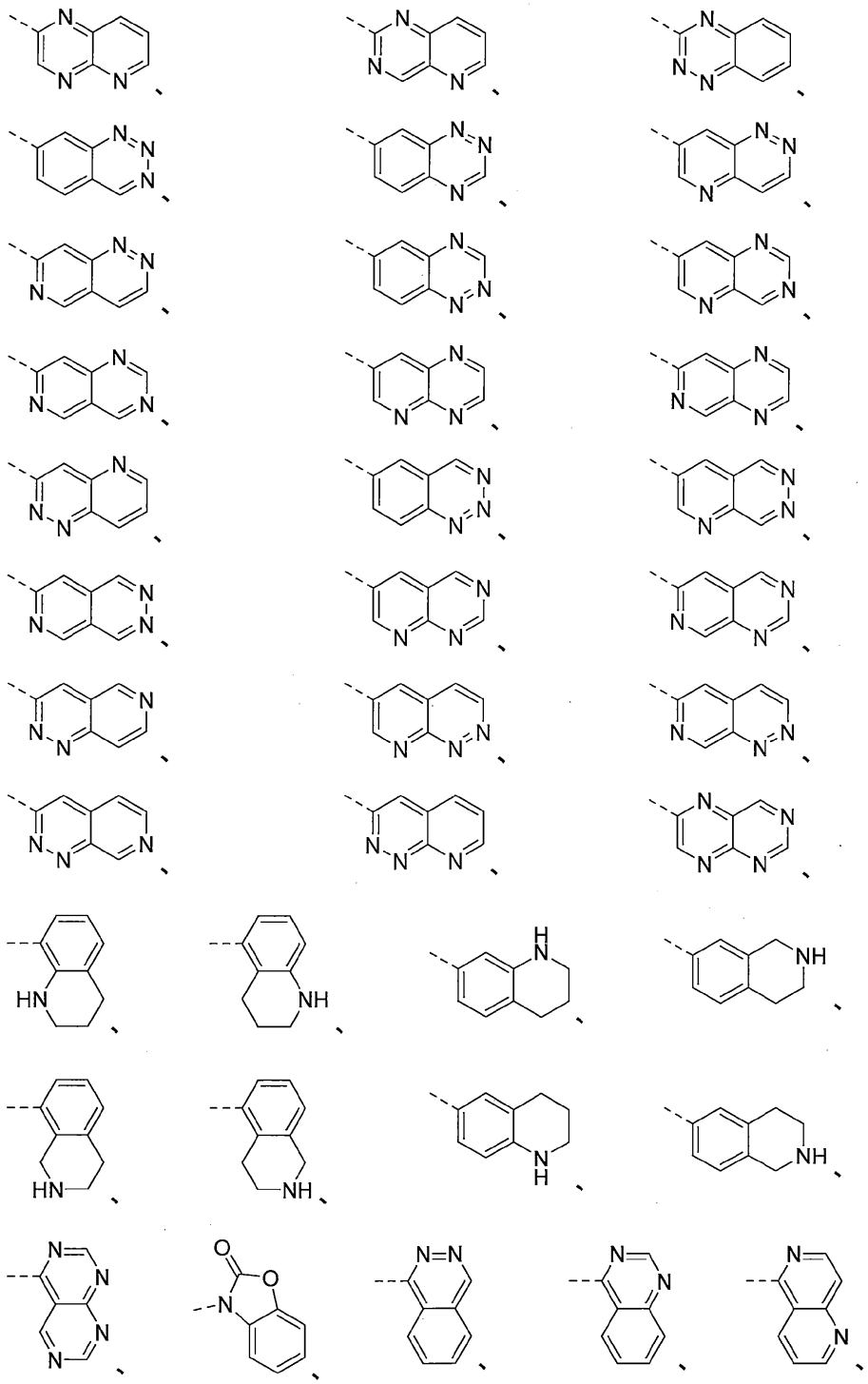
【化８－２】



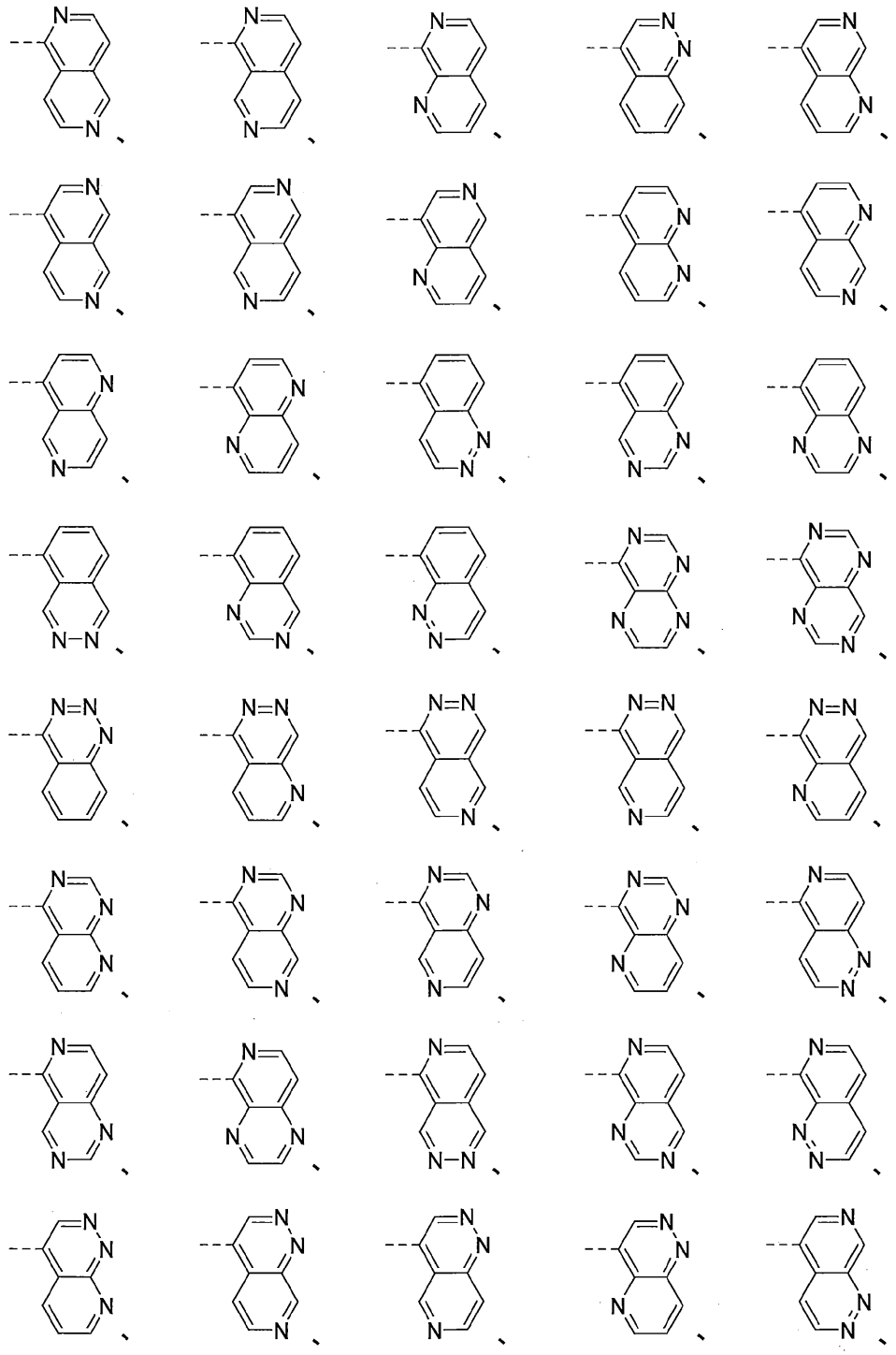
【化８－３】



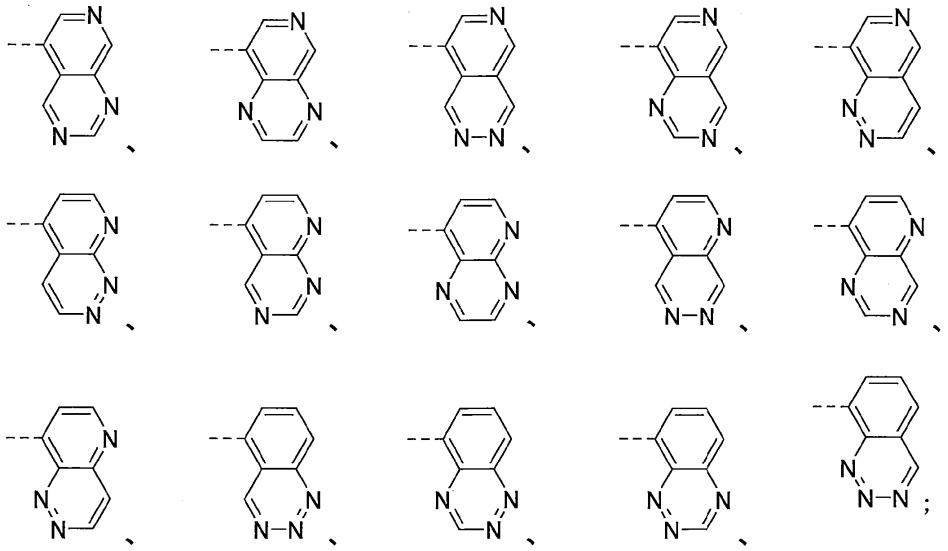
【化８－４】



【化８－５】



【化８－６】



を表し；

ここで、非置換の二環式残基は、１個～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}を用いて置換されることができ；

前記置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}は請求項１に定義される意味を有する、

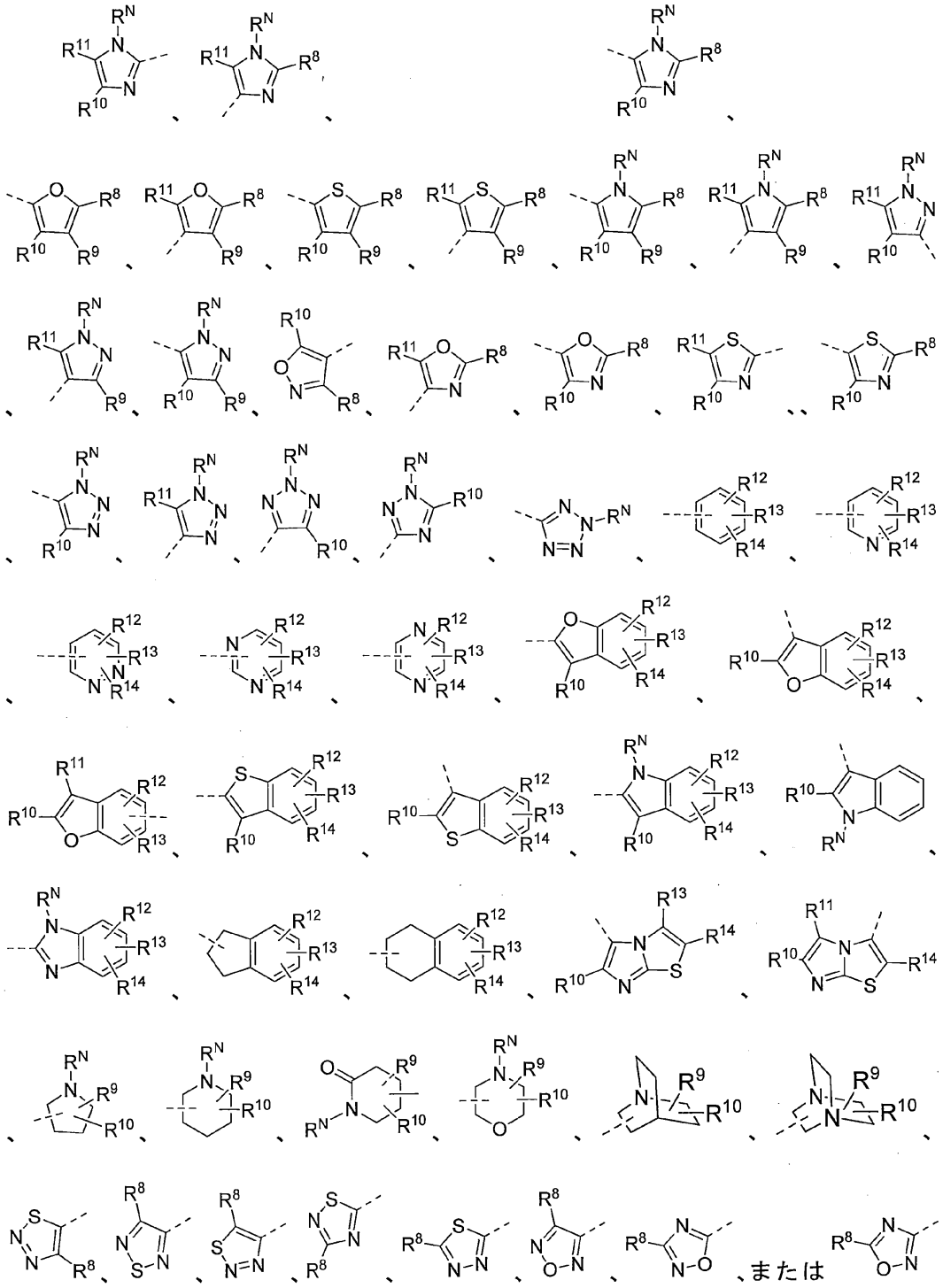
化合物。

【請求項３】

請求項１に記載の化合物であって、式中、

Ｒ^{2}は

【化９】



を表し、

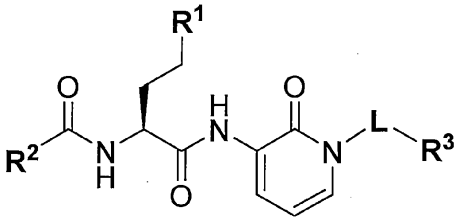
Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、およびＲ^{N}は請求項１に定義される意味を有する、

化合物。

【請求項４】

請求項１に記載の化合物であって、式中、

【化１０】



（Ｉ）

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

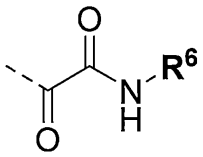
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ1}－を表し、Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ1}ＣＨ$_{2}$－を表し、Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチルおよび２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルは、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または、１つ以上のＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、およびＲ^{e}によって任意に置換され；

Ｒ^{1}は

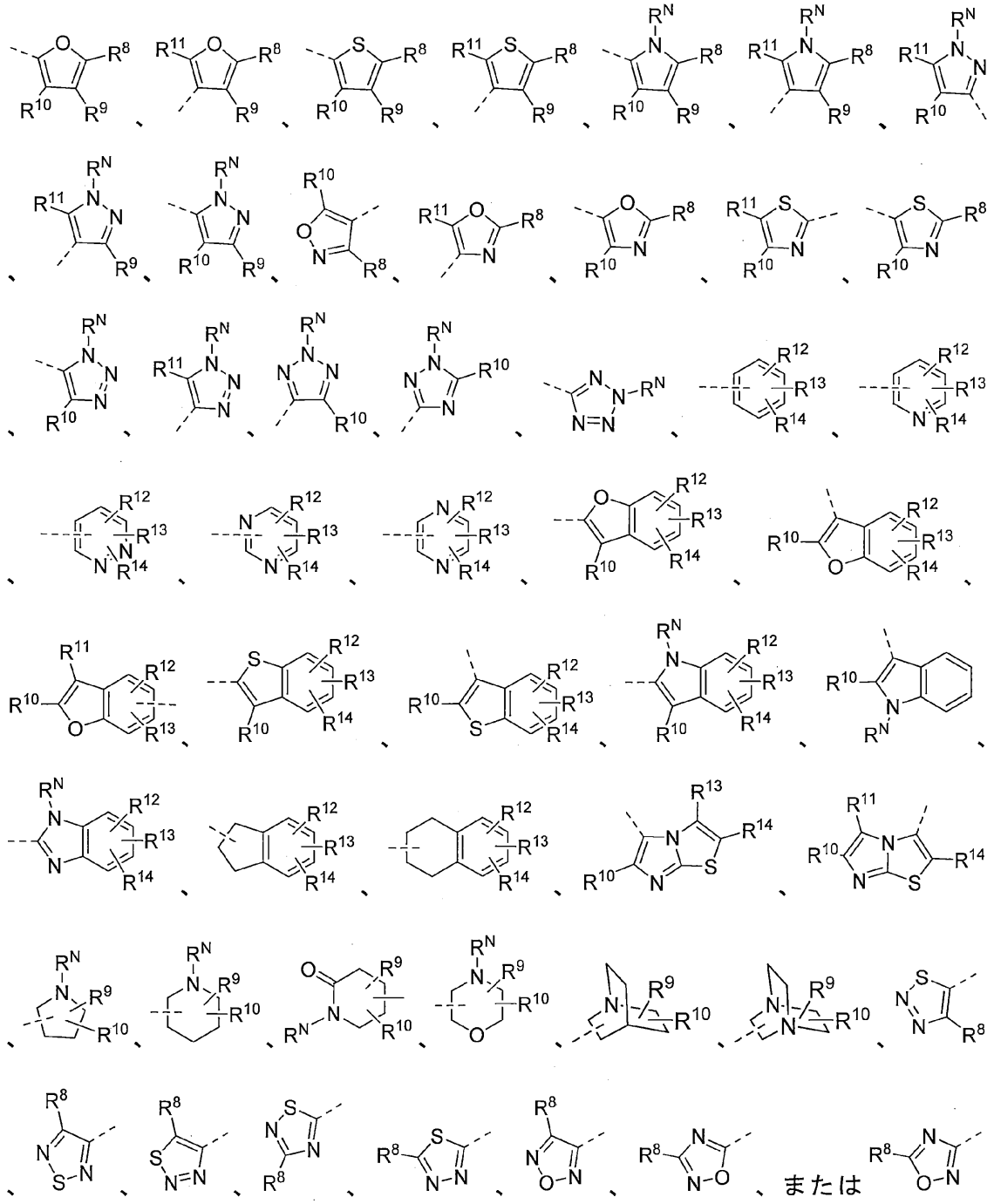
【化１１】



を表し；

Ｒ^{2}は

【化１２】



を表し；

R^6は－C_2H_5を表し；

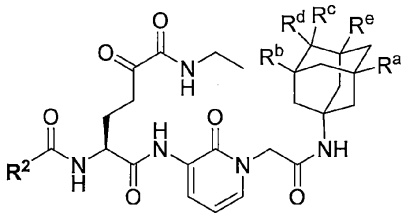
R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^N、およびR^{N1}は、請求項１に定義されるのと同じ意味を有する、

化合物、または、そのジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩。

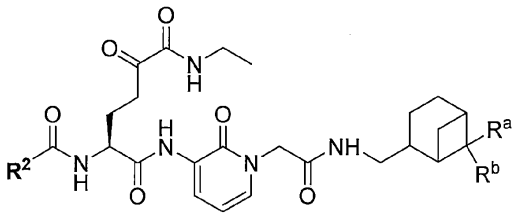
【請求項５】

請求項１に記載の化合物であって、ここで、前記化合物は、式（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－Ｉ）、（ＩＩ－ｂ１）～（ＩＩ－ｂ２）、および（ＩＩＩ－ｃ）～（ＩＩＩ－Ｉ）のいずれか１つを有し：

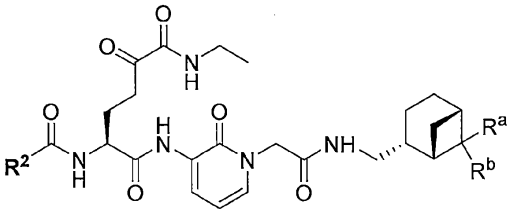
【化１３－１】



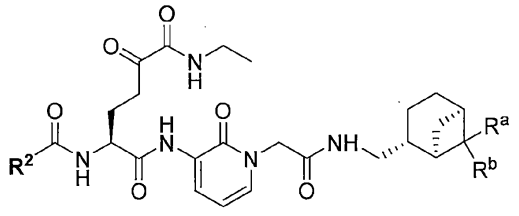
（ＩＩ－ａ）



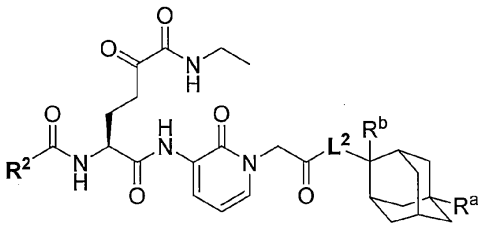
（ＩＩ－ｂ）



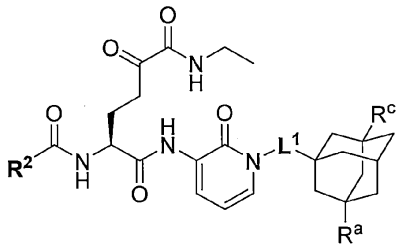
（ＩＩ－ｂ１）



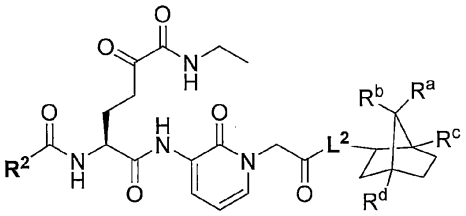
（ＩＩ－ｂ２）



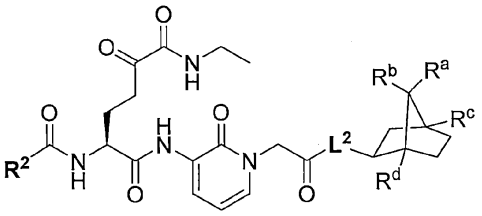
（ＩＩ－ｃ）



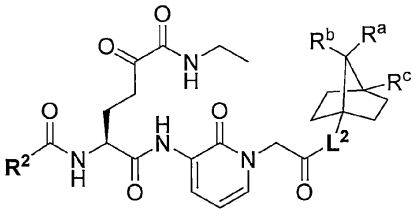
（ＩＩ－ｄ）



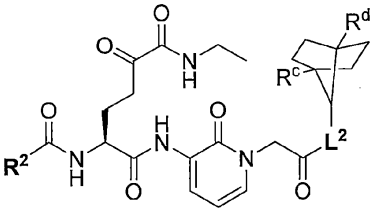
（ＩＩ－ｅ）



（ＩＩ－ｆ）

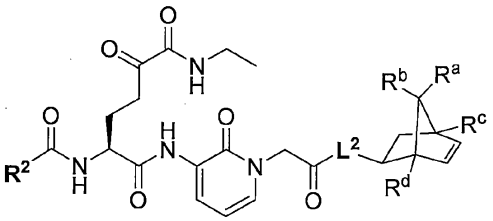


（ＩＩ－ｇ）

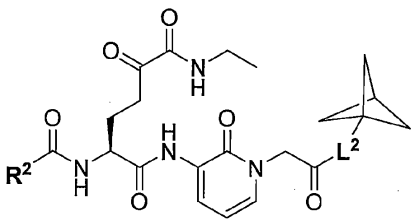


（ＩＩ－ｈ）

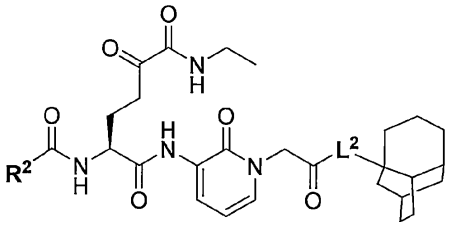
【化１３－２】



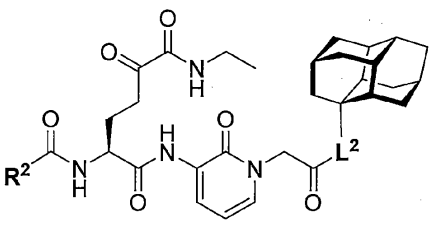
（ＩＩ－ｉ）



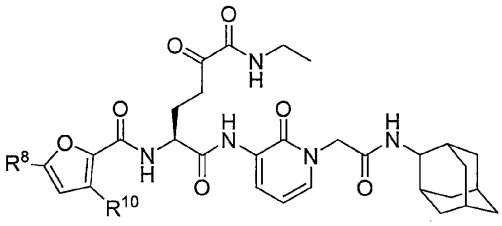
（ＩＩ－ｊ）



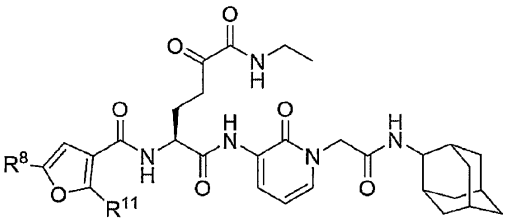
（ＩＩ－ｋ）



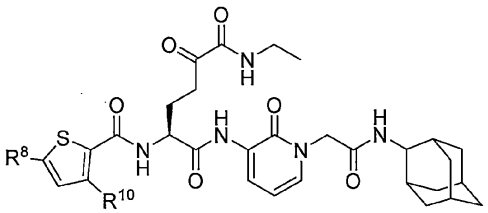
（ＩＩ－ｌ）



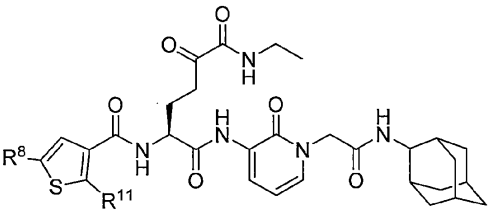
（ＩＩＩ－ｃ）



（ＩＩＩ－ｄ）

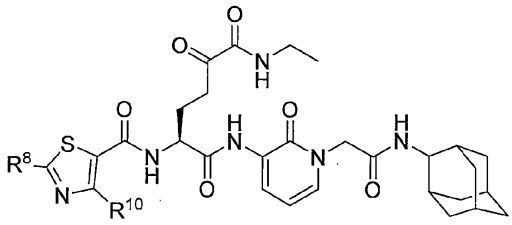


（ＩＩＩ－ｅ）

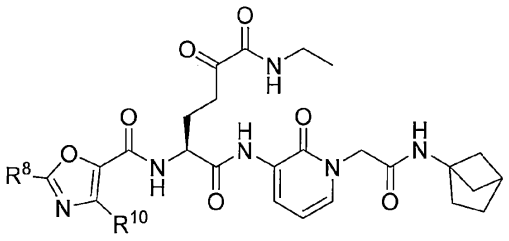


（ＩＩＩ－ｆ）

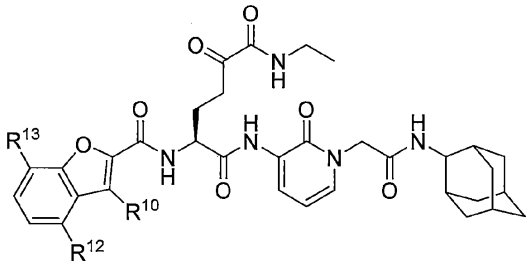
【化１３－３】



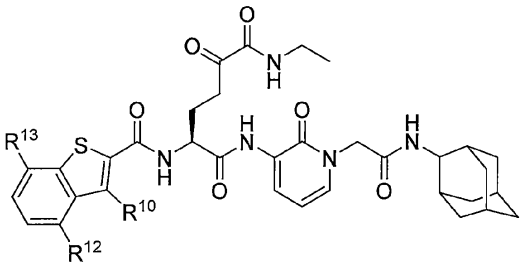
（ＩＩＩ－ｇ）



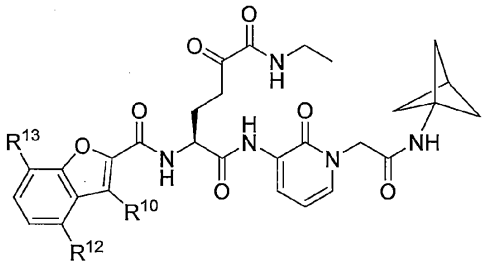
（ＩＩＩ－ｈ）



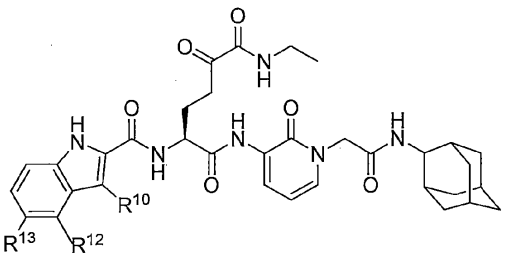
（ＩＩＩ－ｉ）



（ＩＩＩ－ｊ）



（ＩＩＩ－ｋ）



（ＩＩＩ－ｌ）

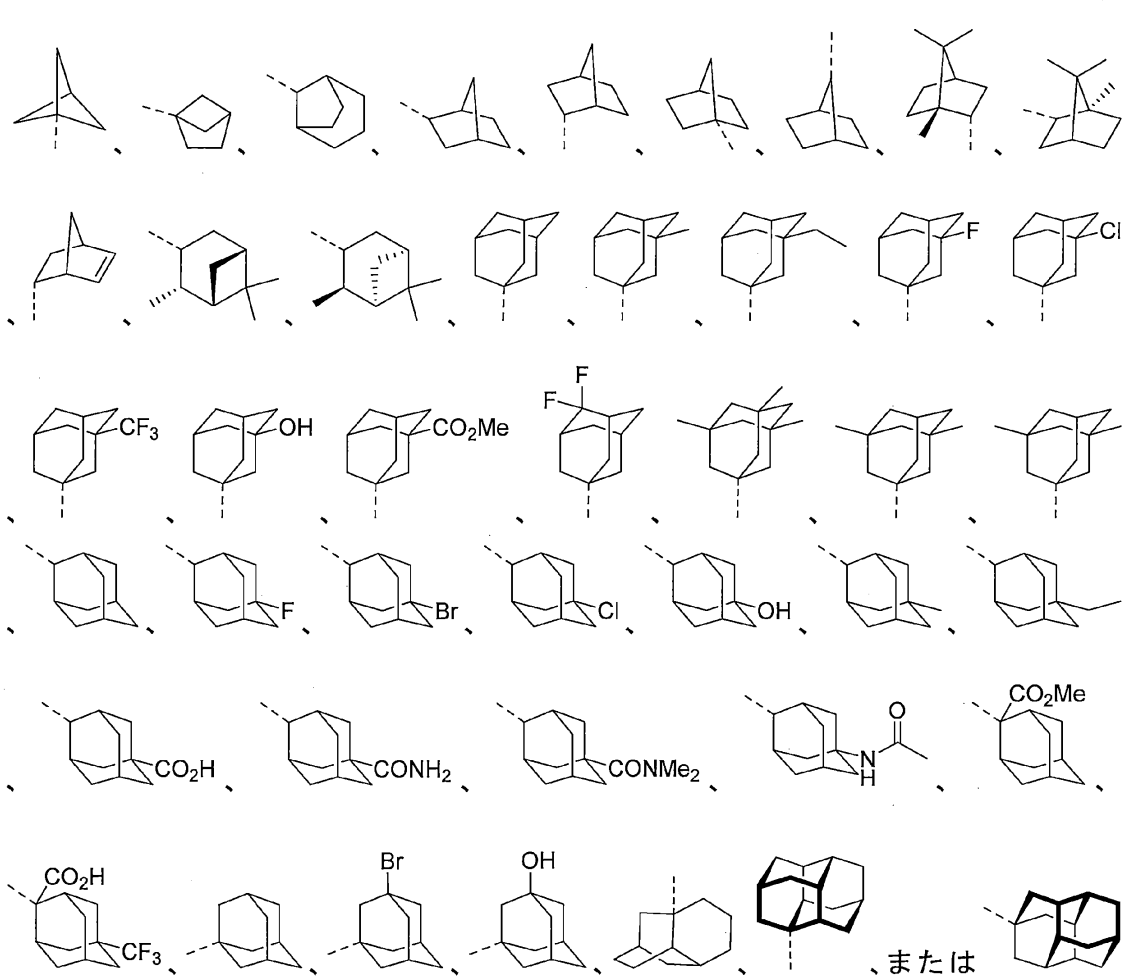
式中L^1、L^2、R^2、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^N、R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、請求項１に定義されるのと同じ意味を有する、
化合物。

【請求項６】

請求項１～請求項４のいずれか一項に記載の化合物であって、ここで、

R^3は

【化１４】

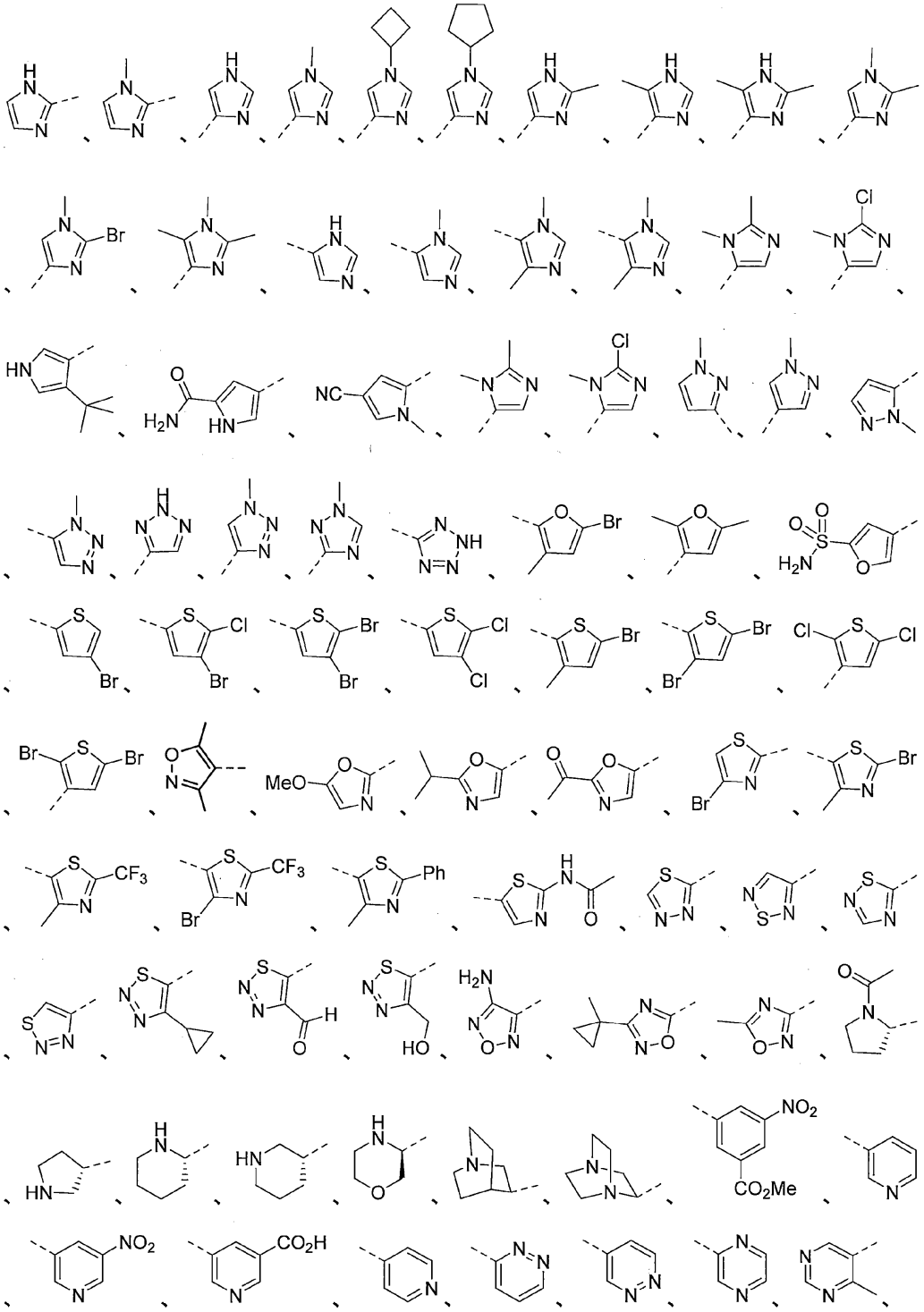


を表す、
化合物。

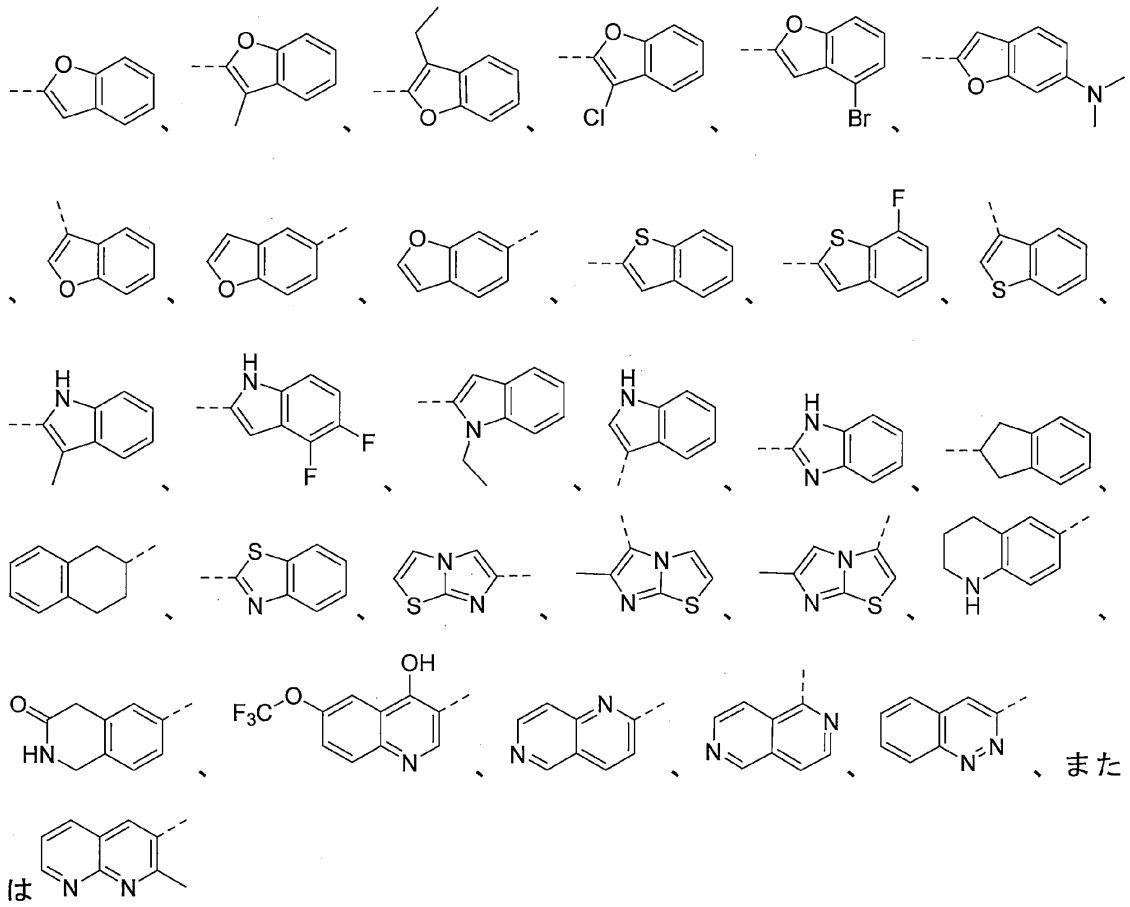
【請求項７】

請求項１～請求項４のいずれか一項に記載の化合物であって、ここで、
Ｒ^{2}は

【化１５－１】



【化１５－２】



を表す、
化合物。
【請求項８】
以下からなる群から選択される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【化１６－１】

化合物	名前
Ｉ－３０	（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３１	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチルベンゾフラン－２）－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３２	（Ｓ）－２－（３－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３３	（Ｓ）－２－（４－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－２】

Ｉ－３４	（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３５	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３６	（Ｓ）－２－（４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３７	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－３８	（Ｓ）－２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－３】

Ｉ－３９	（Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４０	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４１	（Ｓ）－２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４２	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４３	（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－４】

Ｉ－４４	（Ｓ）－２－（３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４５	（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４６	（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４７	（Ｓ）－２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－４８	（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－５】

Ｉ－４９	（Ｓ）－２－（２，５－ジメチルフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５０	（Ｓ）－２－（４－ブロモチアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５１	（Ｓ）－２－（４－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３　－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５２	（Ｓ）－２－（４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２　－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５３	（Ｓ）－２－（４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－６】

Ｉ－５４	（Ｓ）－２－（４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５５	（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５６	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５７	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－５８	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ヒドロキシアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（ピラジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

【化１６－７】

Ｉ－５９	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－フルオロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－６０	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－クロロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－６１	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ブロモアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－６２	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－メチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－モルホリン－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－６３	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボニトリルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（３Ｓ，４Ｒ）－キヌクリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

【化１６－８】

Ｉ－６４	（Ｓ）－メチル３－（６－（エチルアミノ）－１－（１－（２－（メチル２－アミノアダマンタン－２－カルボキシレート）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イルカルバモイル）－５－ニトロベンゾエート、
Ｉ－６５	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－ニトロニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－６６	５－（（２Ｓ）－１－（１－（２－１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸、
Ｉ－６７	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－９】

Ｉ－６８	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－６９	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７０	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－７１	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１ｓ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イソニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１０】

Ｉ－７２	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７３	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７４	（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７５	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド、

【化１６－１１】

Ｉ－７６	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７７	（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－Ｎ１－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド、
Ｉ－７８	（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－ホモイソツイスタン（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔａｎｅ）－３－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－７９	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１２】

Ｉ－８０	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－４－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８１	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８２	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ヒドロキシ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（４－シクロプロピル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８３	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ブロモ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，５－チアジアゾール－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－８４	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１３】

Ｉ－８５	（Ｓ）－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）エチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８６	（Ｓ）－２－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルアミノ）プロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８７	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（３－（２－アダマンチルアミノ）－３－オキソプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メトキシオキサゾール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８８	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－８９	（Ｓ）－２－（２－アセチルオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１４】

Ｉ－９０	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９１	（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９２	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－カルボキシ－２－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９３	（５Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

【化１６－１５】

Ｉ－９４	（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９５	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９６	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９７	（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１６】

Ｉ－９８	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－９９	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１００	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（シンノリン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０１	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－エチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１７】

Ｉ－１０２	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０３	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０４	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－１０５	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボキシ－２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）アダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

【化１６－１８】

Ｉ－１０６	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－エチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１，６－ナフチリジン－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０７	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２，６－ナフチリジン－１－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０８	（Ｓ）－２－（４－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１０９	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－１９】

Ｉ－１１０	（Ｓ）－２－（２－アセトアミドチアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１１１	（Ｓ）－Ｎ４－（１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－２，４－ジカルボキサミド、
Ｉ－１１２	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（５－スルファモイルフラン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－１１３	（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、

【化１６－２０】

Ｉ－１１４	（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－６－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１１５	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソキサンジアミド、
Ｉ－１１６	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１１７	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３－チアジアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

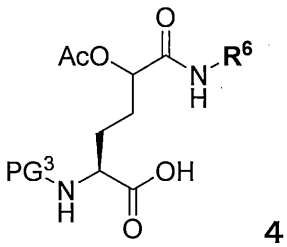
【化１６－２１】

Ｉ－１１８	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，４－チアジアゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－１１９	（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、
Ｉ－１２０	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（４－ホルミル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－１２１	（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（ニコチンアミド）－２－オキソヘキサンジアミド

【請求項９】
有効成分として請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の化合物を、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体、賦形剤および／または希釈剤と共に含む、医薬組成物。
【請求項１０】
医薬における使用のための、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝臓疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、および皮膚疾患の治療または予防における使用のための、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】

請求項１１に記載の使用のための化合物であって、
前記自己免疫疾患および炎症性疾患は、多発性硬化症、セリアック病、デューリング・ブロック病（Ｄｕｈｒｉｎｇ－Ｂｒｏｃｑ－ｄｉｓｅａｓｅ）（疱疹状皮膚炎）、グルテン失調症、グルテン神経障害、糖尿病、関節リウマチ、グループス病（Ｇｒａｖｅｓ’ｄｉｓｅａｓｅ）、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス乾癬、および歯肉炎を含み；
前記血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、血管硬化を含み；
前記線維性疾患は、肺、腎臓、肝臓、皮膚または消化管に影響を及ぼし、嚢胞性線維症、腎臓線維症および糖尿病性腎症、腸線維症、特発性肺線維症、および肝線維症を含み；
前記肝臓疾患は、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変、自己免疫性肝炎、および肝臓炎症を含み；
前記胆汁鬱滞性肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、および原発性硬化性胆管炎を含み；
前記癌は、膠芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、腎細胞癌、髄膜腫、および乳癌を含み、
前記神経変性疾患は、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病を含み；
前記眼疾患は、緑内障、白内障、黄斑変性症、またはぶどう膜炎を含み；
前記皮膚疾患は、座瘡、乾癬、瘢痕化、および皮膚老化を含む、
使用のための化合物。
【請求項１３】
セリアック病の治療または予防における、請求項１１に記載の使用のための化合物。
【請求項１４】
自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝臓疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、および皮膚疾患の治療または予防における使用のための、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
請求項１４に記載の使用のための医薬組成物であって、
前記自己免疫疾患および炎症性疾患は、多発性硬化症、セリアック病、デューリング・ブロック病（Ｄｕｈｒｉｎｇ－Ｂｒｏｃｑ－ｄｉｓｅａｓｅ）（疱疹状皮膚炎）、グルテン失調症、グルテン神経障害、糖尿病、関節リウマチ、グループス病（Ｇｒａｖｅｓ’ｄｉｓｅａｓｅ）、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス乾癬、および歯肉炎を含み；
前記血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、血管硬化を含み；
前記線維性疾患は、肺、腎臓、肝臓、皮膚または消化管に影響を及ぼし、嚢胞性線維症、腎臓線維症および糖尿病性腎症、腸線維症、特発性肺線維症、および肝線維症を含み；
前記肝臓疾患は、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変、自己免疫性肝炎、および肝臓炎症を含み；
前記胆汁鬱滞性肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、および原発性硬化性胆管炎を含み；
前記癌は、膠芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、腎細胞癌、髄膜腫、および乳癌を含み、
前記神経変性疾患は、パーキンソン病、ハンチントン病、およびアルツハイマー病を含み；
前記眼疾患は、緑内障、白内障、黄斑変性症、またはぶどう膜炎を含み；
前記皮膚疾患は、座瘡、乾癬、瘢痕化、および皮膚老化を含む、
使用のための医薬組成物。
【請求項１６】
セリアック病の治療または予防における、請求項１４に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１７】
請求項１に記載の式（Ｉａ）の化合物の生成方法であって、以下を含む：
ステップ１Ａ：化合物４ａを提供すること

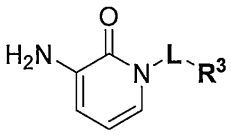
【化１７】



４ａ

ステップ２Ａ：化合物４ａと化合物５とのカップリング反応を行い

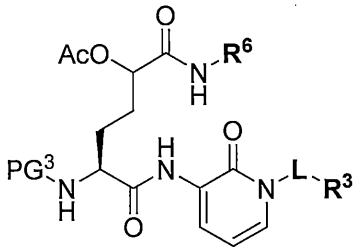
【化１８】



５

化合物６ａを得ること

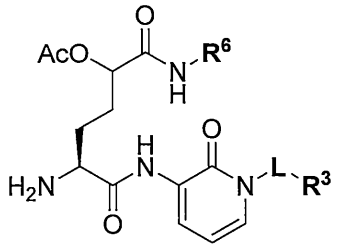
【化１９】



６ａ

ステップ３Ａ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護し、化合物７ａを得ること

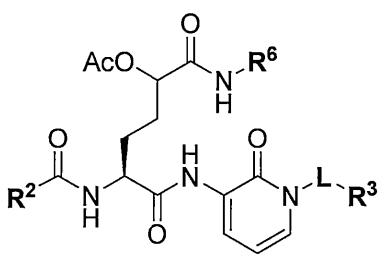
【化２０】



７ａ

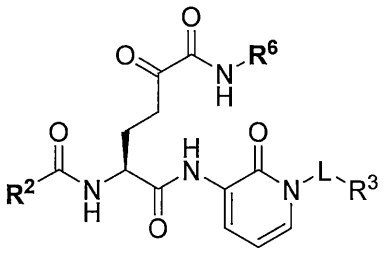
ステップ４Ａ：化合物７ａとカルボン酸８（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ）とのカップリング反応を行い、化合物９ａを得ること

【化２１】



９ａ

ステップ５Ａ：化合物９ａの酸化反応を行い、式（Ｉａ）の化合物を生成すること
【化２２】



（Ｉａ）

式中、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{6}は、請求項１で定義されたのと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である、
方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、トランスグルタミナーゼ、特にトランスグルタミナーゼ２の新規阻害剤、それらの合成方法、並びにトランスグルタミナーゼ、特にトランスグルタミナーゼ２と関連している疾患の予防及び治療のためのそれらの使用に関する。
【０００２】
［発明の背景］
トランスグルタミナーゼはトランスフェラーゼのクラスの一部であり、およびＥＣ命名法にしたがって、正確に「タンパク質－グルタミン：アミンγ－グルタミルトランスフェラーゼ」（ＥＣ ２．３．２．１３）と指定される。トランスグルタミナーゼは、アミノ酸リジンのε－アミノ基とアミノ酸グルタミンのγ－グルタミル基を連結させ、アンモニアが放出されると同時にイソペプチド結合を形成させる。適切なアミンの不存在において、および／または特定の条件下において、グルタミンの脱アミド化が起こり、結果的に、対応するグルタミン酸が生成され得る。
【０００３】
さらに、トランスグルタミナーゼは、心血管疾患（血栓症およびアテローム性動脈硬化症）、自己免疫疾患（セリアック病、デューリング－ブロック病（Ｄｕｈｒｉｎｇ－Ｂｒｏｃｑ－ｄｉｓｅａｓｅ）、グルテン失調症）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病）、皮膚疾患（魚鱗癬、乾癬、座瘡）など多くの治療分野において、並びに創傷治癒および炎症性疾患（例えば、組織線維症）において、重要な役割を果たす（Ｊ．Ｍ．Ｗｏｄｚｉｎｓｋａ，Ｍｉｎｉ－Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｍｅｄｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，５，２７９－２９２）。
【０００４】
しかしながら、セリアック病、グルテン不耐性疾患は、最も重要な適応症の１つである。セリアック病は、小腸の粘膜の慢性炎症によって特徴付けられる。感受性を有する患者において、グルテンを含む食品の摂取後に、腸上皮が連続的に破壊され、結果的に栄養素の吸収を減少させ、このことは、影響を受けた患者に対して再び多大な影響を及ぼし、および、例えば体重減少、貧血、下痢、吐き気、嘔吐、食欲不振、および倦怠感などの症状と関連している。これらの発見により、セリアック病および組織トランスグルタミナーゼ（トランスグルタミナーゼ２、ＴＧ２、ｔＴＧ）と関連している他の疾患の治療のための薬剤の開発に対して大きな需要がある。組織トランスグルタミナーゼは、発病中の中心的な要素である。内因性酵素は、小腸粘膜におけるグルテン／グリアジンの脱アミド化を触媒し、したがって炎症反応を引き起こす。したがって、組織トランスグルタミナーゼの阻害剤は、薬物治療のための活性剤として使用するのに適している。
【０００５】
組織トランスグルタミナーゼ阻害剤のための適応症の他の非常に重要なグループは、線

維性疾患である。線維性疾患は、架橋された細胞外マトリックスタンパク質の蓄積によって特徴付けられる。糖尿病性腎症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症、および肝線維症は、開示された化合物を用いて対処すべき最も重要な線維性疾患に属する。

【０００６】

ＵＳ９，４３４，７６３　Ｂ２は、不可逆的なトランスグルタミナーゼ阻害剤として、マイケルシステムなどの、少なくとも１つのアクセプター置換二重結合を含む反応基（ｗａｒｈｅａｄ）を有するピリジノン誘導体を開示する。アルキルアセトアミドおよびアリールアセトアミドピリジノンは、組織トランスグルタミナーゼＴＧ２に関してナノモル範囲（IC_{50}）で阻害活性を示した。

【０００７】

Ｔｓｅらは（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３，１１５８５－１１６０１）、化合物の溶解性および代謝安定性を変更するために、抗マラリアトリアゾロピラジン化合物において、非古典的生物学的等価体、例えば、キュバンおよびビシクロ［１．１．１］ペンタン（ＢＣＰ）などによるフェニル残基の置換について報告する。著者らは更に、熱帯熱マラリア原虫（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）の３Ｄ７株に対する生物学的等価体修飾トリアゾロピラジンのインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）抗原虫活性を評価した。フェニルを生物学的等価体の飽和複素環残基によって置換すると、結果的に活性の完全な喪失をもたらす。アダマンチル残基、および他の炭化水素－ケージド（ｃａｇｅｄ）誘導体は、対応するフェニルトリアゾロピラジン化合物よりも最大２～９倍低い有効性をもたらした。対照的に、フェニルをクロソ－１，２－および１，７－カルボラン異性体と置き換えることによって、より高い有効性が達成された。著者らは、非古典的生物学的等価体置換が生物学的特性に及ぼす影響を、正確に予測することはできず、および与えられた分子の所望の特性をもたらすのに適切な置換を特定するために、考慮すべき範囲の可能な生物学的等価体を、最初に試験しなければならないと結論付けた。

【０００８】

Ｓｕｂｂａｉａｈらは（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２１，６４，１９，１４０４６－１４１２８）、リード最適化および薬剤設計におけるフェニル環の生物学的等価体について報告する。生物学的等価体のフェニル環を、複素環部分および炭素環部分で置換すると、親油性、血漿タンパク質結合、ホスホリピドーシス可能性、ならびにシトクロムＰ４５０酵素およびｈＥＲＧチャネルの阻害を低下させながら、有効性、溶解度、および代謝安定性の向上につながることができることが注目される。しかしながら、この効果は、化合物自体の特性および対処される標的に強く依存する。

【０００９】

ＵＳ１１，０７２，６３４　Ｂ２は、反応基（ｗａｒｈｅａｄ）としてアルデヒド、ケトン、α－ケトアルデヒド、α－ケトケトン、α－ケト酸、α－ケトエステル、α－ケトアミドまたはハロゲンメチルケトンを含む可逆的トランスグルタミナーゼ阻害剤を開示する。阻害剤は、組織トランスグルタミナーゼＴＧ２に関してナノモルおよびマイクロモル範囲（IC_{50}）で阻害活性を示した。

【００１０】

本発明の目的は、トランスグルタミナーゼ、特にトランスグルタミナーゼ２の新規な、おそらく可逆的な阻害剤、および前記阻害剤の合成方法、並びにこれらの阻害剤のいくつかの使用を提供することである。

【００１１】

前記目的は、独立請求項の技術的教示によって解決される。本発明の更に有利な実施形態、態様および詳細は、従属請求項、明細書および実施例から明らかである。

【００１２】

驚くべきことに、本明細書に開示される化学反応基（ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｗａｒｈｅａｄ）を有する可逆的阻害剤は、トランスグルタミナーゼ２またはＴＧ２と呼ばれる組織トランスグルタミナーゼを含むトランスグルタミナーゼを効果的に阻害することを明らかにしている。本明細書において、これらの用語は同義的に使用される。

【００１３】
好ましくは、当該化学反応基（ｗａｒｈｅａｄ）部分は、α－ケトアミドなどの可逆的反応基（ｗａｒｈｅａｄ）から特に選択される。本発明の化合物は、トランスグルタミナーゼ２の選択的阻害剤として作用する。
【００１４】
本願の化合物の発明性を証明するために、参照化合物を合成し、および本願における最も類似した化合物と比較して試験した。当業者は、我々が特許請求の範囲に記載された化合物の発明性および好ましい特徴を強調するためにＲｅｆ．３として紹介する我々の特許ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２から化合物Ａ８に気づくかもしれない。ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２から、芳香族部分（Ｃ－末端）がこれらの化合物の有効性を制限することが明らかである（Ａ１、Ａ８、Ａ３７、Ａ４４、Ａ４７と比較）。顕著な対照において、より強力な化合物（Ａ２８、Ａ２９、Ａ５９、Ａ６１、Ａ６３、Ａ６７、Ａ６８、Ａ７９）によって示されるように、分岐アルキル部分が非常に好ましい。
【００１５】
芳香族部分と比べて分岐アルキル部分の利点を説明するために、我々は、参照化合物Ｒｅｆ．２（ＺＥＤ１２２７、ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２）およびＲｅｆ．３（Ａ８、ＺＥＤ１０４７）を参照する。阻害データを、記述されるように、古典的な蛍光アミド基転位アッセイ（メチル化カゼインへのダンシルカダベリン取り込み、ＤＣＣ－アッセイ）を使用して決定した［Ｂｕｃｈｏｌｄ，Ｃ．；Ｈｉｌｓ，Ｍ．；Ｇｅｒｌａｃｈ，Ｕ．；Ｗｅｂｅｒ，Ｊ．；Ｐｅｌｚｅｒ，Ｃ．；Ｈｅｉｌ，Ａ．；Ａｅｓｃｈｌｉｍａｎｎ，Ｄ．；Ｐａｓｔｅｒｎａｃｋ，Ｒ．ＺＥＤ１２２７の特徴（Ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ＺＥＤ１２２７）：セリアック病の治療のための臨床評価を受けているファースト－イン－クラスの組織トランスグルタミナーゼ阻害剤（Ｔｈｅ Ｆｉｒｓｔ－Ｉｎ－Ｃｌａｓｓ Ｔｉｓｓｕｅ Ｔｒａｎｓｇｌｕｔａｍｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｕｎｄｅｒｇｏｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｅｌｉａｃ Ｄｉｓｅａｓｅ．Ｃｅｌｌｓ ２０２２，１１，１６６７．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３９０／ｃｅｌｌｓ１１１０１６６７］。カゼインは、トランスグルタミナーゼのための最もよく知られた高分子量（２４ｋＤａ）タンパク質基質の１つである。ＵＳ９，４３４，７６３ Ｂ２において公開されたＲｅｆ．３（Ａ８）のＩＣ$_{50}$値は、蛍光発生イソペプチダーゼアッセイに依存しており、現在のデータと比較することができないことに注意すべきである。ＤＣＣ－アッセイにおいて測定されたＲｅｆ．２（ＩＣ$_{50}$＝５３ｎＭ）は、Ｒｅｆ．３と比較して、８０倍強力である（ＩＣ$_{50}$＝４，２６８ｎＭ）。
【００１６】
したがって、医薬化学の当業者は、例えばフェニル基などの芳香族部分を除く、分岐アルキル部分をリード構造として選択するであろう。架橋シクロアルキル基がフェニル基の非古典的生物学的等価体であることは周知の事実である。Ａ８におけるフェニル基を、例えば、アダマンタン基によって置換することによって、当業者は、労力を注ぐことなく同様の物理化学的または生化学的特性を期待するだろう。芳香族部分は明らかに好ましくないので、架橋シクロアルキル基は化合物を改善すると考えられないだろう。
【００１７】
このことは、追加の参照化合物によってさらに支持される。ＺＥＤ３６４１（Ｒｅｆ．１、ＵＳ１１，０７２，６３４Ｂ２号に開示される；Ｒｅｆ．２、ＺＥＤ１２２７に対する可逆的に作用するα－ケトメチルアミド類似体）は、Ｒｅｆ．４と比較して約１５倍強力である（表１と比較）。Ｒｅｆ．４は、骨格に関してＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２に開示される化合物Ａ８に類似しており、可逆的作用反応基（ｗａｒｈｅａｄ）と組み合わせた芳香族誘導体と比較して分岐アルキル部分の優位性を再度証明している。
【００１８】
しかしながら、驚くべきことに、表１に示されるように、好ましい分岐アルキル部分の架橋シクロアルキル基による置換は、化合物の有効性を更に重大に向上させる。したがっ

て、我々は、開示されるような架橋シクロアルキル基が優れた発明的方法であると評価する。

【００１９】

要約すると、「Ａ」と評価された本発明の化合物は、Ｒｅｆ．３と比較して約３０倍高い有効性を示す（Ａ８、表１と比較）。

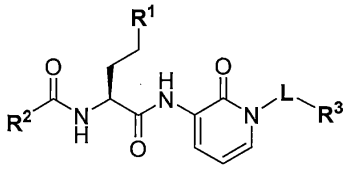
更に、「Ｂ」または「Ｃ」と評価された活性を有する化合物は、Ｒｅｆ．３（Ａ８）よりも更に好ましい（より低いＩＣ$_{50}$値）。周辺の（ｐｅｒｉｐｈｅｒｉｃ）リガンドは物理化学的または生化学的特性に影響を与えるので、これらの化合物も発明性があると考えられることもできる。したがって、用途に応じて、効果が弱い化合物も高い価値があり得る。

【００２０】

したがって、本発明は、一般式（Ｉ）の化合物、または一般式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【００２１】

【化１】



（Ｉ）

【００２２】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

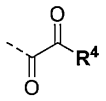
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し；

Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し；

Ｒ^{1}は、

【００２３】

【化２】



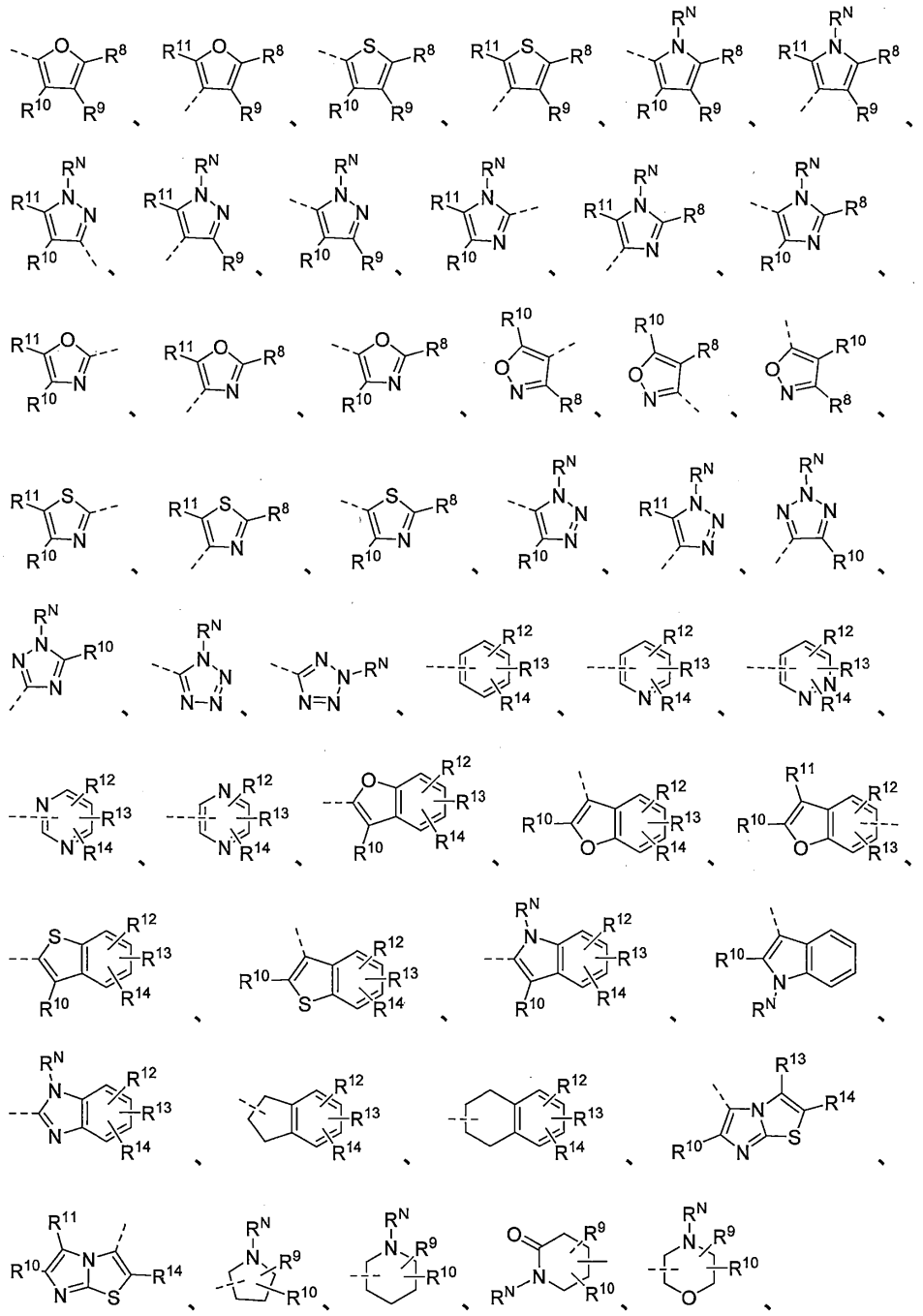
を表し；

【００２４】

Ｒ^{2}は、

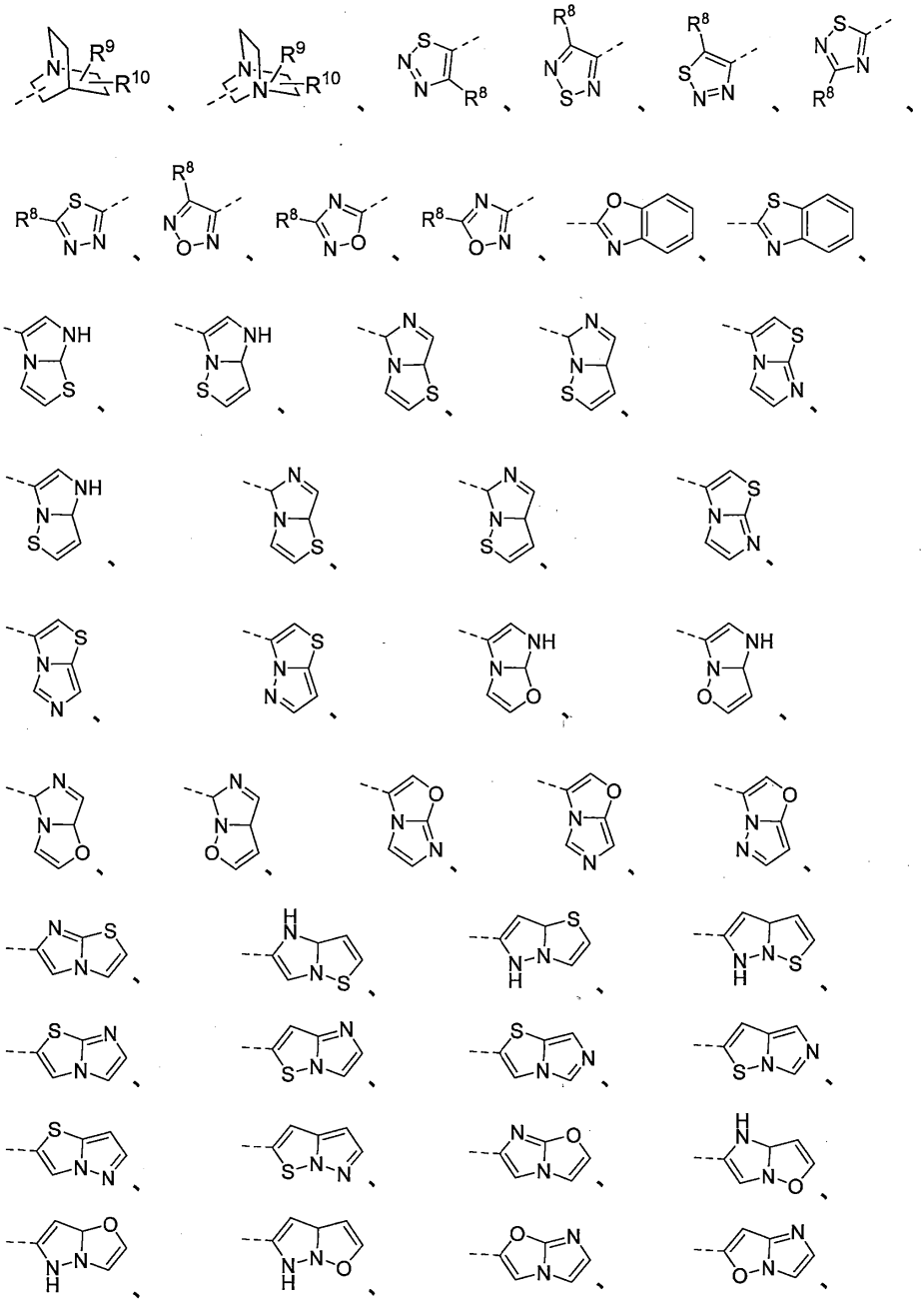
【００２５】

【化３－１】



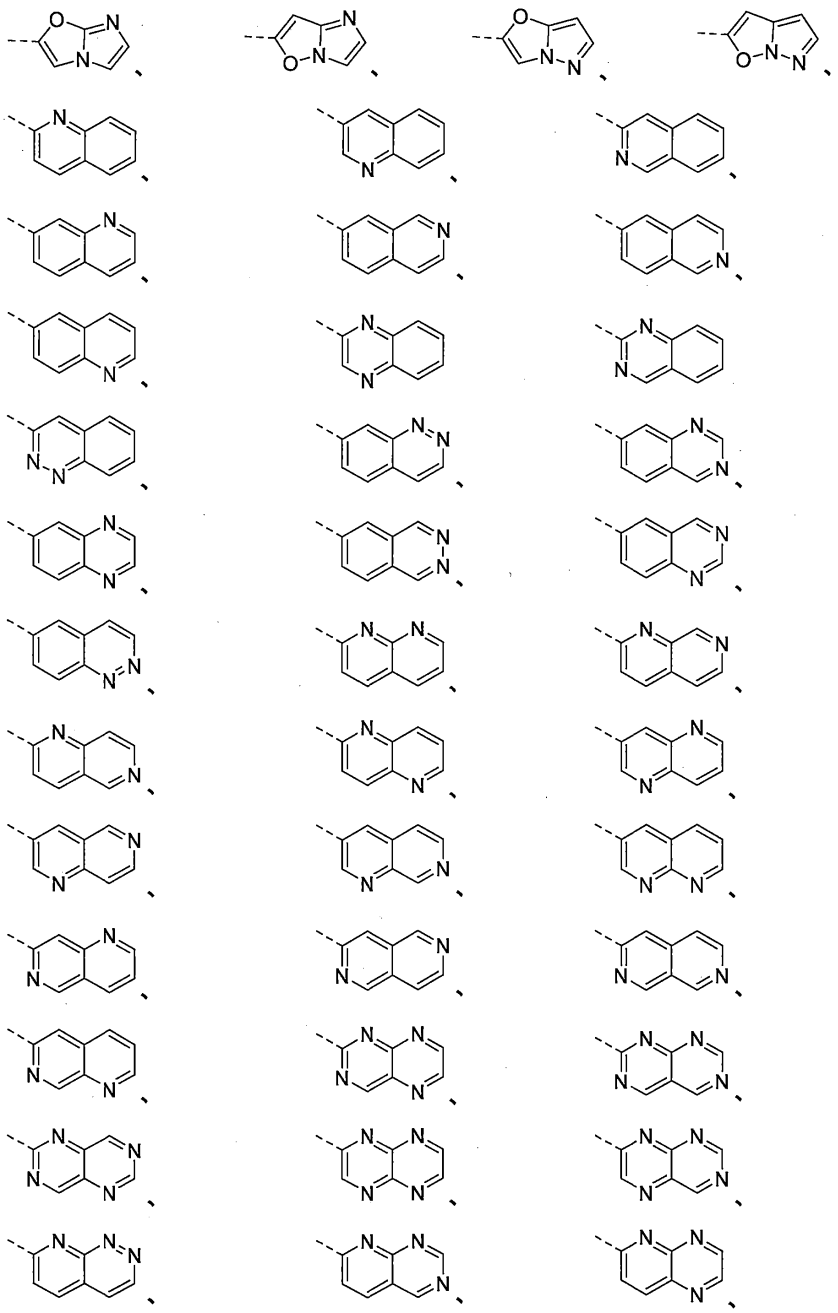
【００２６】

【化３－２】



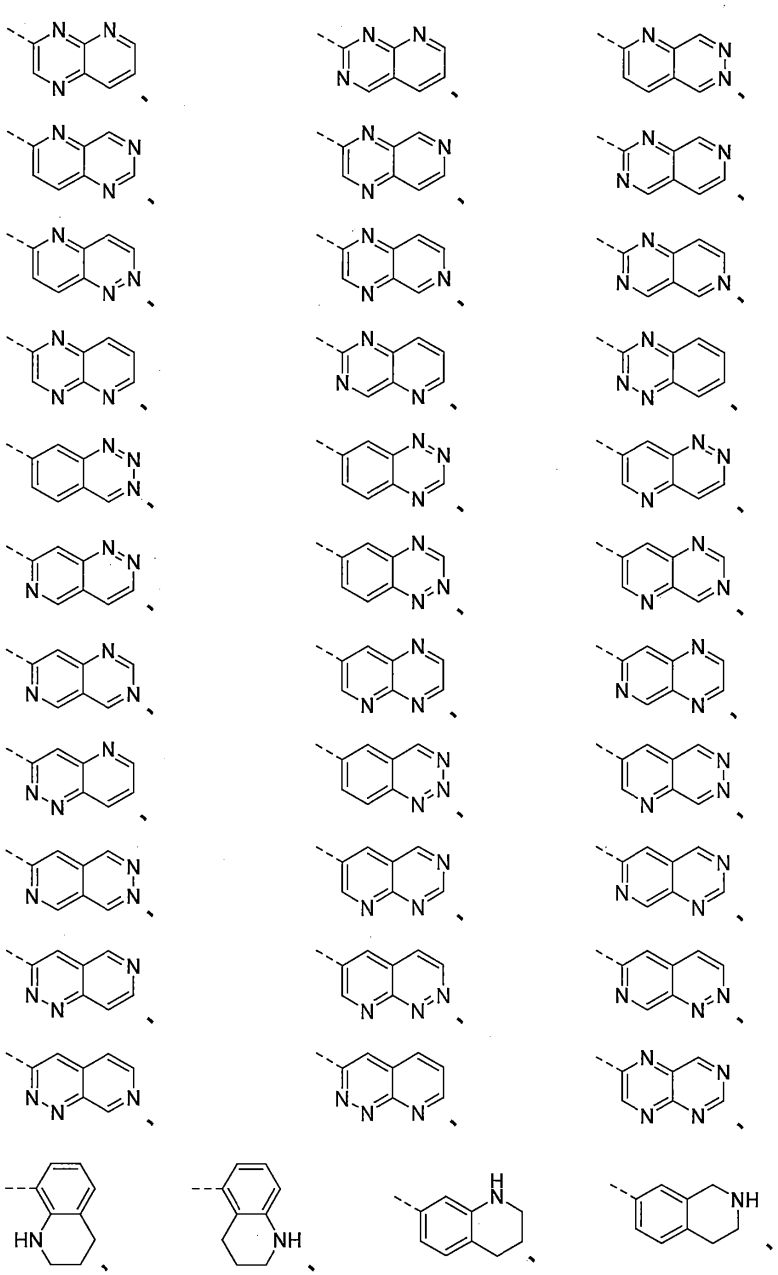
【００２７】

【化３－３】



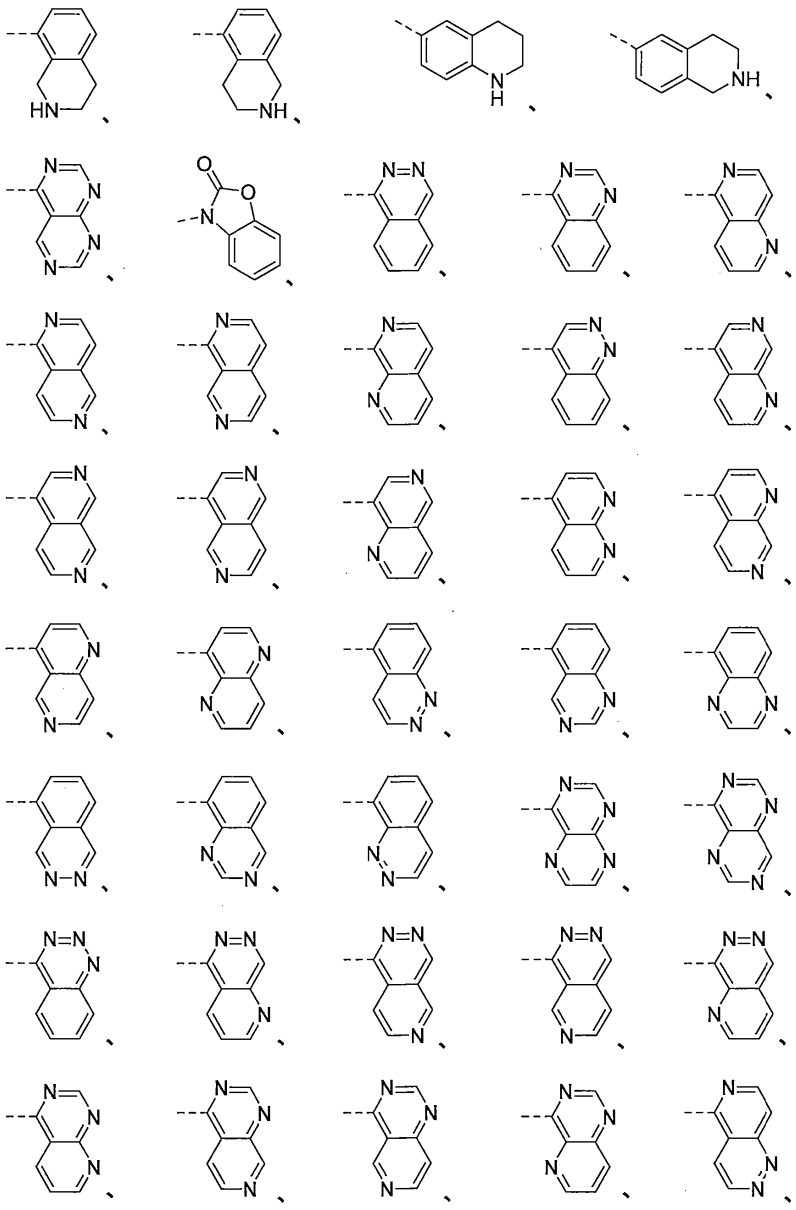
【００２８】

【化３－４】



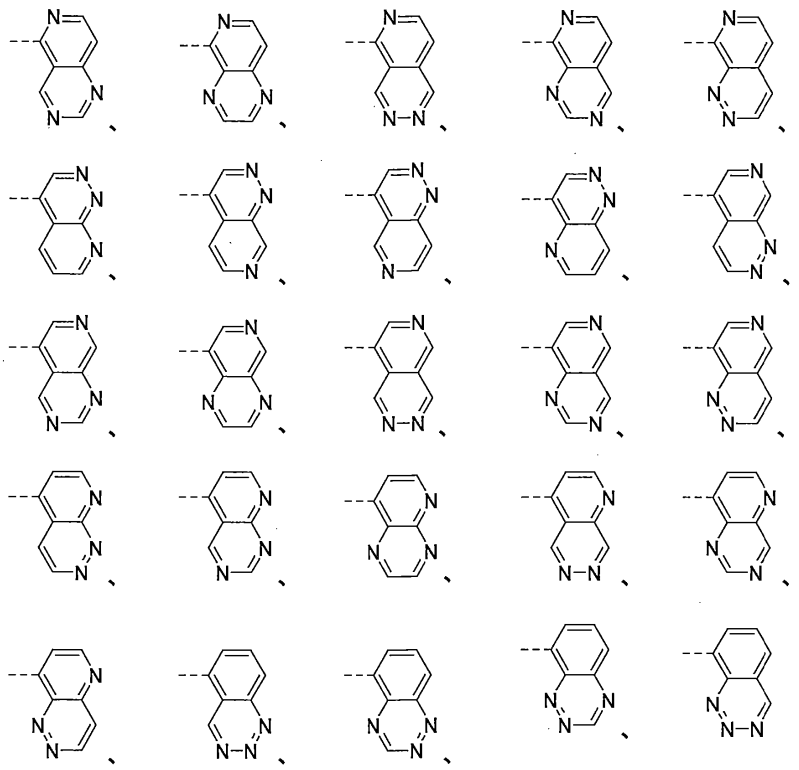
【００２９】

【化３－５】



【００３０】

【化３－６】



または

を表し；

【００３１】

ここで、非置換の二環式残基は、１個～５個の置換基R^{9}～R^{14}およびR^{N}を用いて；好ましくは１個～３個の置換基R^{11}～R^{13}を用いて置換されることができ；

R^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔｙｌ）、アダマンチル、ジアマンチル、またはヘキサメチレンテトラミニル、を表し、および前述の残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に、１つ以上のR^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、およびR^{e}によって置換され；

R^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、およびR^{e}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-COCH_3$、$-COCH_2CH_3$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、$-CO_2C_2H_5$、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、$-CONHC_2H_5$、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CO_2C_2H_5$、$-CH_2CONH_2$、$-CH_2CONHCH_3$、$-CH_2CON(CH_3)_2$、$-CH_2CONHC_2H_5$、$-NHCOCH_3$、$-NHCOC_2H_5$、$-NHCOCF_3$、$-NHCOCH_2CF_3$、$-NHSO_2CH_3$、$-NHSO_2C_2H_5$、$-NHSO_2CHF_2$、$-NHSO_2CF_3$、または$-NHSO_2CH_2CF_3$、を表し；

R^{4}は、$-NR^{6}R^{7}$を表し；

R^{6}は、$-CH_2CH_3$を表し、R^{7}は、－Ｈを表し；

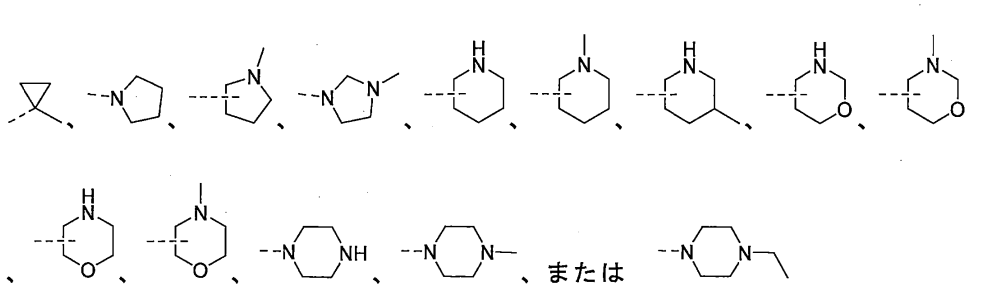
【００３２】

R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、およびR^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、

－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【００３３】

【化４】



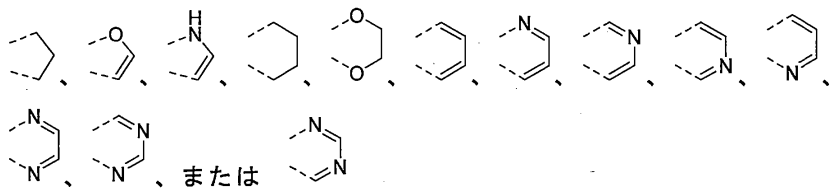
を表し；

【００３４】

または、Ｒ^{8}およびＲ^9、またはＲ^{9}およびＲ^{10}は、一緒に以下の５員環または６員環の１つを形成することができ：

【００３５】

【化５】

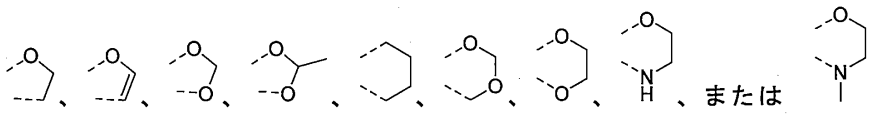


【００３６】

または、R^{12}およびR^{13}、またはR^{13}およびR^{14}は、一緒に以下の５員環または６員環の１つを形成することができ：

【００３７】

【化６】



【００３８】

R^Nは、－Ｈ、－CH_3、－C_2H_5、－C_3H_7、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－C_4H_9、－CH_2－ＣＨ（CH_3）$_2$、－ＣＨ（CH_3）－C_2H_5、－Ｃ（CH_3）$_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2－CH_2F、－CH_2－CHF_2、－CH_2－CF_3、－CH_2－CH_2Cl、－CH_2－CH_2Br、－CH_2－CH_2I、－CH_2－ＣＨ＝CH_2、－CH_2－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－COC_2H_5、－COC_3H_7、－ＣＯＣＨ（CH_3）$_2$、－ＣＯＣ（CH_3）$_3$、－ＣＯ－シクロ－C_3H_5、－ＣＯ－シクロ－C_4H_7、－ＣＯ－シクロ－C_5H_9、－$COOCH_3$、－$COOC_2H_5$、－$COOC_3H_7$、－ＣＯＯＣＨ（CH_3）$_2$、－ＣＯＯＣ（CH_3）$_3$、－$COOCH_2Ph$、－SO_2CH_3、－SO_2CF_3、－$SO_2C_2H_5$、－$SO_2C_3H_7$、－SO_2ＣＨ（CH_3）$_2$、－SO_2－シクロ－C_3H_5、または－SO_2Ｃ（CH_3）$_3$、を表し；

R^{N1}は、－Ｈ、－CH_3、または－CH_2CH_3を表す。

【００３９】

本発明者らは、架橋二環式残基R^3を有する本明細書に開示される式（Ｉ）の可逆的阻害剤は、先行技術の化合物よりも有効性の増加を示すことを明らかにしている。特に、本発明の化合物は、架橋二環式残基の代わりに芳香族部分R^3を有する既知の化合物と比較して、改善された阻害活性を有することを本明細書において実証される。本出願の化合物における発明性を証明するために、ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２およびＵＳ１１，０７２，６３４Ｂ２（参考文献１（ＵＳ１１，０７２，６３４　Ｂ２からのＥ１６）、参考文献３（ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２からのＡ８）、および参考文献４）からの既知の化合物を合成し、および本出願の最も類似した化合物と比較する参照化合物として試験した。

【００４０】

本出願の範囲において、阻害データを、Ｂｕｃｈｏｌｄら［Ｂｕｃｈｏｌｄ，Ｃ．；Ｈｉｌｓ，Ｍ．；Ｇｅｒｌａｃｈ，Ｕ．；Ｗｅｂｅｒ，Ｊ．；Ｐｅｌｚｅｒ，Ｃ．；Ｈｅｉｌ，Ａ．；Ａｅｓｃｈｌｉｍａｎｎ，Ｄ．；Ｐａｓｔｅｒｎａｃｋ，Ｒ．ＺＥＤ１２２７の特徴（Ｆｅａｔｕｒｅｓ　ｏｆ　ＺＥＤ１２２７）：セリアック病の治療のための臨床評価を受けているファースト－イン－クラスの組織トランスグルタミナーゼ阻害剤（Ｔｈ

ｅ Ｆｉｒｓｔ－Ｉｎ－Ｃｌａｓｓ Ｔｉｓｓｕｅ Ｔｒａｎｓｇｌｕｔａｍｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｕｎｄｅｒｇｏｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｅｌｉａｃ Ｄｉｓｅａｓｅ）．Ｃｅｌｌｓ ２０２２，１１，１６６７．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３９０／ｃｅｌｌｓ１１１０１６６７］に記述されるように、古典的な蛍光アミノ基転位アッセイ（メチル化カゼインへのダンシルカダベリン取り込み、ＤＣＣ－アッセイ）を使用して決定した。カゼインは、トランスグルタミナーゼのための最もよく知られた高分子量（２４ｋＤａ）タンパク質基質の１つである。本発明の化合物の阻害データを、ＵＳ９，４３４，７６３　Ｂ２に開示された化合物、特に本明細書において参考文献３として示される化合物Ａ８の阻害と比較した。注目すべきは、ＵＳ９，４３４，７６３　Ｂ２において公開された化合物Ａ８、およびＵＳ１１，０７２，６３４Ｂ２からのＥ１６のＩＣ$_{50}$値は、蛍光発生イソペプチダーゼアッセイに依存しており、現在のデータと比較することができないことである。

【００４１】

したがって、「Ａ」と評価された式（Ｉ）の本発明の化合物は、Ｒｅｆ．３（Ａ８）と比較して約１００％高い有効性を示した。同じ議論は、Ｒｅｆ．４に適用する。Ｒｅｆ．４は、この参照化合物の芳香族部分がＴＧ２に対する阻害活性を強く低下させることも示す。

【００４２】

したがって、当業者は、芳香族部分、例えばフェニル基などを除外するだろう。架橋シクロアルキル基は、フェニル基の非古典的生物学的等価体であることは周知の事実である。Ａ８におけるフェニル基の、例えばアダマンタン基などによる置換によって、当業者は、労力を除いて同様の物理化学的または生化学的特性を期待するだろう。芳香族部分は明らかに好ましくないので、架橋シクロアルキル基は、化合物を改善するとは考えられない。

【００４３】

驚くべきことに、本発明の化合物は、架橋シクロアルキル基が芳香族参照化合物と比較して化合物の効力を何桁も改善することを実証する。したがって、我々は、開示された架橋シクロアルキル基が優れた発明方法であると考える。

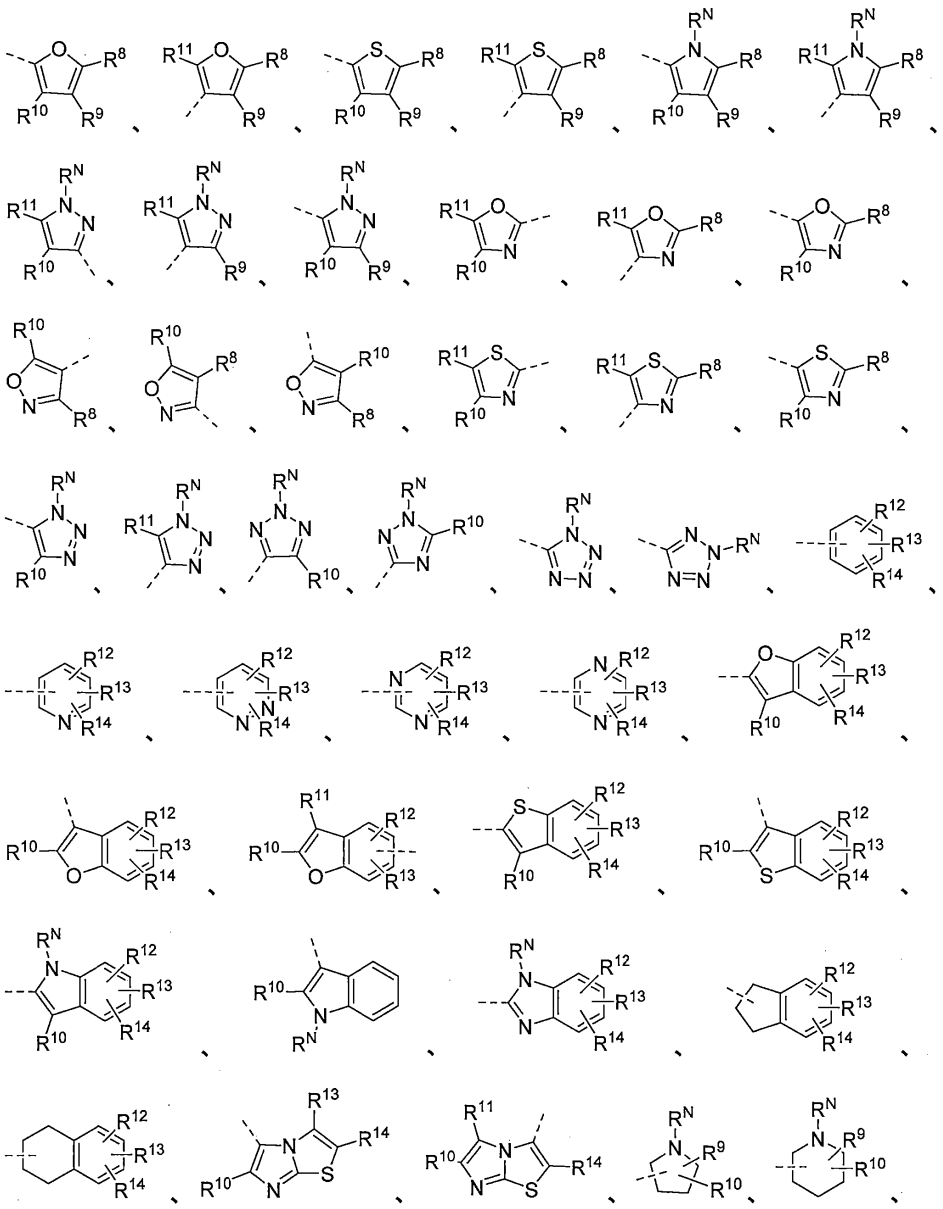
【００４４】

好ましい化合物の他のセットにおいて

Ｒ^{2}は

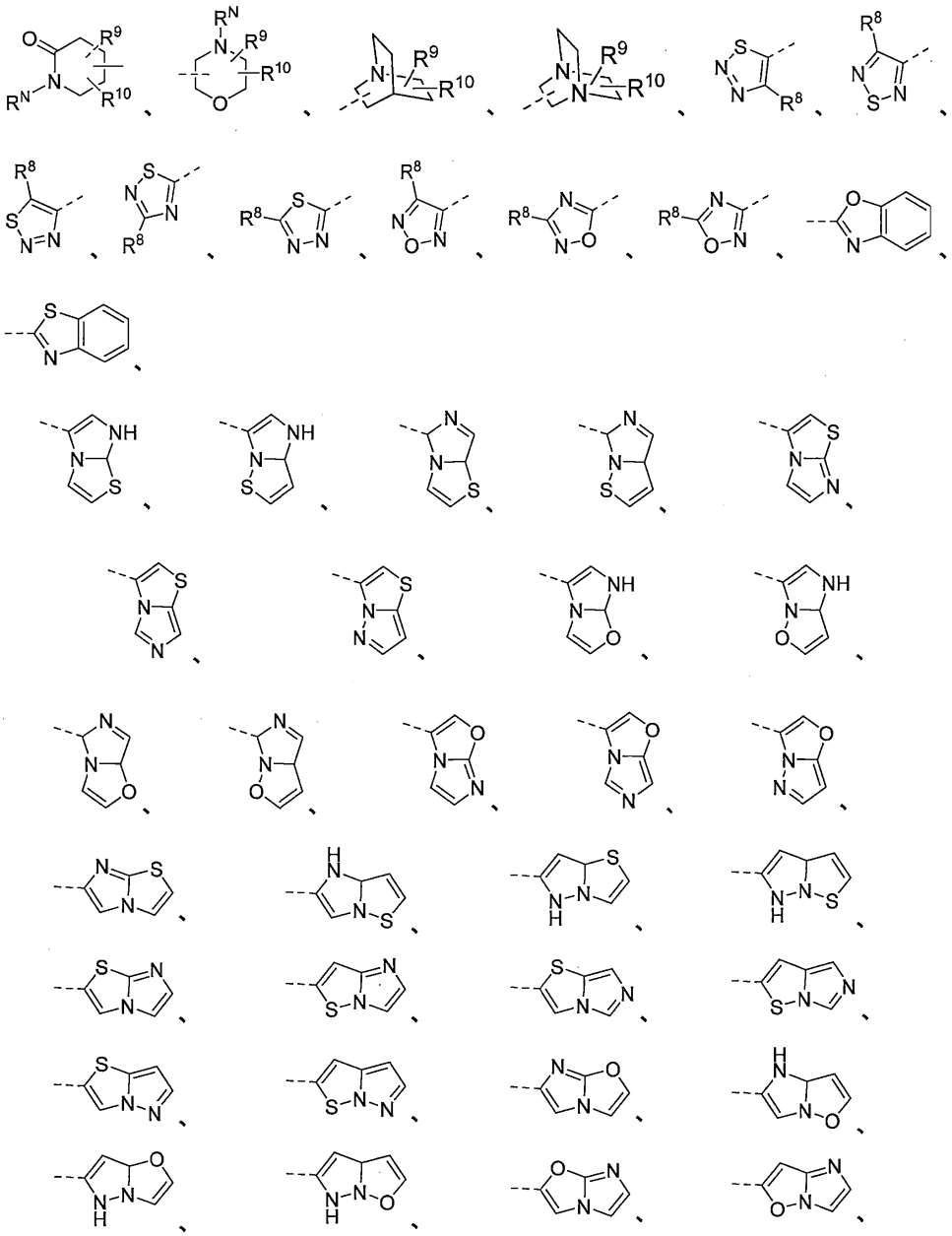
【００４５】

【化７－１】



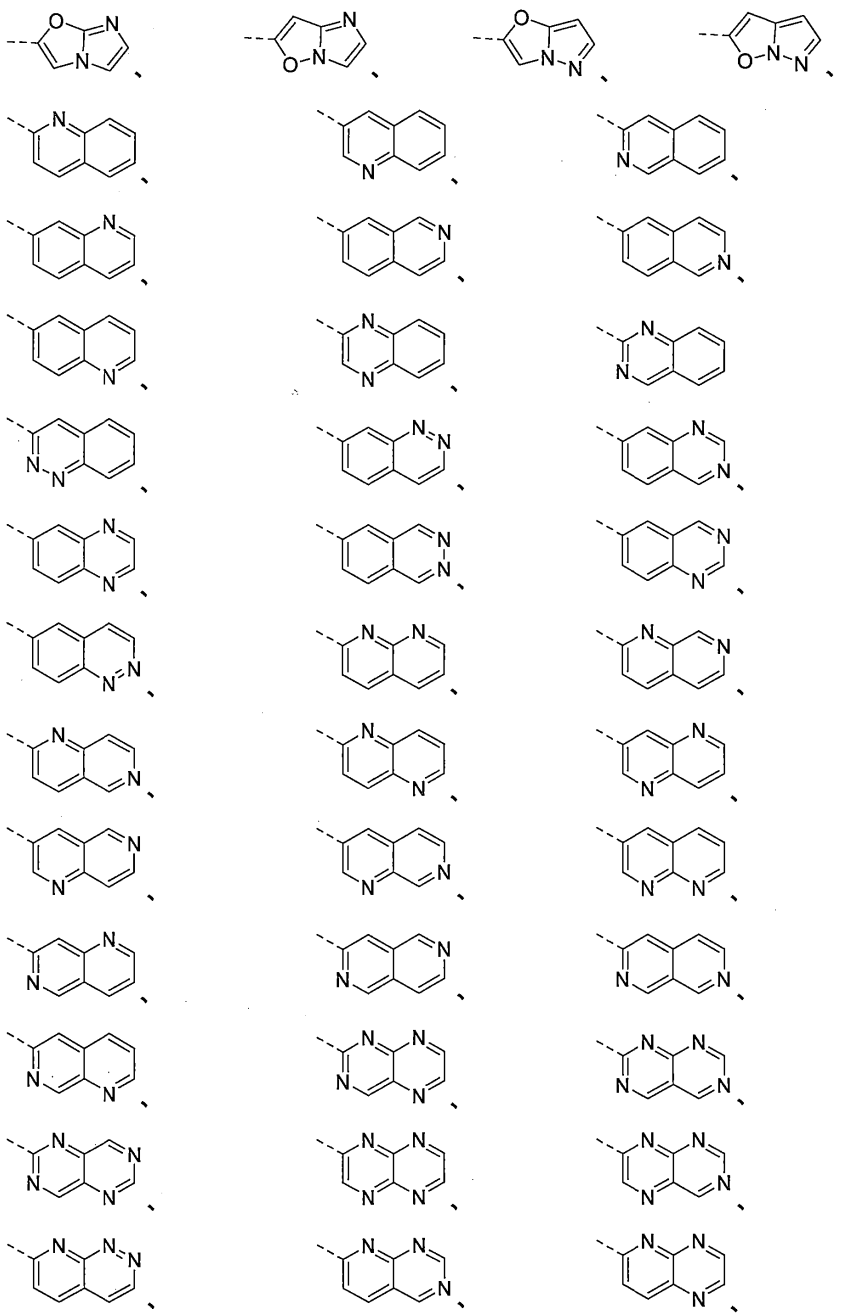
【００４６】

【化７－２】



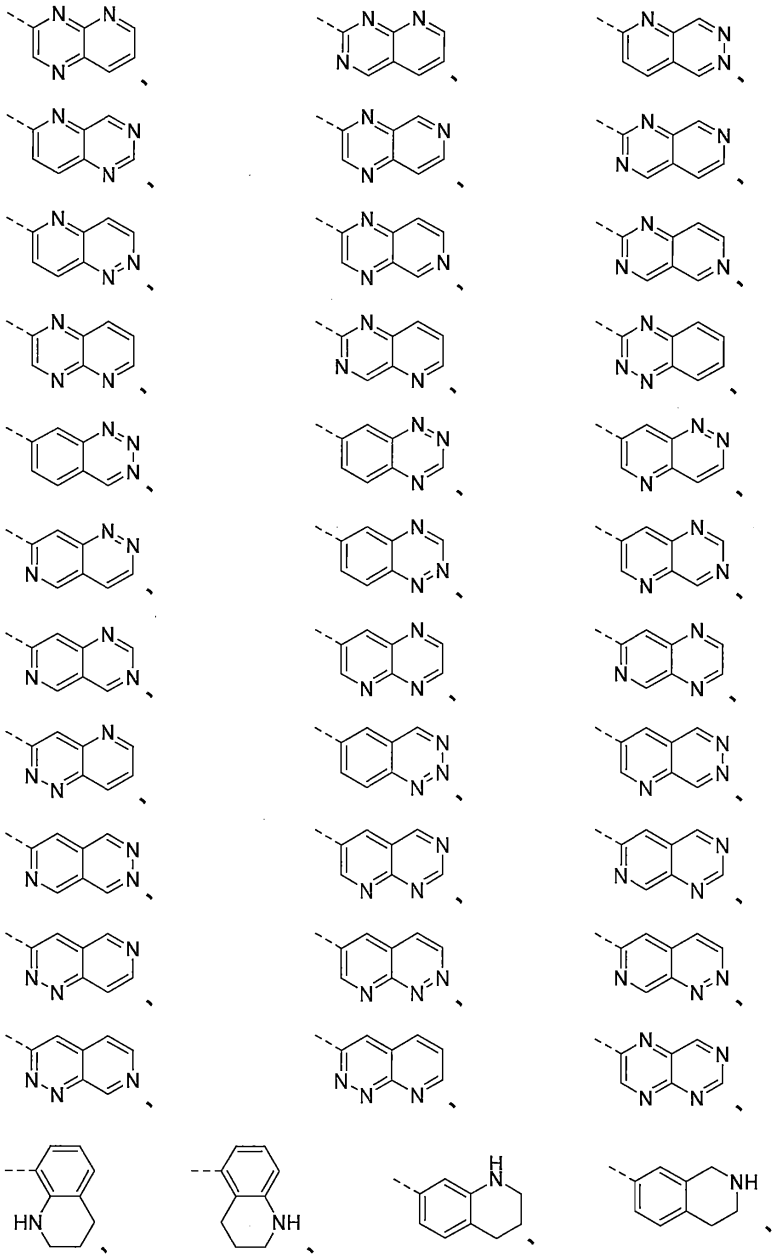
【００４７】

【化７－３】



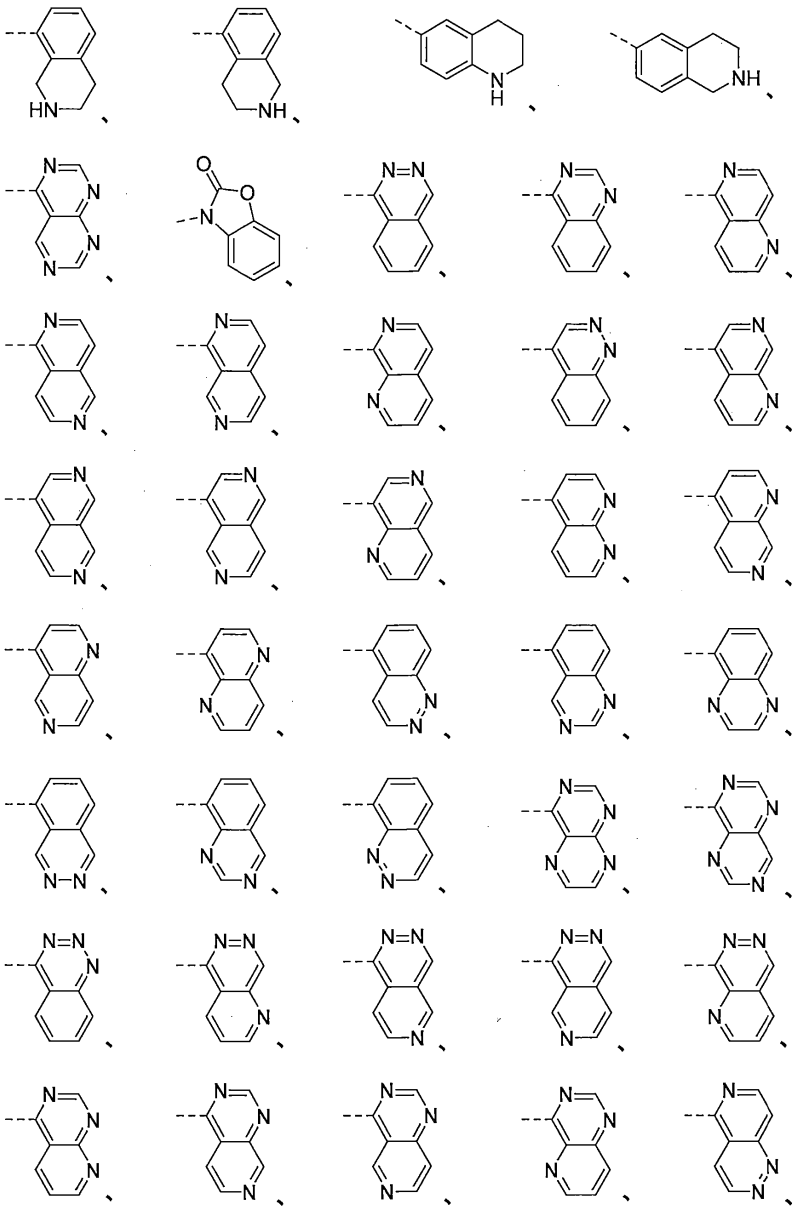
【００４８】

【化７－４】



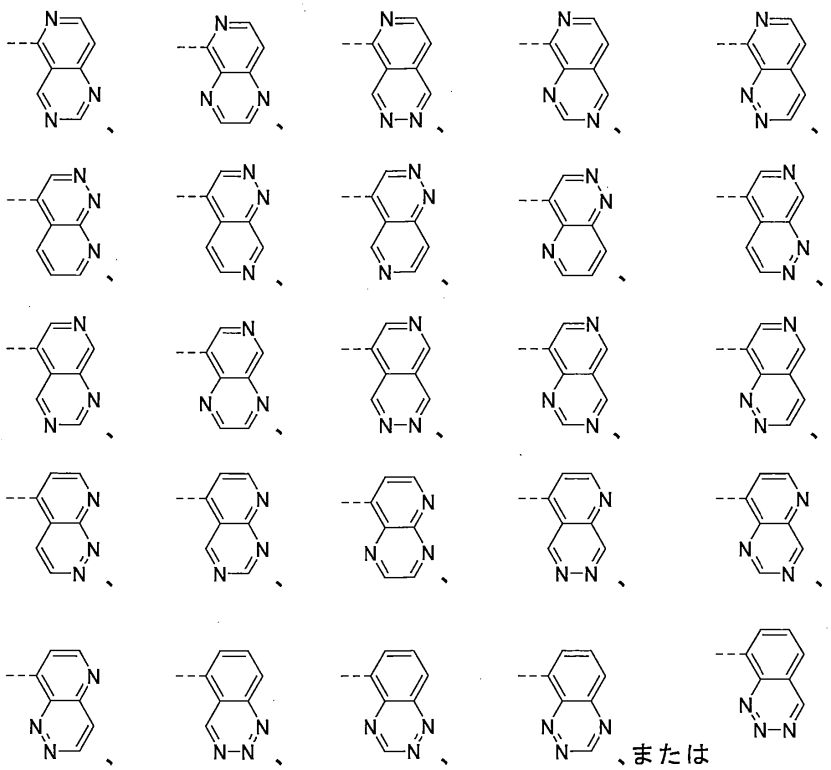
【００４９】

【化７－５】



【００５０】

【化７－６】



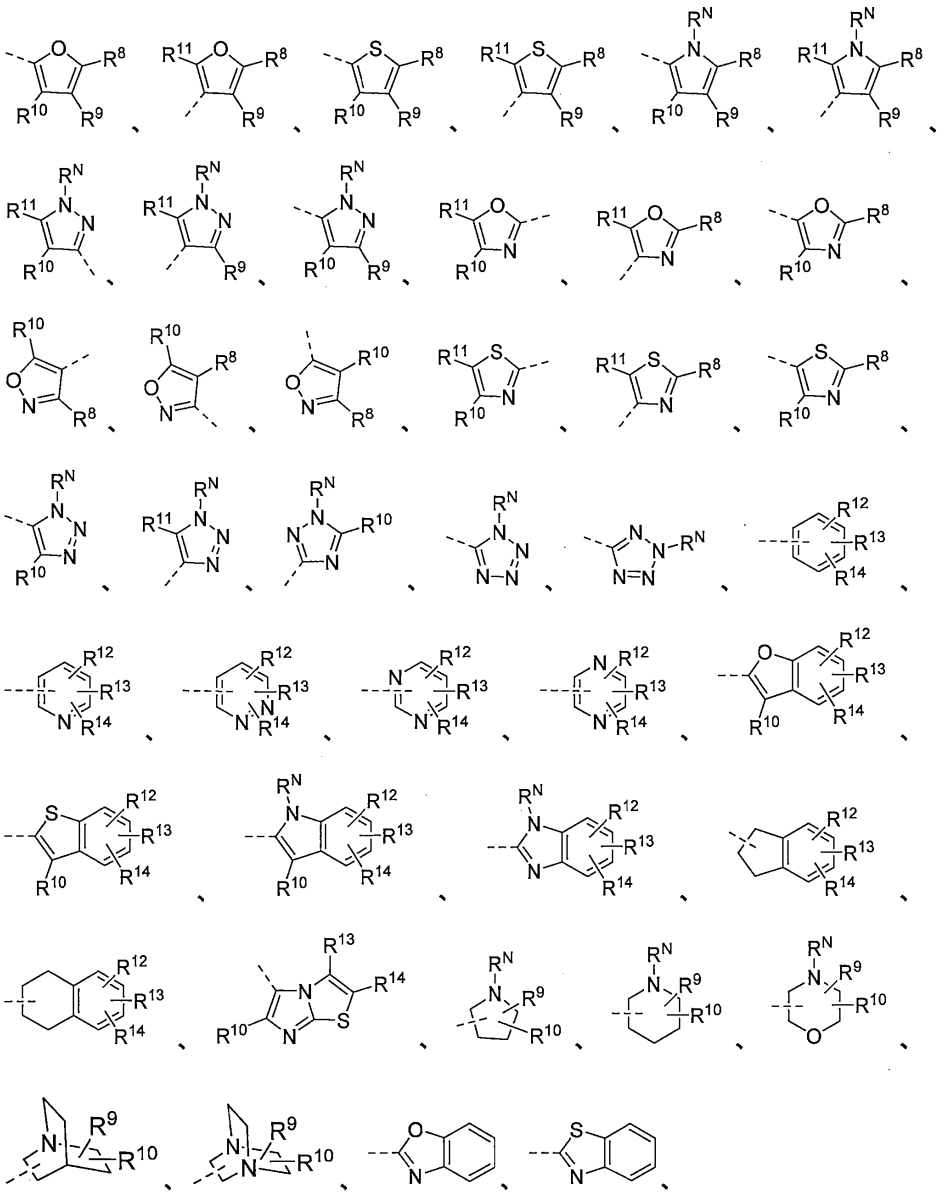
を表し；

【００５１】

ここで、非置換の二環式残基は、１個～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}で置換されることができ；好ましくは、１個～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換されることができ；置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}は、式（Ｉ）に定義される意味を有し；より好ましくは、Ｒ^{2}は

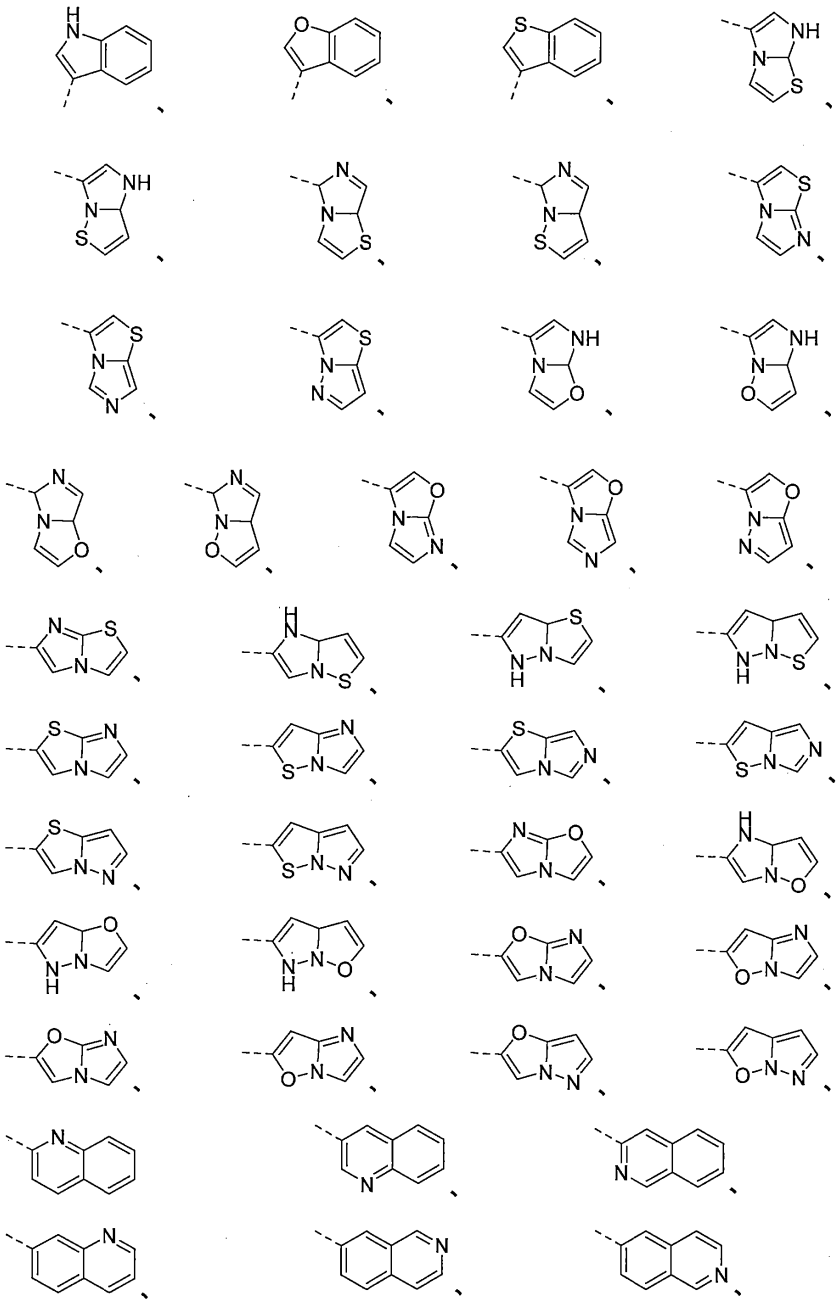
【００５２】

【化８－１】



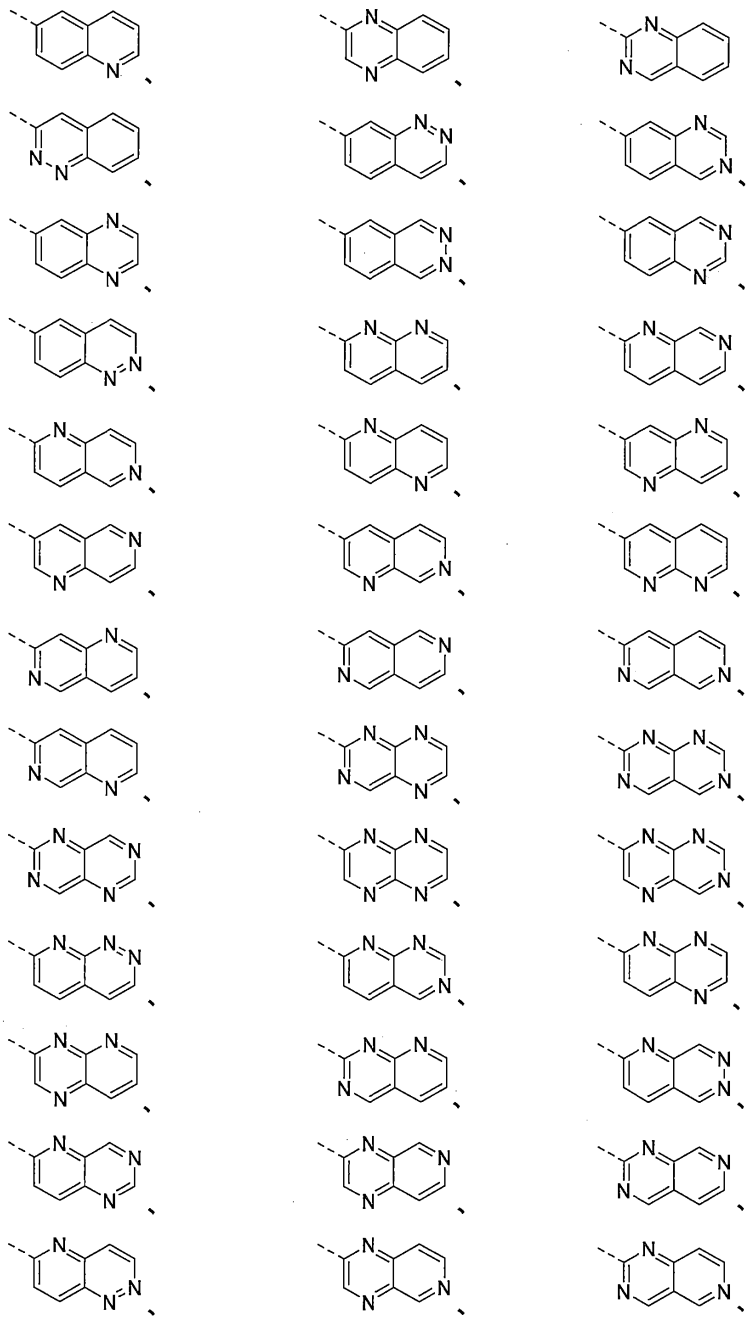
【００５３】

【化８－２】



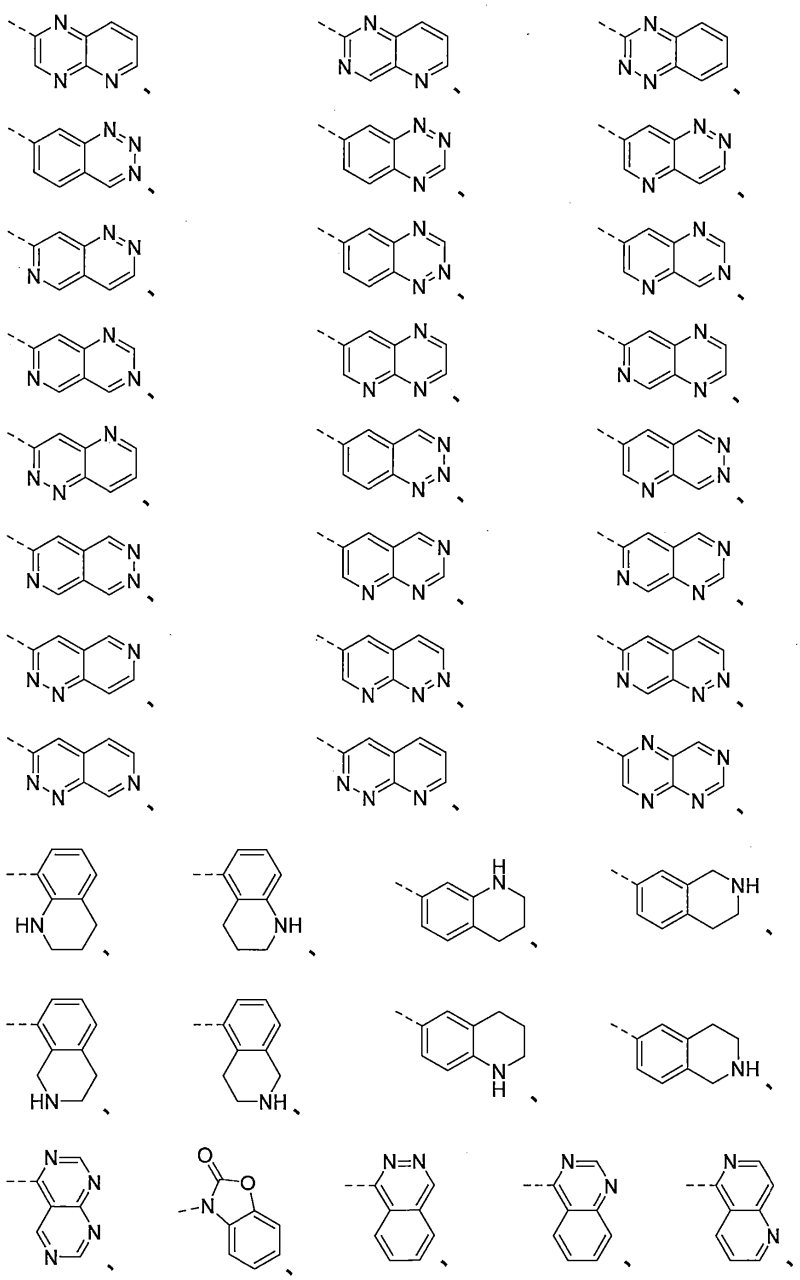
【００５４】

【化８－３】



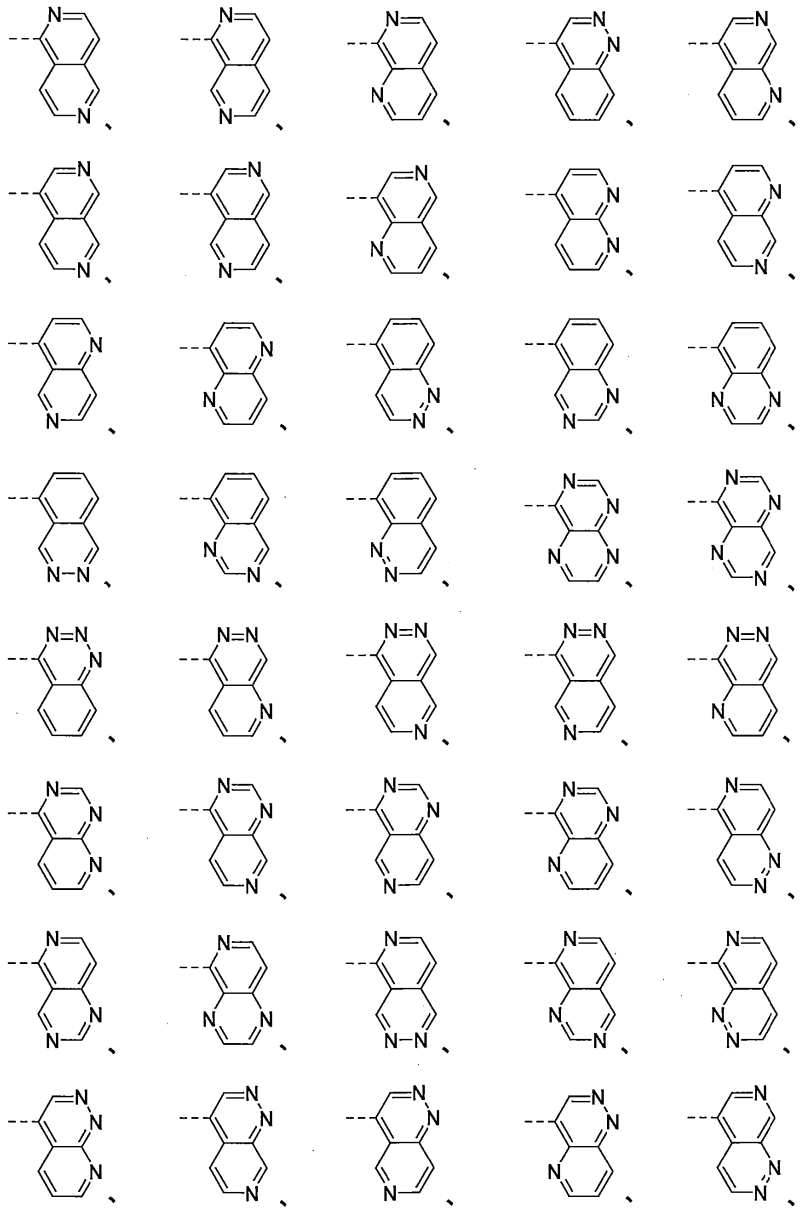
【００５５】

【化８－４】



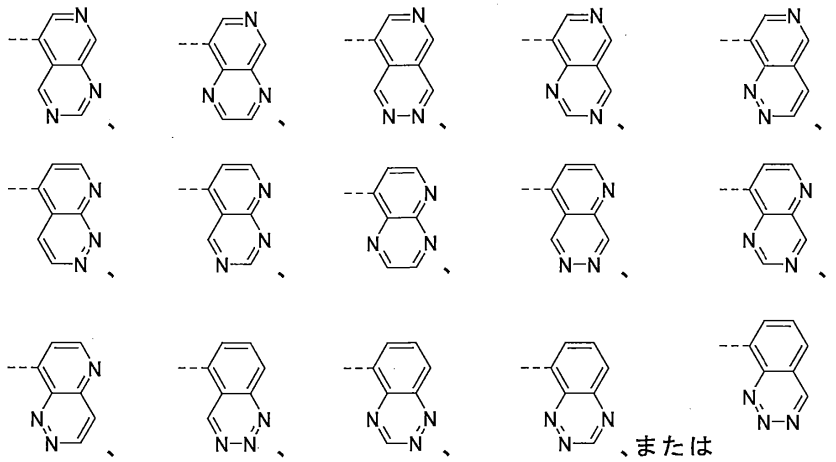
【００５６】

【化８－５】



【００５７】

【化８－６】



を表し；

【００５８】

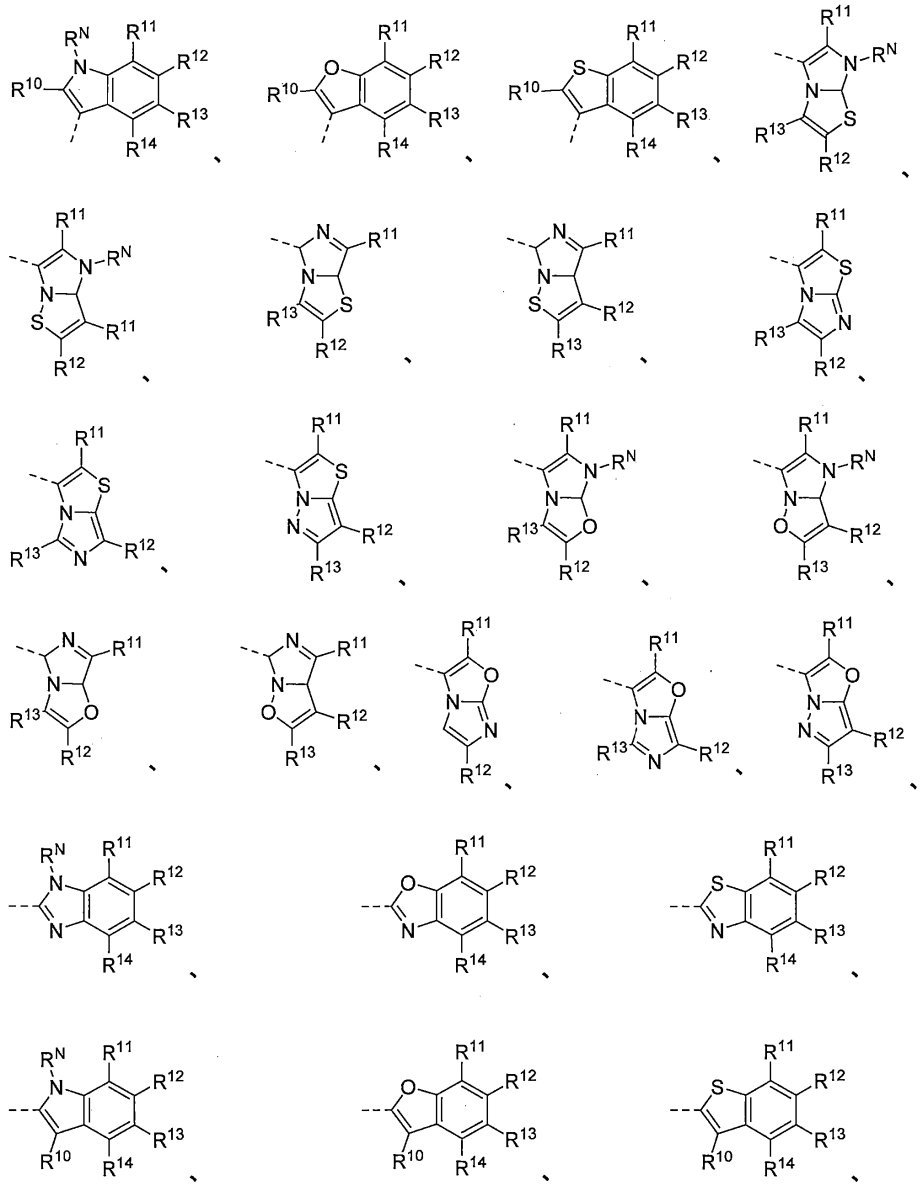
ここで、非置換の二環式残基は、１個～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}で置換されることができ；好ましくは、１個～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換されることができ；置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}は、本明細書に定義される意味を有する。

【００５９】

好ましくは、１個～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}で置換されることができる非置換の二環式残基は；以下の構造を有し、および置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、およびＲ^{N}は、本明細書に定義される意味を有する：

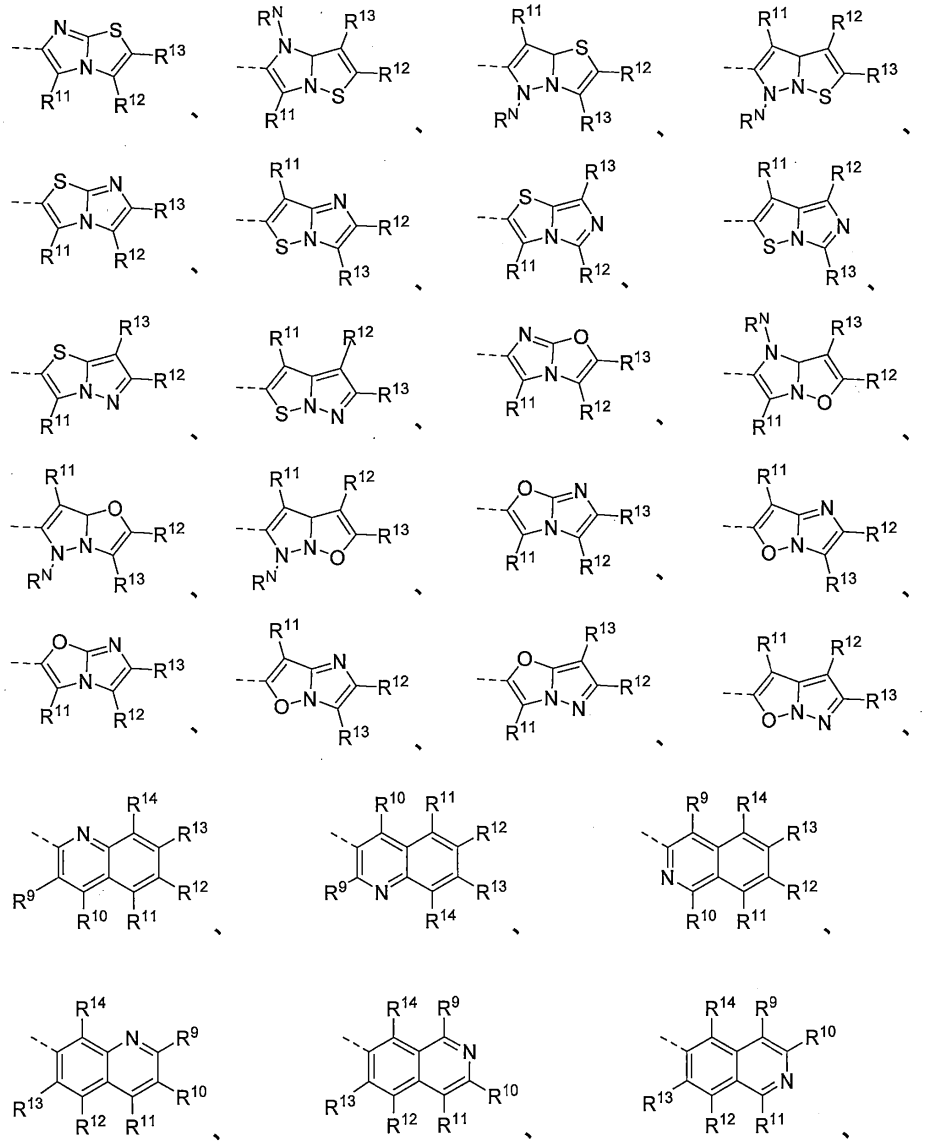
【００６０】

【化９－１】



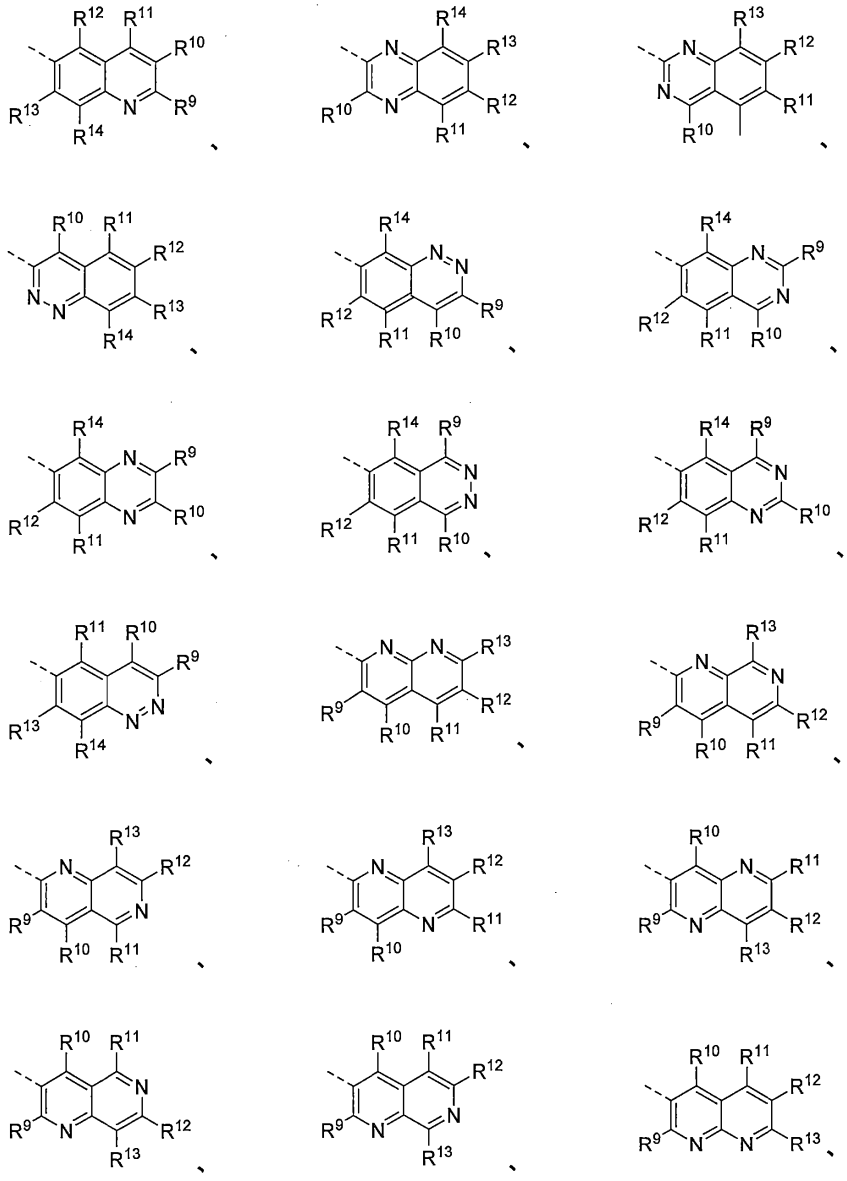
【００６１】

【化９－２】



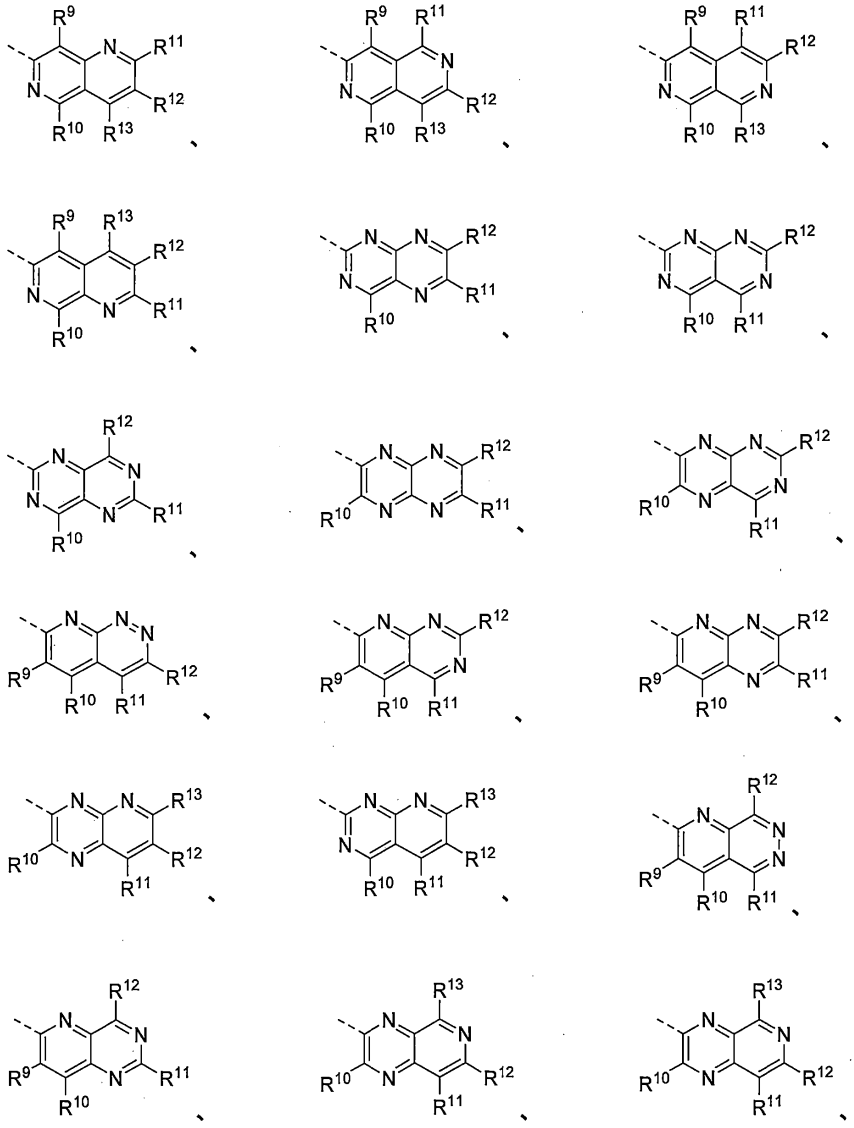
【００６２】

【化９－３】



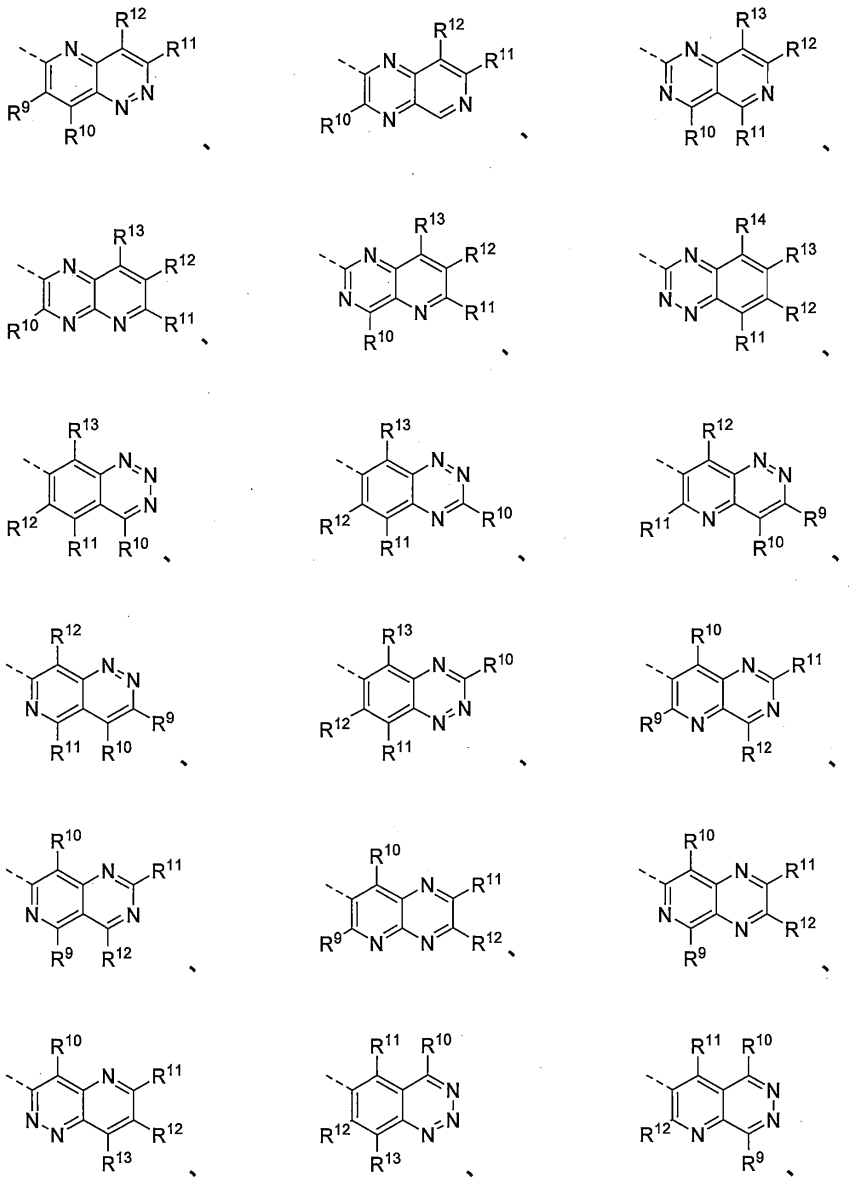
【００６３】

【化９－４】



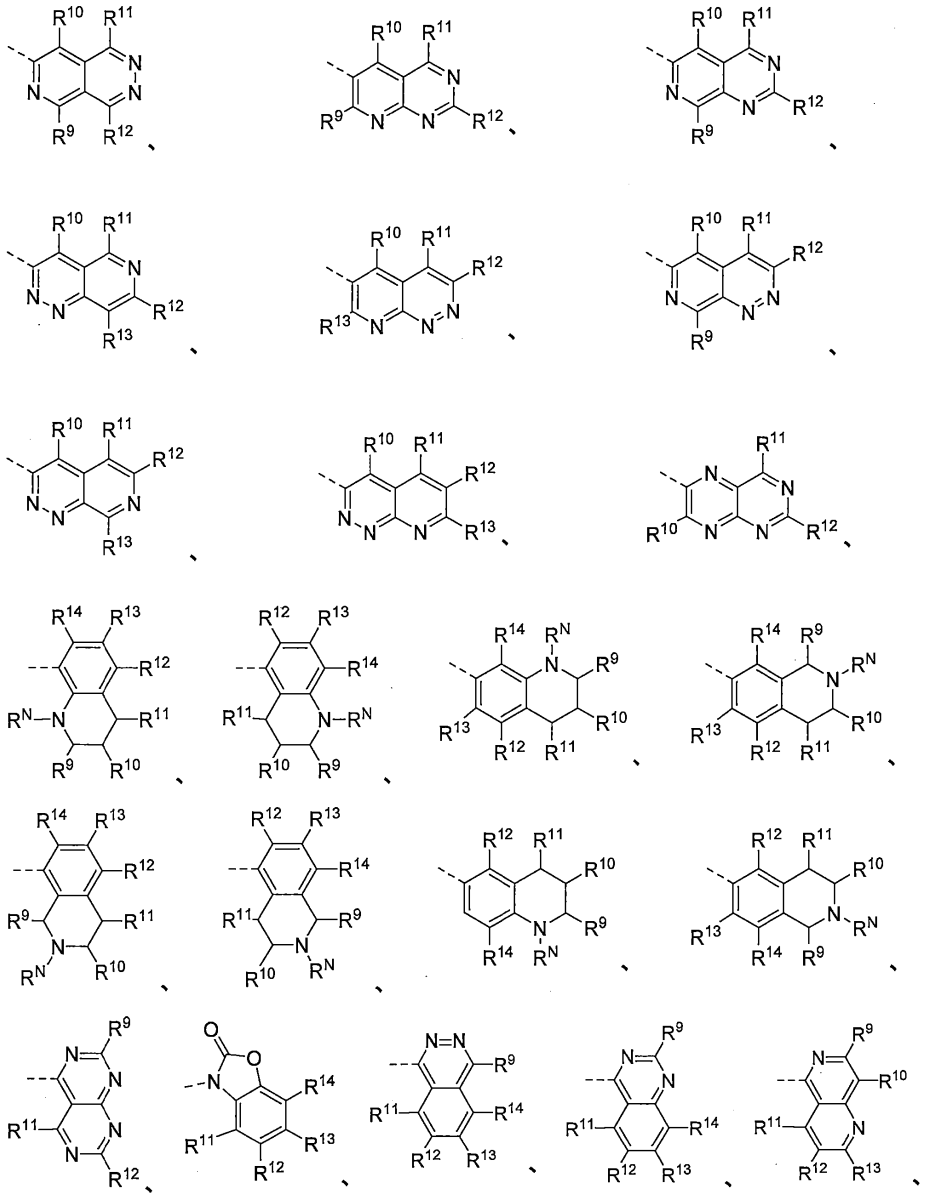
【００６４】

【化９－５】



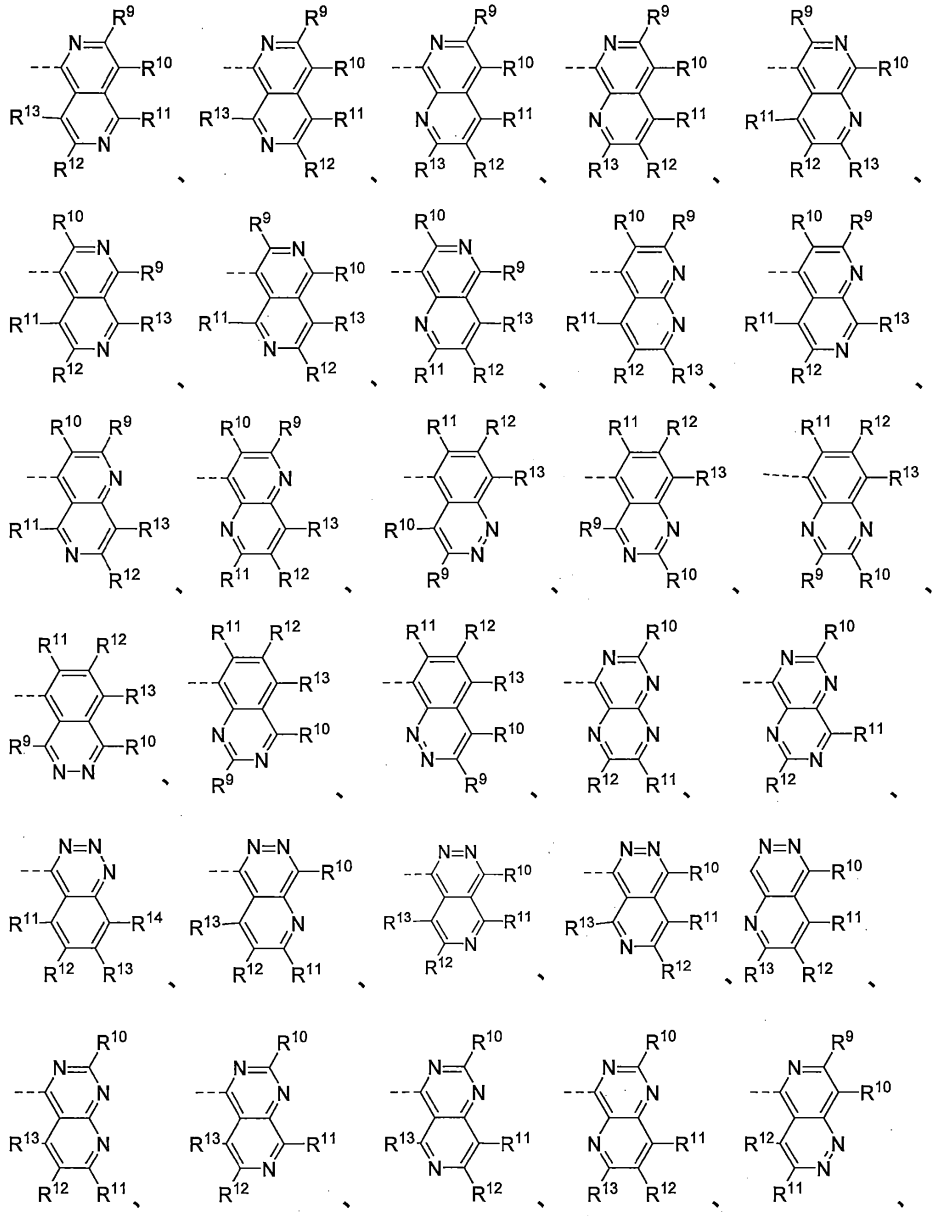
【００６５】

【化９－６】



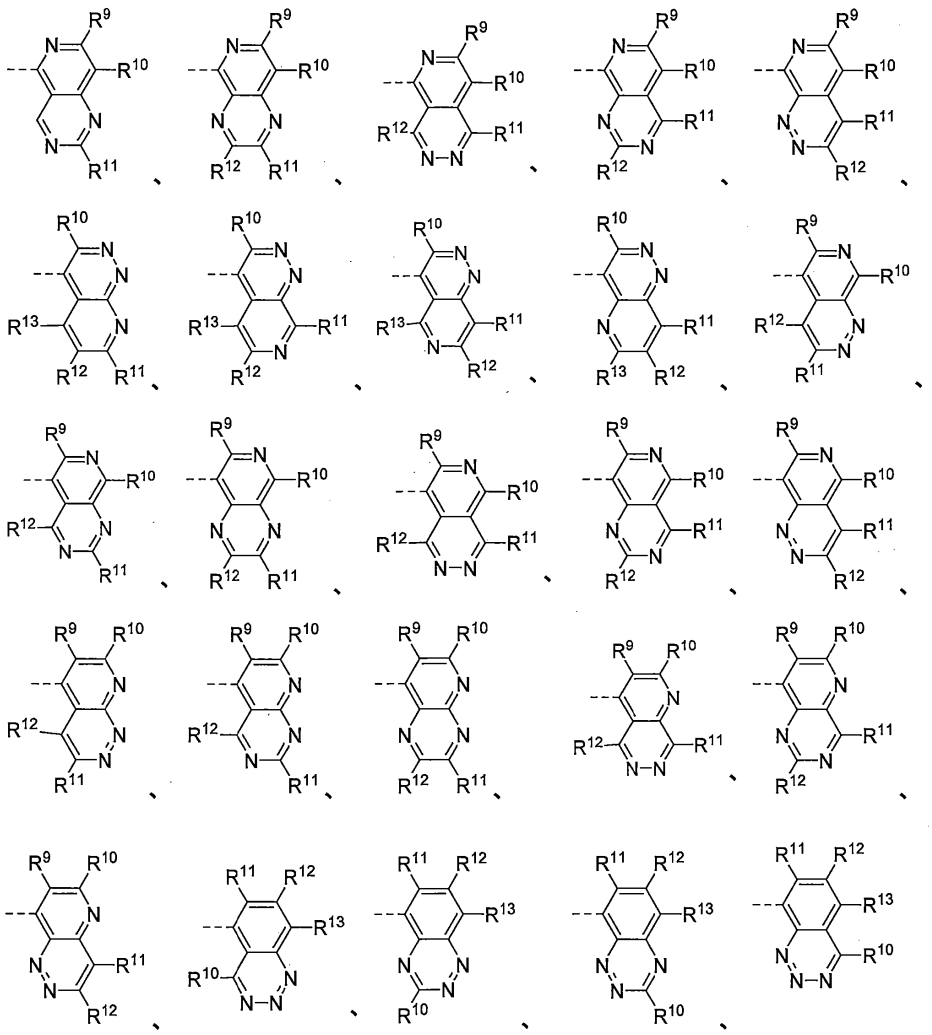
【００６６】

【化９－７】



【００６７】

【化９－８】



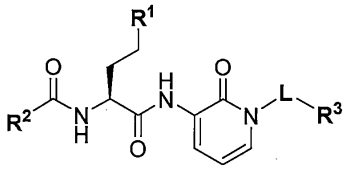
。

【００６８】

更に好ましくは、一般式（Ｉ）の化合物、または一般式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩であり：

【００６９】

【化１０】



（Ｉ）

【００７０】

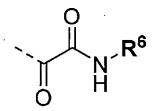
式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

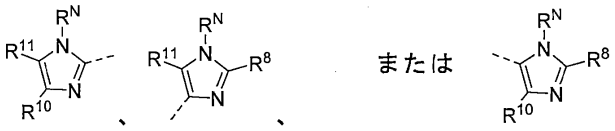
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し；

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}－を表し；Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－を表し；Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、
および前述の１－アダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に、１つ以上のＲ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}によって置換され；
Ｒ^{1}は、
【００７１】
【化１１】



を表し；
【００７２】
Ｒ^{2}は、
【００７３】
【化１２】

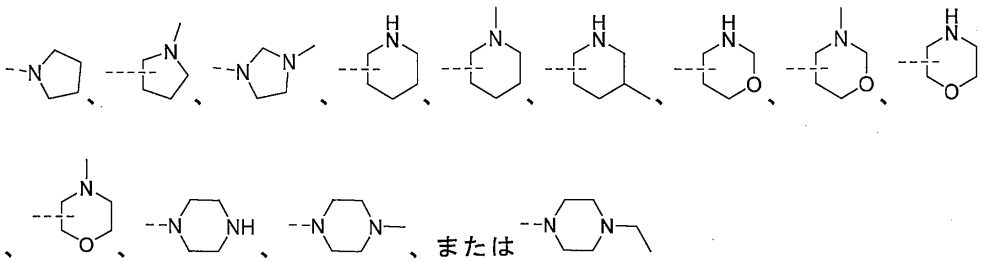


を表し；
【００７４】
Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$を表し；
Ｒ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯＮＨＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＮＨＣＯＣＦ$_{3}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、または－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、を表し；
Ｒ^{8}、Ｒ^{１０}、およびＲ^{１１}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{7}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ$_{4}$Ｈ$_{9}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－シクロ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$－シクロ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＯＣ$_{3}$Ｈ$_{7}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＯＣ$_{4}$Ｈ$_{9}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣ$_{2}$Ｆ$_{5}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{5}$、－ＯＣＨ$_{2}$－シクロ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{5}$、－Ｏ－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{4}$－シクロ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＣＦ$_{3}$、－ＣＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＯＣ$_{3}$Ｈ$_{7}$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＯＯＣ$_{3}$Ｈ$_{7}$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、
－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_{3}$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_{3}$、－ＯＯＣ－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－

ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【００７５】

【化１３】



を表し；

【００７６】

Ｒ^{N}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、を表し；

Ｒ^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表す。

【００７７】

化合物の好ましいセットにおいて

Ｒ^{2}は、

【００７８】

【化１４】



を表し、

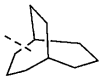
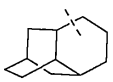
【００７９】

Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{N}は、本明細書に定義される意味を有する。

本明細書において使用される残基ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、ジアマンチルおよびヘキサメチレンテトラミニルは、それぞれ以下の親構造を有し：

【００８０】

【化１５】

ビシクロ［１．１．１］ペンチル 	ビシクロ［２．１．１］ヘキシル 	ビシクロ［２．２．１］ヘプチル 
ビシクロ［３．１．１］ヘプチル 	ビシクロ［２．２．２］オクチル 	ビシクロ［３．２．１］オクチル 
ビシクロ［３．２．２］ノニル 	ビシクロ［３．３．２］デシル 	ビシクロ［３．３．３］ウンデシル 
４－ホモイソツイスチル 	アダマンチル 	ジアマンチル 
ヘキサメチレンテトラミニル 		

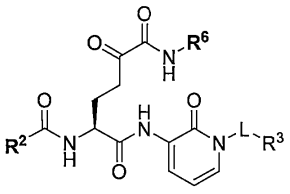
【００８１】

前述の残基は、一つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を任意に含み、および／または一つ以上のＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、およびＲ^{e}によって任意に置換される。

好ましくは、式（Ｉａ）の化合物であり：

【００８２】

【化１６】



（Ｉａ）

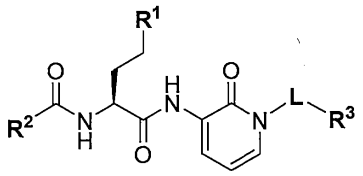
【００８３】

Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}は、式（Ｉ）に定義されるのと同じ意味を有する。

好ましくは、本発明は、式（Ｉ）の化合物、または式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【００８４】

【化１７】



（Ｉ）

【００８５】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し；

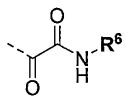
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－を表し；

好ましくは、Ｌは、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨ－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）－ＣＨ$_{2}$－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、

Ｒ^{1}は、

【００８６】

【化１８】



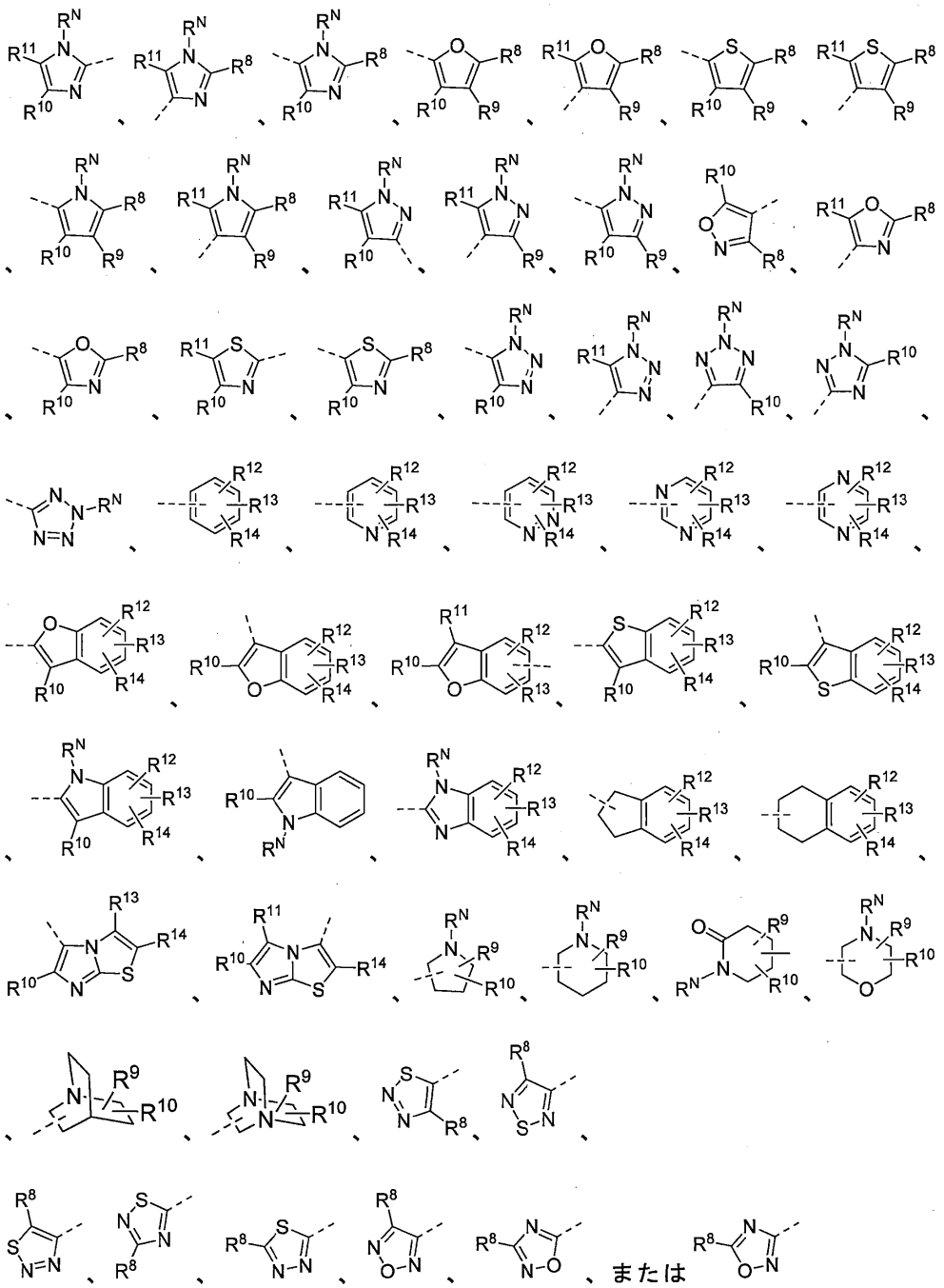
を表し；

【００８７】

Ｒ^{2}は、

【００８８】

【化１９】



を表し；

【００８９】

Ｒ^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－ホモイソツイスチル（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔｙｌ）、１－ジアマンチル、または４－ジアマンチル、を表し、および前述のビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－

イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、４－ホモイソツイスチル（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔｙｌ）、１－ジアマンチル、または４－ジアマンチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、およびＲ^{e}によって置換され；

Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$を表し；

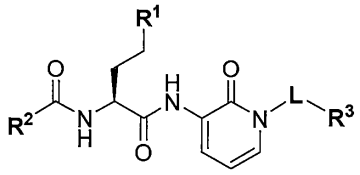
Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、Ｒ^{e}、Ｒ^{N}、およびＲ^{N1}は、式（Ｉ）において定義されるのと同じ意味を有する。

【００９０】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、または式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【００９１】

【化２０】



（Ｉ）

【００９２】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{N1}－を表し、Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

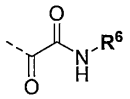
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{N1}ＣＨ$_{2}$－を表し、Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、およびＲ^{e}によって置換され；

Ｒ^{1}は、

【００９３】

【化２１】



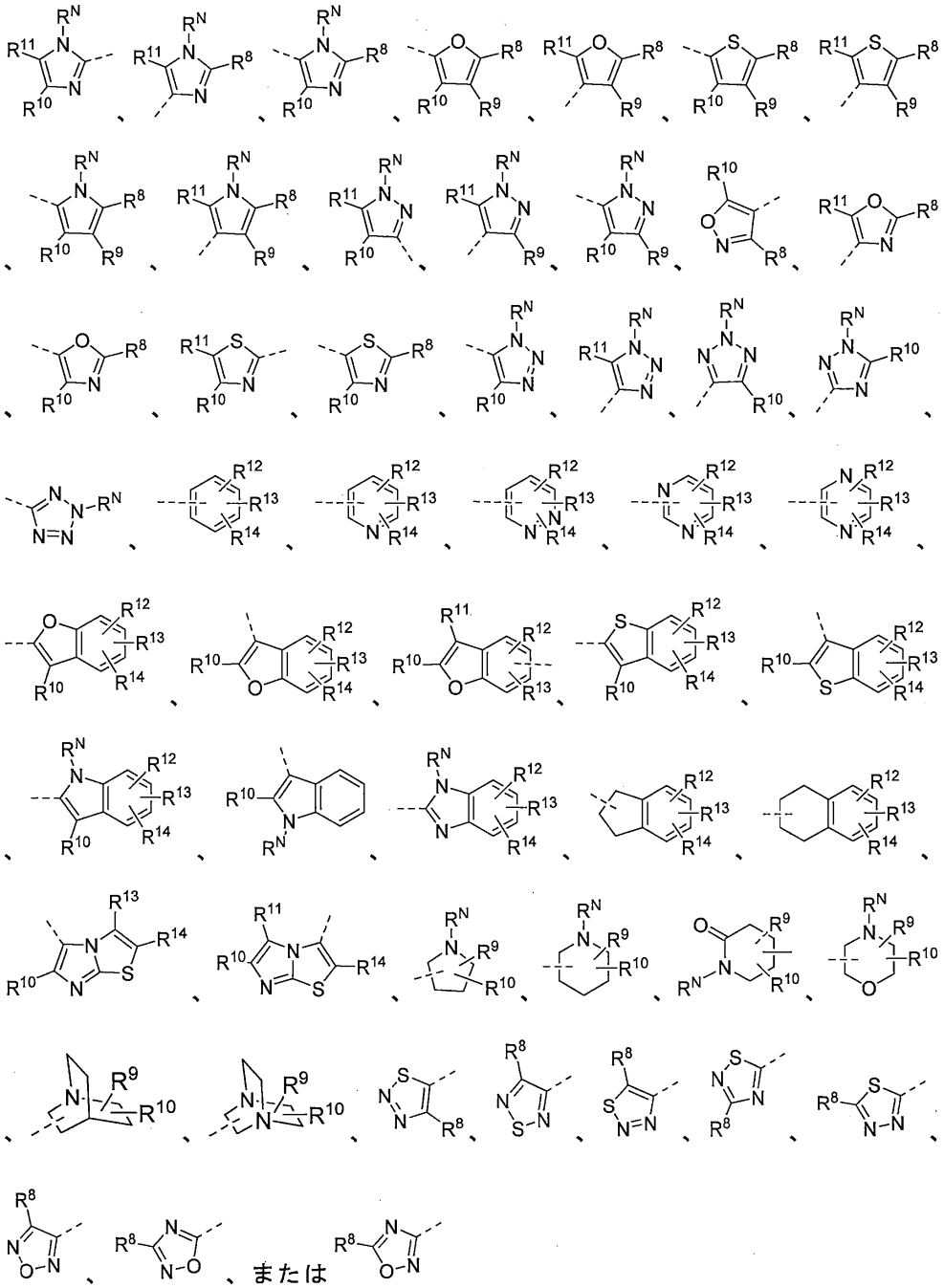
を表し；

【００９４】

Ｒ^{2}は、

【００９５】

【化２２】



を表し；

【００９６】

R^6は、$-C_2H_5$を表し；

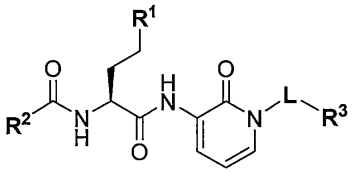
R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^N、およびR^{N1}は、式（Ｉ）において定義されるのと同じ意味を有する。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、または式（Ｉ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【００９８】

【化２３】



（Ｉ）

【００９９】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}－を表し、Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

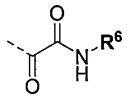
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－を表し、Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のＲ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}によって置換され；

Ｒ^{1}は、

【０１００】

【化２４】



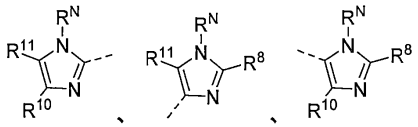
を表し；

【０１０１】

Ｒ^{2}は、

【０１０２】

【化２５】



を表し；

【０１０３】

Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$を表し；

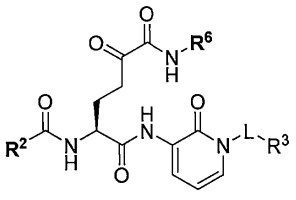
および、Ｒ^{8}、Ｒ^{１０}、Ｒ^{１１}、Ｒ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、Ｒ^{ｅ}、Ｒ^{Ｎ}、およびＲ^{Ｎ１}は、式（Ｉ）において定義されるのと同じ意味を有する。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉａ）の化合物、または式（Ｉａ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【０１０５】

【化２６】



（Ｉａ）

【０１０６】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}－を表し、Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

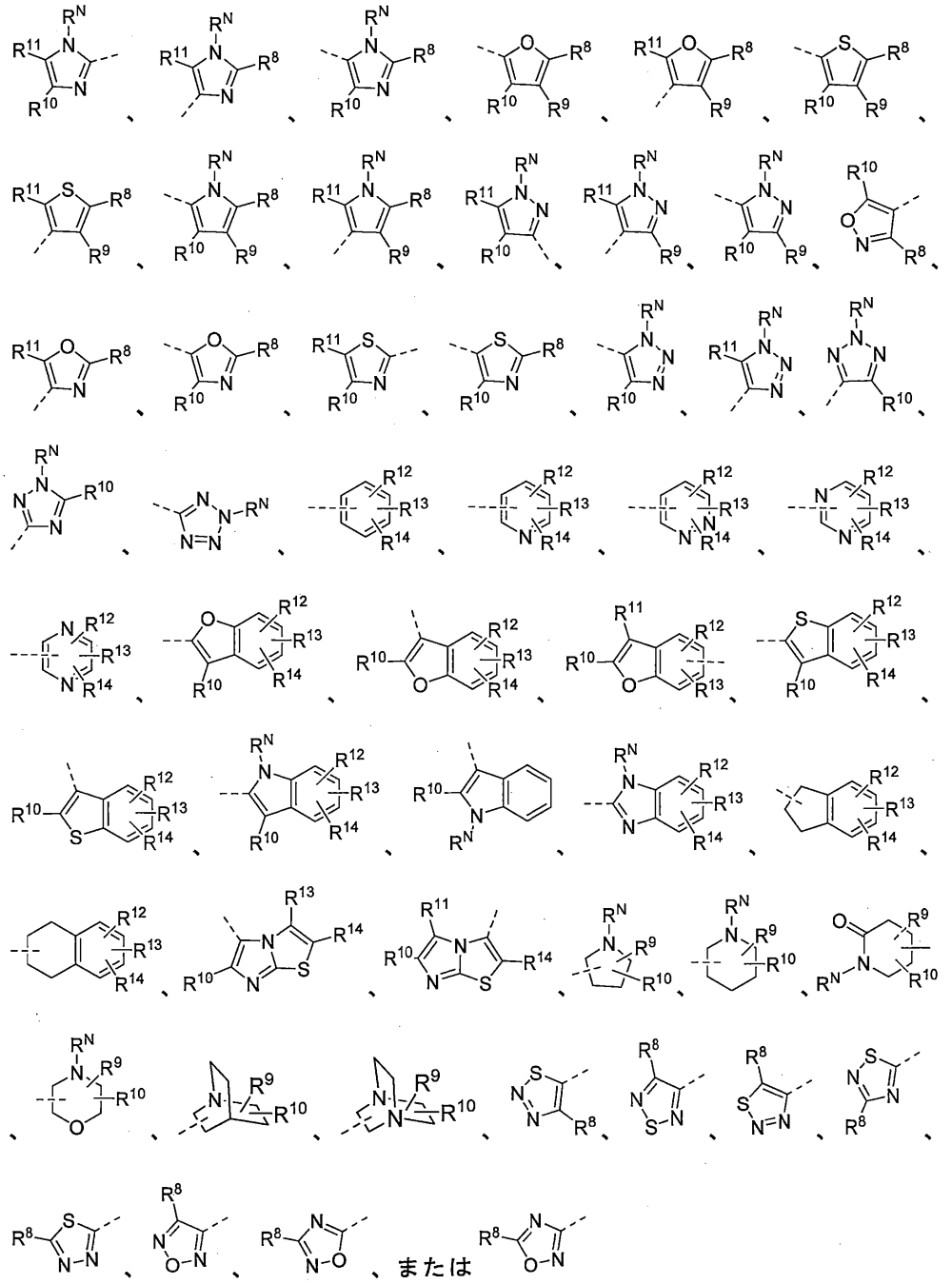
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－を表し、Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のＲ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}によって置換され；

Ｒ^{2}は、

【０１０７】

【化２７】



を表し；

【０１０８】

Ｒ^{6}は、－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$を表し；

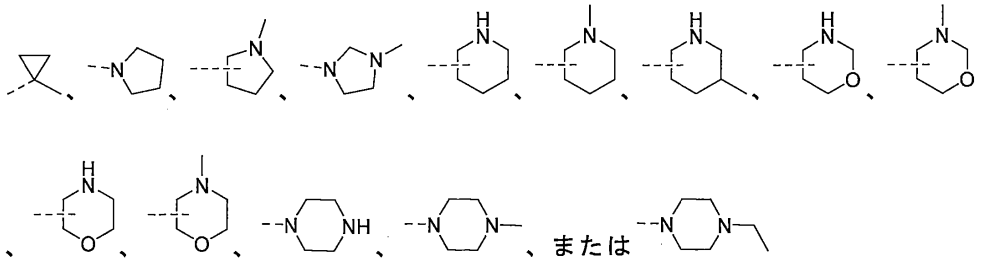
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、およびＲ^{e}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯＮＨＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＨＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣＯＣ$_{2}$Ｈ$_{5}$、－ＮＨＣＯＣＦ$_{3}$、－ＮＨＣＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ

$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、を表し；

Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、およびＲ^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【０１０９】

【化２８】



を表し；

【０１１０】

Ｒ^{N}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$

、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し；

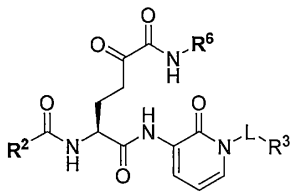
Ｒ^{Ｎ1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－Ｃ$_2$Ｈ$_5$を表す。

【０１１１】

好ましくは、本発明は、式（Ｉａ）の化合物、または式（Ｉａ）の化合物のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩に関し：

【０１１２】

【化２９】



（Ｉａ）

【０１１３】

式中、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し；

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＯ－を表し、

Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ1}－を表し、Ｒ^{3}は、１－アダマンチルを表し；または

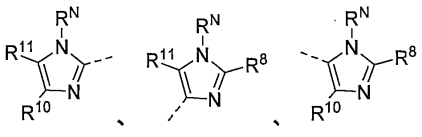
Ｌ^{2}は、－ＮＲ^{Ｎ1}ＣＨ$_2$－を表し、Ｒ^{3}は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述の１－アダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のＲ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}によって置換され；

Ｒ^{2}は、

【０１１４】

【化３０】



を表し；

【０１１５】

Ｒ^{6}は、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$を表し；

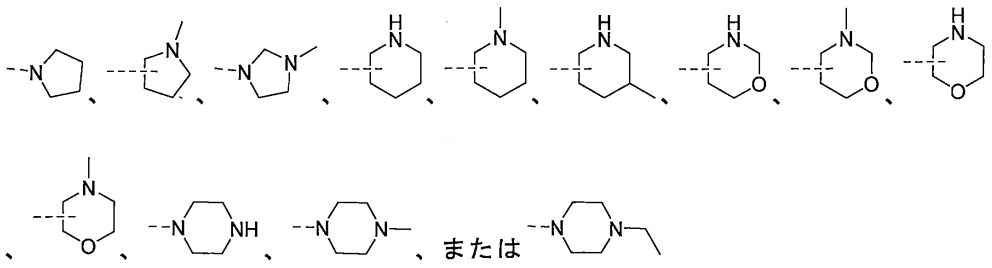
Ｒ^{ａ}、Ｒ^{ｂ}、Ｒ^{ｃ}、Ｒ^{ｄ}、およびＲ^{ｅ}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ

ＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、を表し；

Ｒ^8、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【０１１６】

【化３１】



を表し；

【０１１７】

Ｒ^{N}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ

－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2－CH_2F、－CH_2－CHF_2、－CH_2－CF_3、－CH_2－CH_2Cl、－CH_2－CH_2Br、－CH_2－CH_2I、－CH_2－CH＝CH_2、－CH_2－C≡CH、－CHO、－$COCH_3$、－COC_2H_5、－COC_3H_7、－COCH（CH_3）$_2$、－COC（CH_3）$_3$、－CO－シクロ－C_3H_5、－CO－シクロ－C_4H_7、－CO－シクロ－C_5H_9、－$COOCH_3$、－$COOC_2H_5$、－$COOC_3H_7$、－COOCH（CH_3）$_2$、－COOC（CH_3）$_3$、－$COOCH_2Ph$、－SO_2CH_3、－SO_2CF_3、－$SO_2C_2H_5$、－$SO_2C_3H_7$、－SO_2CH（CH_3）$_2$、－SO_2－シクロ－C_3H_5、または－SO_2C（CH_3）$_3$を表し；

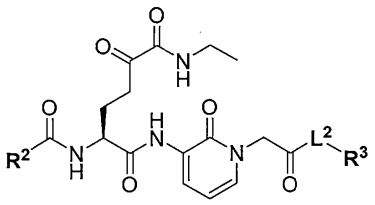
R^{N1}は、－H、－CH_3、または－C_2H_5を表す。

【０１１８】

好ましくは、本発明の化合物は、式（ＩＩ）、または式（ＩＩ）のジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、または薬学的に許容可能な塩を有し：

【０１１９】

【化３２】



（ＩＩ）

【０１２０】

式中、

L^2は、－NR^{N1}－を表し、R^3は、１－アダマンチルを表し；または

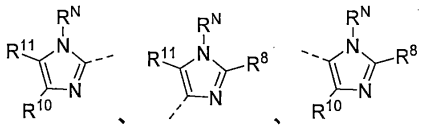
L^2は、－$NR^{N1}CH_2$－を表し、R^3は、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルを表し、

前述のアダマンチル、および２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル残基は、任意に１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合を含み、および／または任意に１つ以上のR^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eによって置換され；

R^2は、

【０１２１】

【化３３】



を表し；

【０１２２】

R^a、R^b、R^c、R^d、およびR^eは、互いに独立して、－H、－F、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CN、－OH、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－CH（CH_3）$_2$、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－$COCH_3$、－$COCH_2CH_3$、－CO_2H、－CO_2CH_3、－$CO_2C_2H_5$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－CON（CH_3）$_2$、－$CONHC_2H_5$、－CH_2CO_2H、－$CH_2CO_2CH_3$、－CH

$_2$ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、を表し；

R^Nは、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し；

R^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表し；

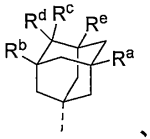
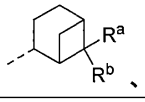
R^8、R^{10}、およびR^{11}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、または－Ｐｈを表す。

【０１２３】

用語「１－アダマンチル」および「２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル」は、それぞれ以下の構造を有し：

【０１２４】

【化３４】

１－アダマンチル	２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル
 、	 、

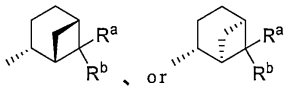
【０１２５】

R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、本明細書において定義されるのと同じ意味を有する。

好ましくは、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルは以下の構造を有し：

【０１２６】

【化３５】



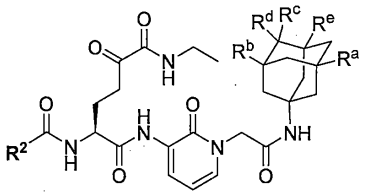
ＲａおよびＲｂは、本明細書において定義されるのと同じ意味を有する。

【０１２７】

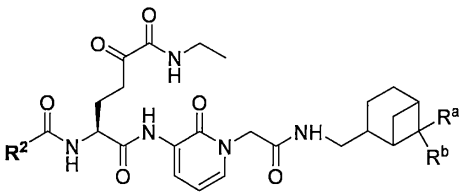
より好ましくは、化合物は、式（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－１）、（ＩＩ－ｂ１）～（ＩＩ－ｂ２）、および（ＩＩＩ－ａ）～（ＩＩＩ－１）のいずれか１つを有し：

【０１２８】

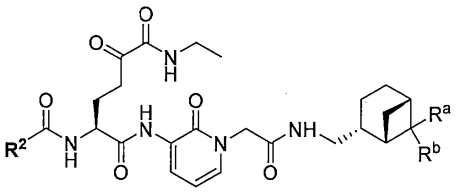
【化３６－１】



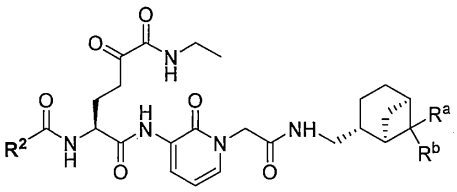
（ＩＩ－ａ）



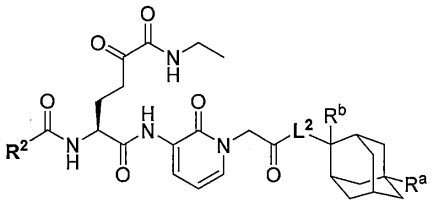
（ＩＩ－ｂ）



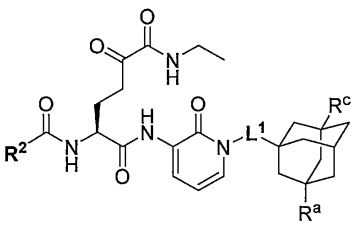
（ＩＩ－ｂ１）



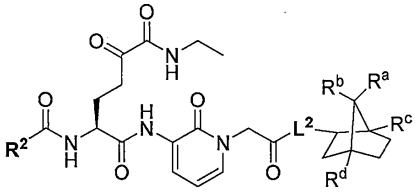
（ＩＩ－ｂ２）



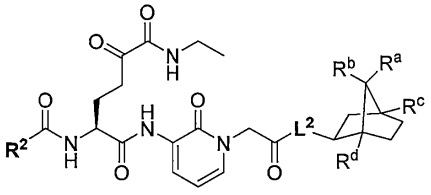
（ＩＩ－ｃ）



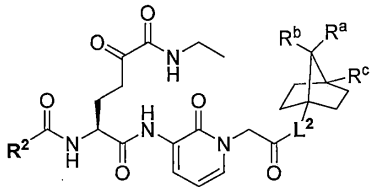
（ＩＩ－ｄ）



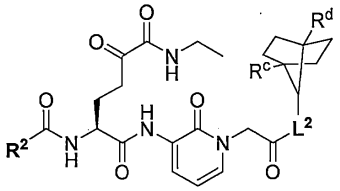
（ＩＩ－ｅ）



（ＩＩ－ｆ）



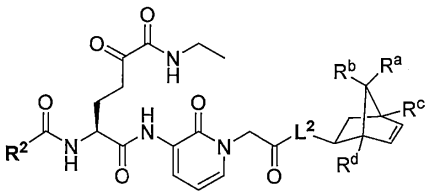
（ＩＩ－ｇ）



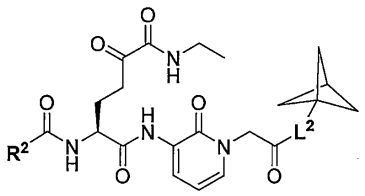
（ＩＩ－ｈ）

【０１２９】

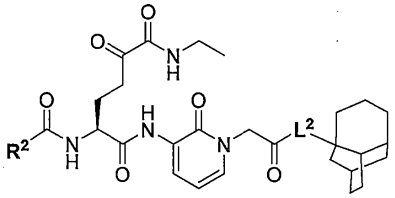
【化３６－２】



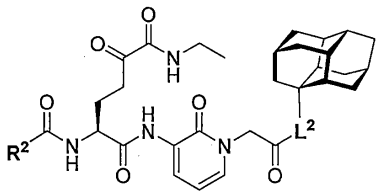
（ＩＩ－ｉ）



（ＩＩ－ｊ）



（ＩＩ－ｋ）



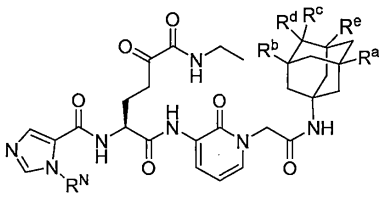
（ＩＩ－ｌ）

【０１３０】

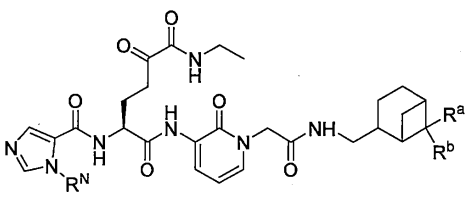
式中、L^1、L^2、R^2、R^N、R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、式（Ｉ）に、好ましくは式（Ｉａ）に、より好ましくは式（ＩＩ）において定義されるのと同じ意味を有する。

【０１３１】

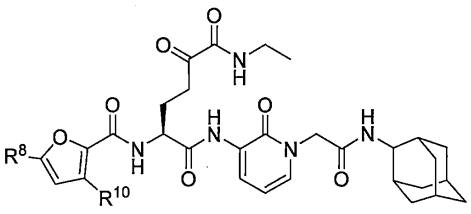
【化３７－１】



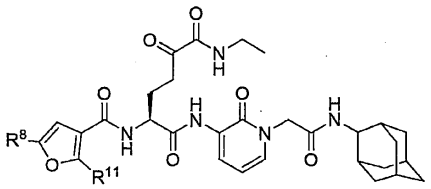
（ＩＩＩ－ａ）



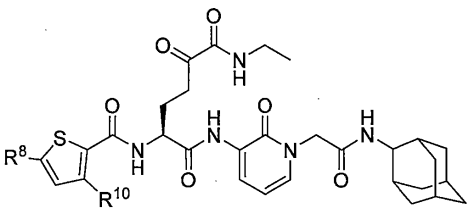
（ＩＩＩ－ｂ）



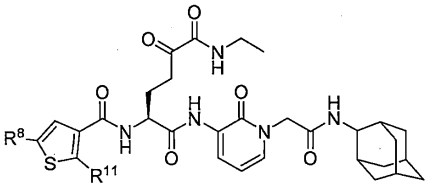
（ＩＩＩ－ｃ）



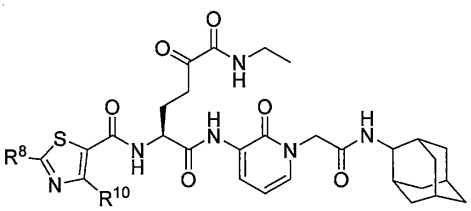
（ＩＩＩ－ｄ）



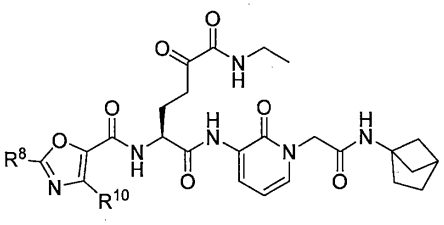
（ＩＩＩ－ｅ）



（ＩＩＩ－ｆ）



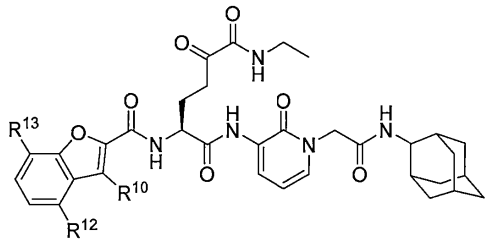
（ＩＩＩ－ｇ）



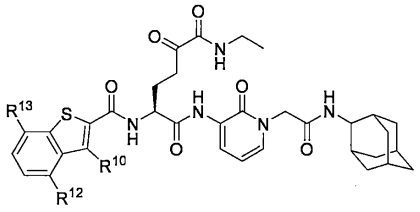
（ＩＩＩ－ｈ）

【０１３２】

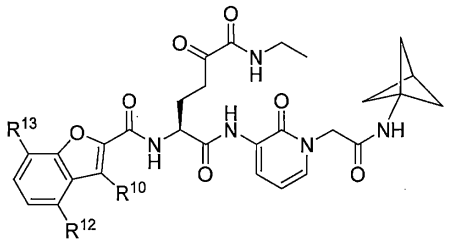
【化３７－２】



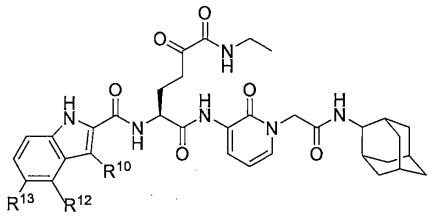
（ＩＩＩ－ｉ）



（ＩＩＩ－ｊ）



（ＩＩＩ－ｋ）



（ＩＩＩ－ｌ）

【０１３３】

式中、L^1、L^2、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{11}、R^N、R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、式（Ｉ）に、好ましくは式（Ｉａ）において定義されるのと同じ意味を有する。

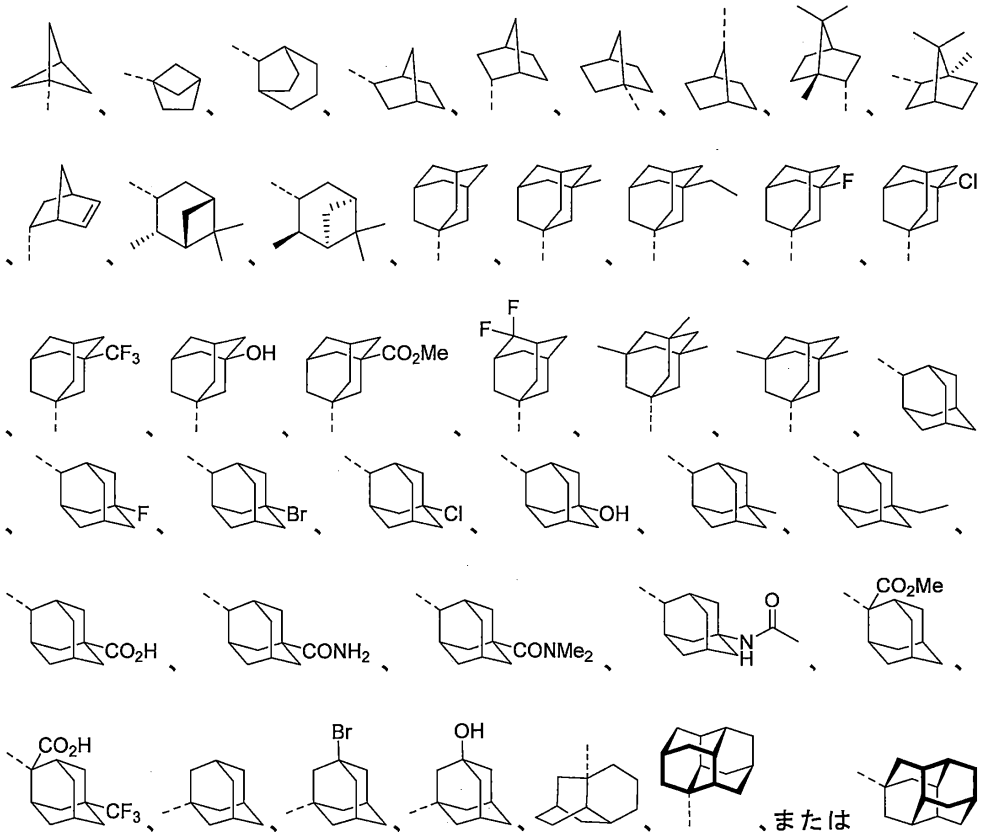
【０１３４】

好ましい実施形態において、本発明は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、および（ＩＩ）の化合物を指し、式中、

R^3は

【０１３５】

【化３８】



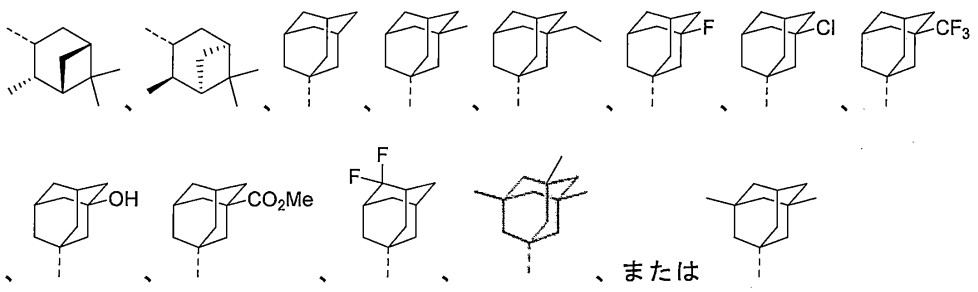
を表し；

【０１３６】

更に好ましくは、Ｒ^{3}は

【０１３７】

【化３９】



を表し；

【０１３８】

より好ましくは、Ｒ^{3}は

【０１３９】

【化４０】



を表す。

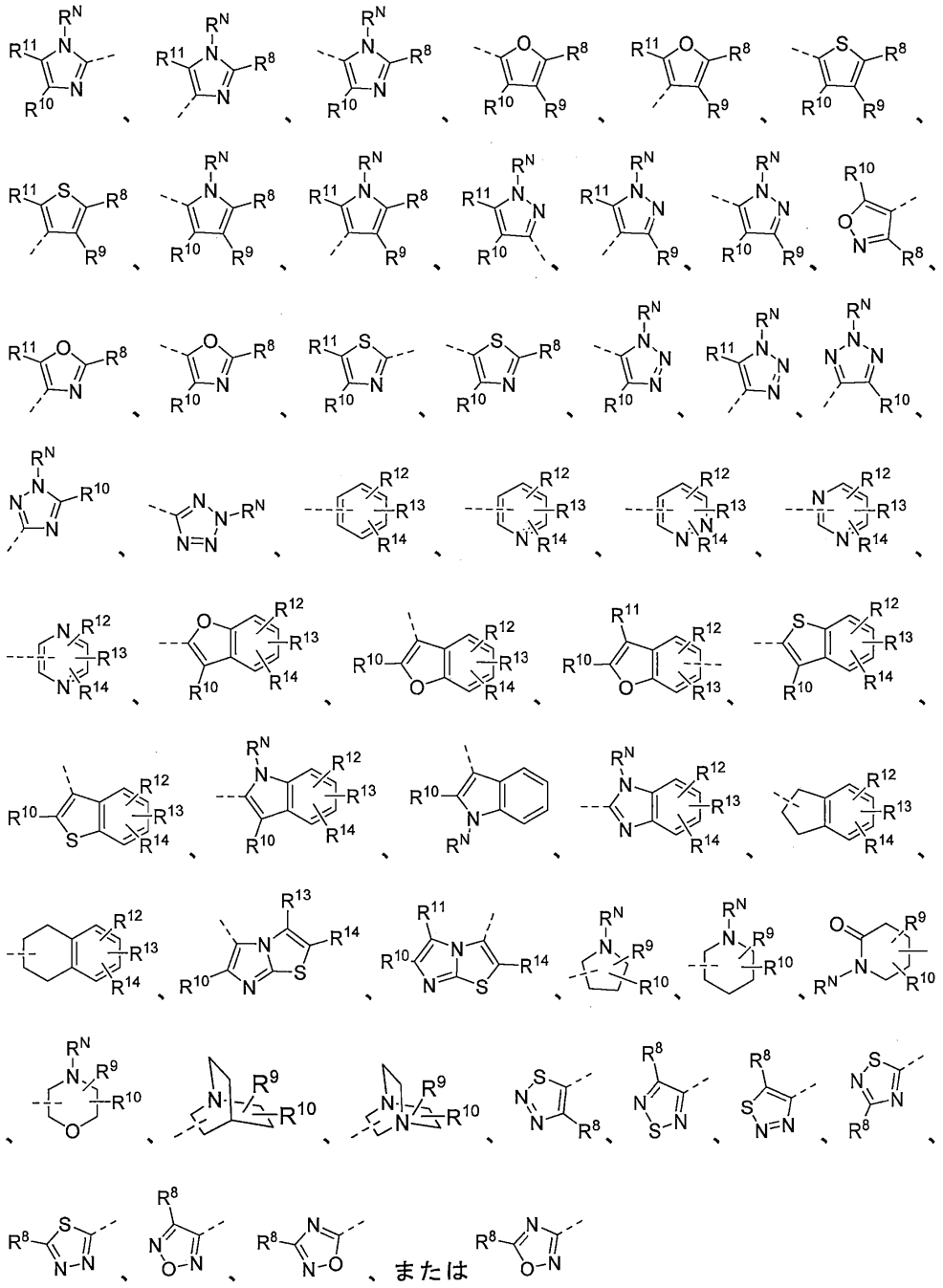
【０１４０】

好ましい実施形態において、本発明は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、および（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－Ｉ）、（ＩＩ－ｂ１）～（ＩＩ－ｂ２）のいずれか１つの化合物を指し、式中、

R^2は

【０１４１】

【化４１】



を表し；

【０１４２】

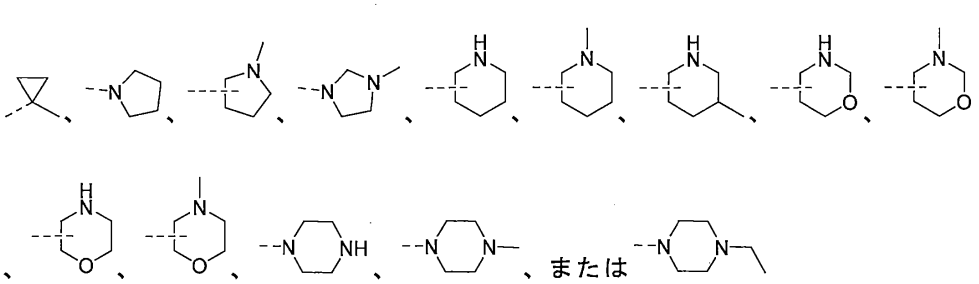
式中、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、およびR^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－CH_3、－C_2H_5、－C_3H_7、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－C_4H_9、－CH_2－ＣＨ（CH_3）$_2$、－ＣＨ（CH_3）－C_2H_5、－Ｃ（CH_3）$_3$、－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2－CH_2F、－CH_2－CHF_2、－CH_2－CF_3、－CH_2－CH_2Cl、－CH_2－CH_2Br、－CH_2－CH_2I、－CH_2OH、－OCH_3、－OC_2H_5、－OC_3H_7、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$、－ＯＣ（CH_3）$_3$、－OC_4H_9、－ＯＣＨ

Ｆ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

【０１４３】

【化４２】



を表し；

【０１４４】

好ましくは、Ｒ^8、Ｒ^9、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、およびＲ^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－Ｃ

Ｈ（ＣＨ３）２、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ３）３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＣ２Ｈ５、－ＮＨＣ３Ｈ７、－ＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣ（ＣＨ３）３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（Ｃ２Ｈ５）２、－Ｎ（Ｃ３Ｈ７）２、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＮＨＣＯＣＨ３、－ＮＨＣＯＣＦ３、－ＮＨＣＯＣ２Ｈ５、－ＮＨＣＯＣ３Ｈ７、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮＨ２、－ＣＯＮＨＣＨ３、－ＣＯＮＨＣ２Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ３Ｈ７、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮ（Ｃ２Ｈ５）２、－ＣＯＮ（Ｃ３Ｈ７）２、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨＣＨ３、－ＳＯ２ＮＨＣ２Ｈ５、－ＳＯ２ＮＨＣ３Ｈ７、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ２－Ｐｈ、または

【０１４５】

【化４３】



を表し；

【０１４６】

より好ましくは、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、およびＲ１４は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＣＨ３、－Ｃ２Ｈ５、－Ｃ３Ｈ７、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ（ＣＨ３）３、－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、－ＯＣＨ３、－ＯＣＦ３、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ３、－ＮＨ２、－Ｎ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨ２、－Ｐｈ、または

【０１４７】

【化４４】



を表し；

【０１４８】

Ｒ Ｎは、－Ｈ、－ＣＨ３、－Ｃ２Ｈ５、－Ｃ３Ｈ７、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ４Ｈ９、－ＣＨ２－ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｃ２Ｈ５、－Ｃ（ＣＨ３）３、－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨ２Ｂｒ、－ＣＨ２Ｉ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨ２－ＣＨＦ２、－ＣＨ２－ＣＦ３、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｂｒ、－ＣＨ２－ＣＨ２Ｉ、－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ２、－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ３、－ＣＯＣ２Ｈ５、－ＣＯＣ３Ｈ７、－ＣＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＯ－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－ＣＯ－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＯＯＣＨ３、－ＣＯＯＣ２Ｈ５、－ＣＯＯＣ３Ｈ７、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＯＣＨ２Ｐｈ、－ＳＯ２ＣＨ３、－ＳＯ２ＣＦ３、－ＳＯ２Ｃ２Ｈ５、－ＳＯ２Ｃ３Ｈ７、－ＳＯ２ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２－シクロ－Ｃ３Ｈ５、または－ＳＯ２Ｃ（ＣＨ３）３を表し；

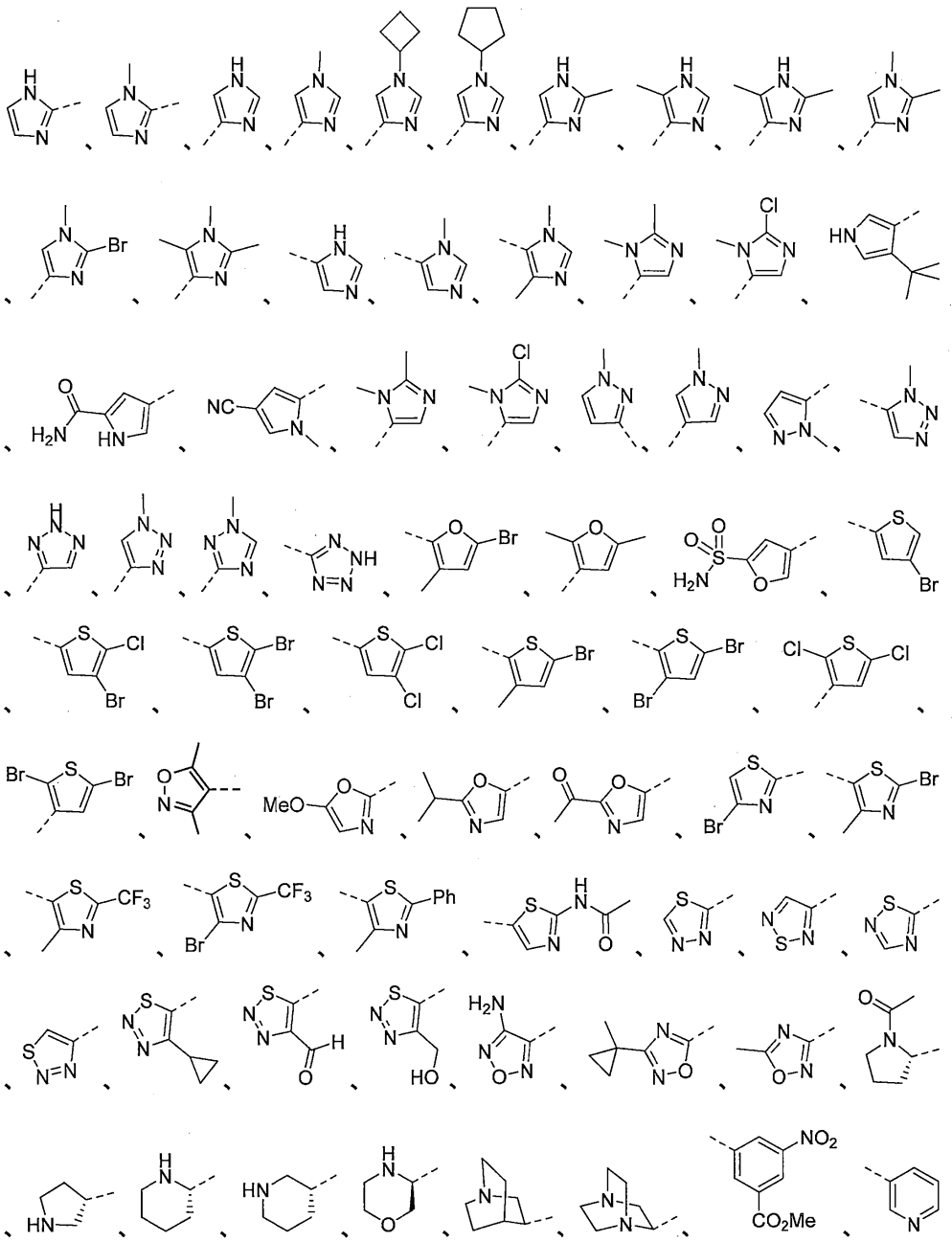
好ましくは、Ｒ Ｎは、－Ｈ、－ＣＨ３、－Ｃ２Ｈ５、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－シクロ－Ｃ５Ｈ９、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－ＣＨ２－シクロ－Ｃ５Ｈ９、または－ＣＯＣＨ３、を表し、より好ましくは、Ｒ Ｎは、－Ｈ、－ＣＨ３、－Ｃ２Ｈ５、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－シクロ－Ｃ４Ｈ７、－シクロ－Ｃ５Ｈ９、または－ＣＯＣＨ３、を表す。

【０１４９】

好ましい実施形態において、本発明は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、および（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－Ｉ）、（ＩＩ－ｂ１）～（ＩＩ－ｂ２）のいずれか１つの化合物を指し、Ｒ^{2}は

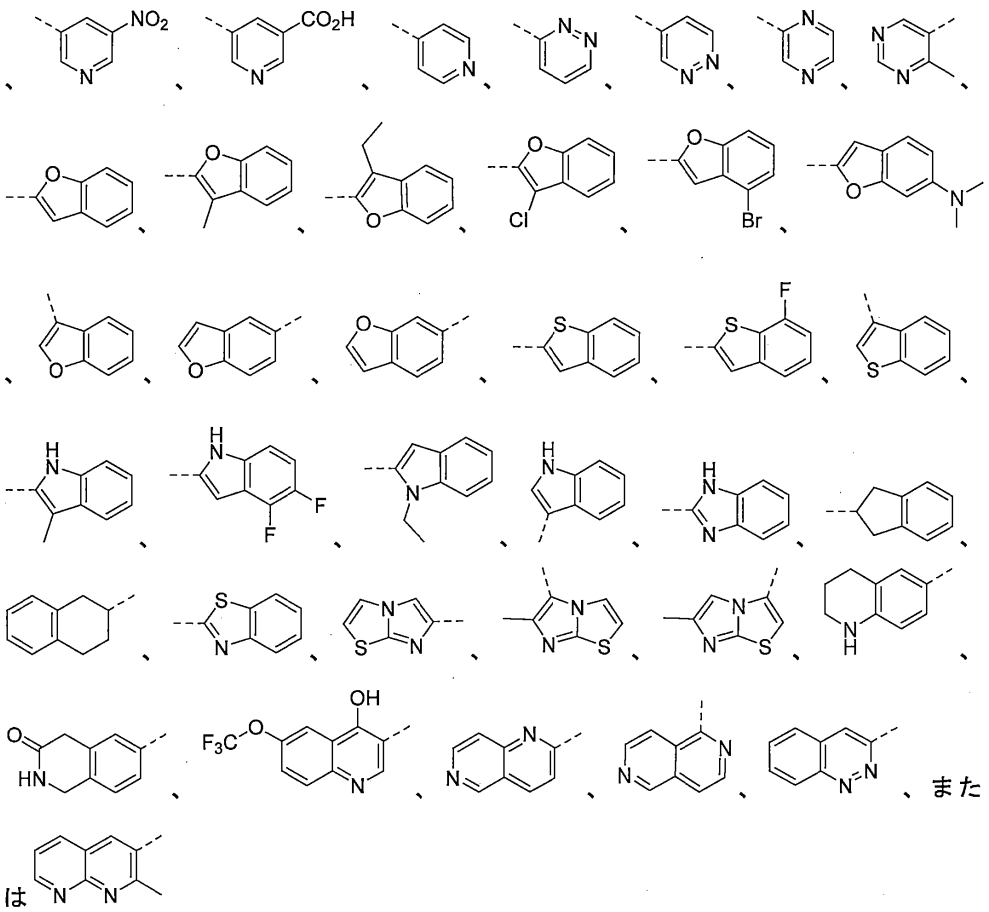
【０１５０】

【化４５－１】



【０１５１】

【化４５－２】



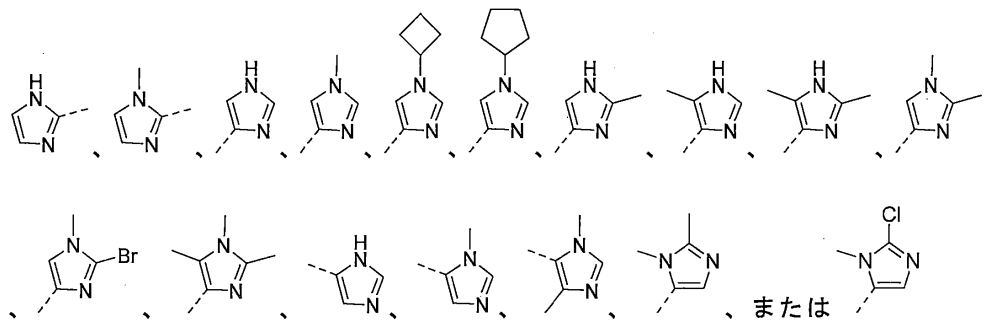
を表し；

【０１５２】

更に好ましくは、Ｒ^{2}は

【０１５３】

【化４６】



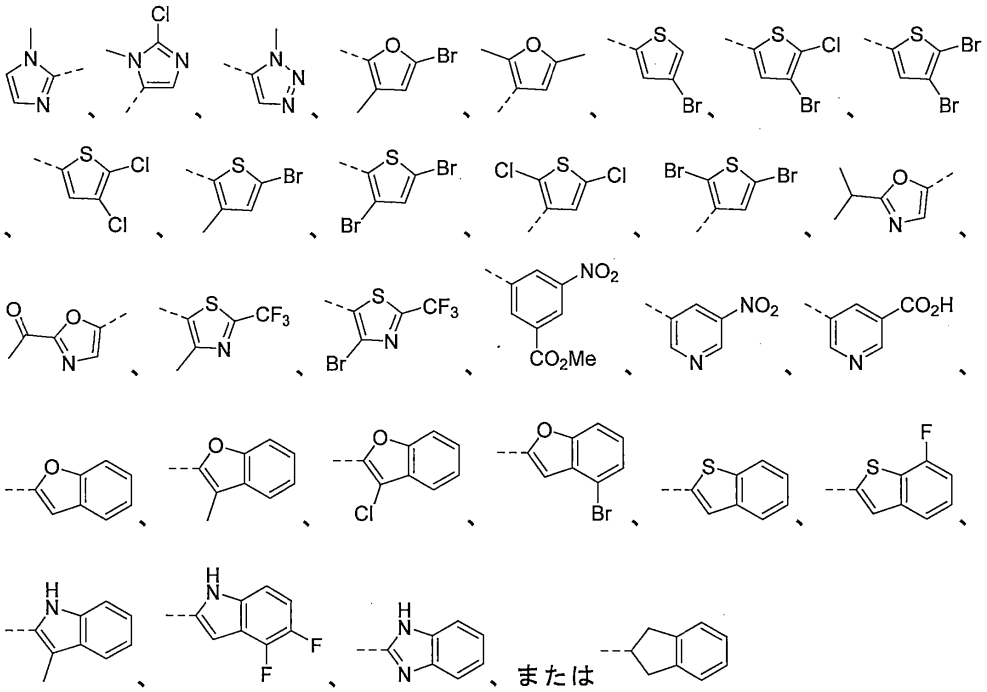
を表す。

【０１５４】

更により好ましくは、Ｒ^{2}は

【０１５５】

【化４７】



を表す。

【０１５６】

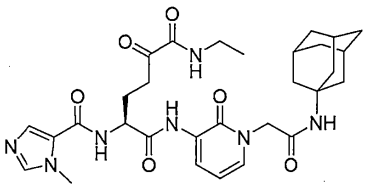
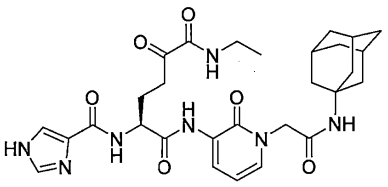
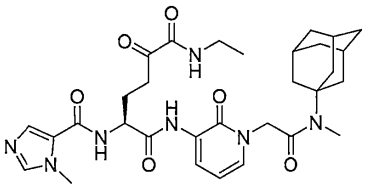
好ましい実施形態において、本発明は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、および（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－Ｉ）、（ＩＩ－ｂ１）～（ＩＩ－ｂ２）のいずれか１つの化合物を指し、式中、

Ｌは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－を表し、

最も好ましくは、以下の式（Ｉ）の化合物である：

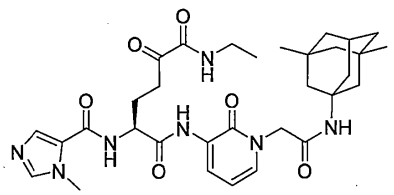
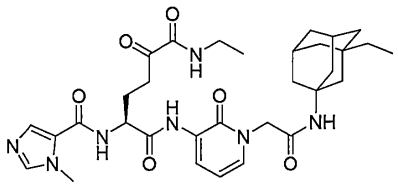
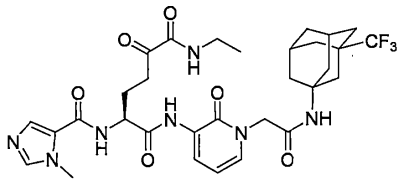
【０１５７】

【化４８－１】

Ｃｐｄ	構造	名前
Ｉ－１ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

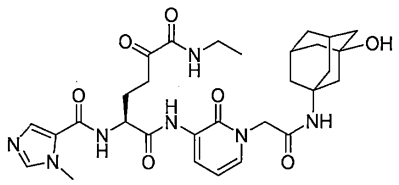
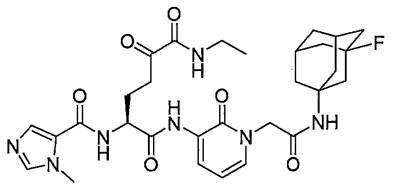
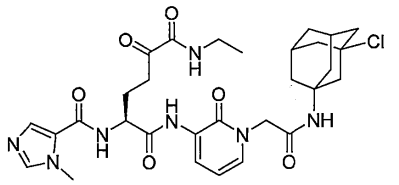
【０１５８】

【化４８－２】

Ｉ－４		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－６		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－トリフルオロメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

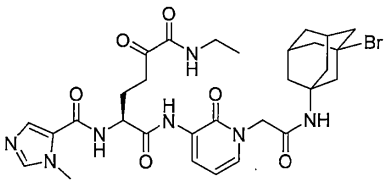
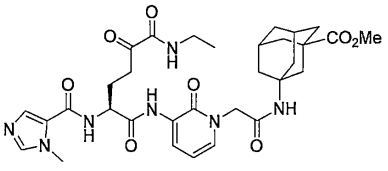
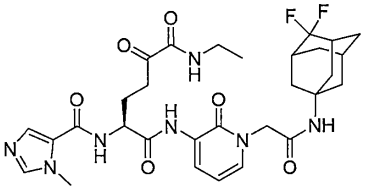
【０１５９】

【化４８－３】

Ｉ－７ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－ヒドロキシアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－フルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９ ：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－クロロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

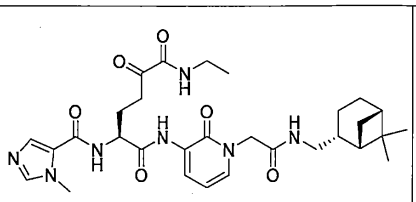
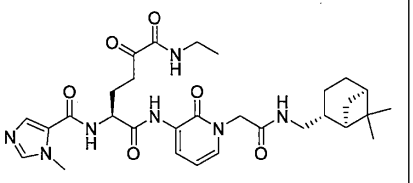
【０１６０】

【化４８－４】

Ｉ－１０：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－ブロモアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１１：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－３－カルボキシレート－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１２：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４，４－ジフルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

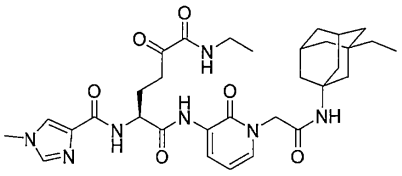
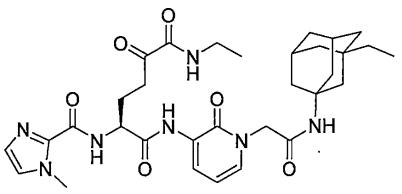
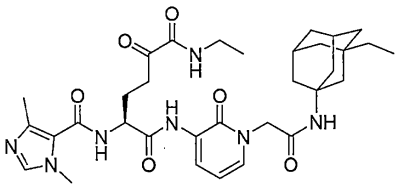
【０１６１】

【化４８－５】

Ｉ－１３：		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ，５Ｓ）－６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１４：		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

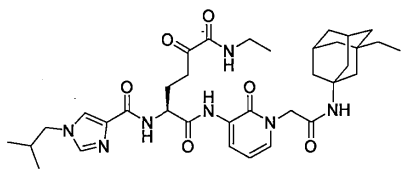
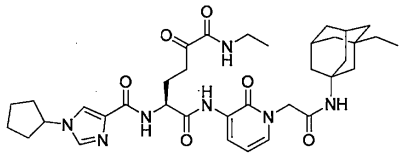
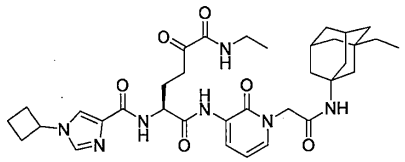
【０１６２】

【化４８－６】

Ｉ－１５：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１６：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１７：		（Ｓ）－２－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

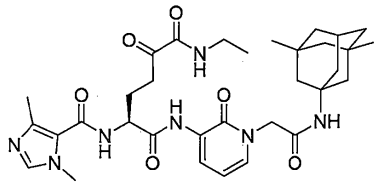
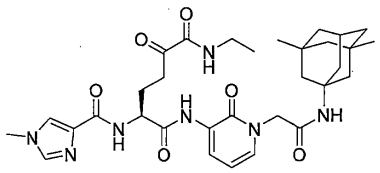
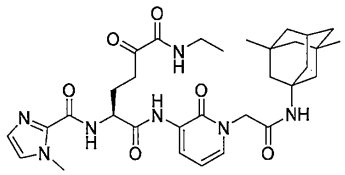
【０１６３】

【化４８－７】

Ｉ－１８：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１９：		（Ｓ）－２－（１－シクロペンチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２０：		（Ｓ）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

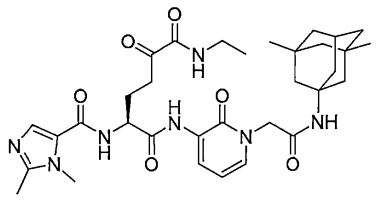
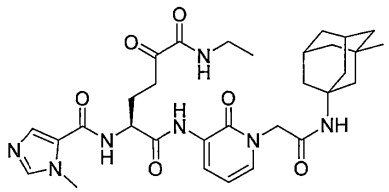
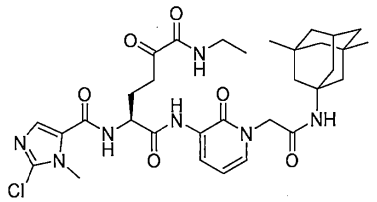
【０１６４】

【化４８－８】

Ｉ－２１：		（Ｓ）－２－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２２：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２３：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

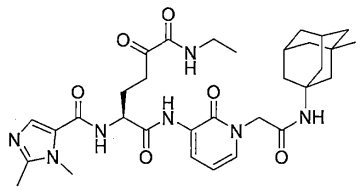
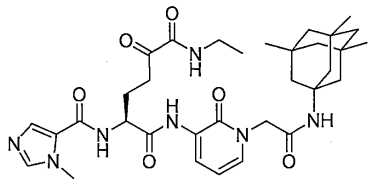
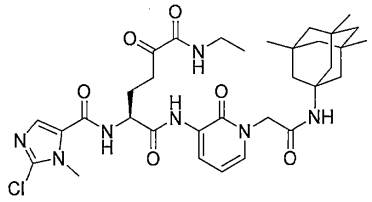
【０１６５】

【化４８－９】

Ｉ－２４：		（Ｓ）－２－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２５：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２６：		（Ｓ）－２－（２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

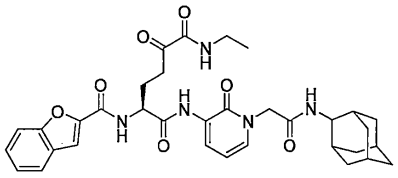
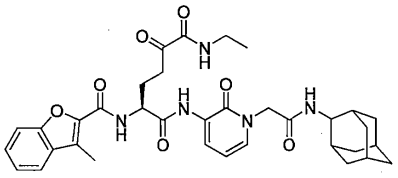
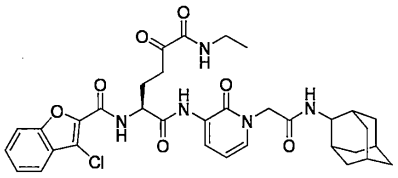
【０１６６】

【化４８－１０】

Ｉ－２７：		（Ｓ）－２－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２８：		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－２９：		（Ｓ）－２－（２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

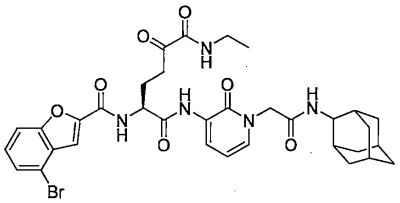
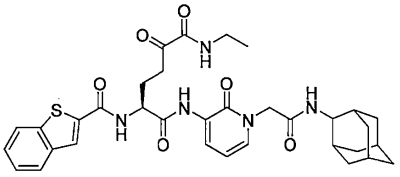
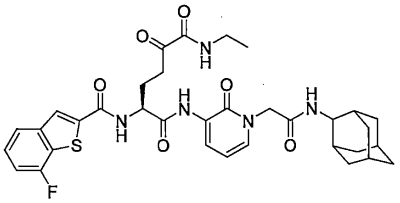
【０１６７】

【化４８－１１】

Ｉ－３０		（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３１		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチルベンゾフラン－２）－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３２		（Ｓ）－２－（３－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

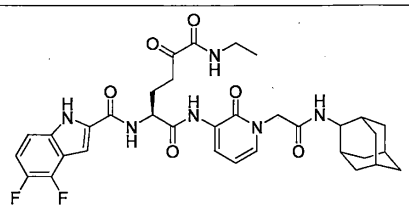
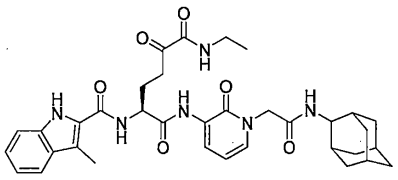
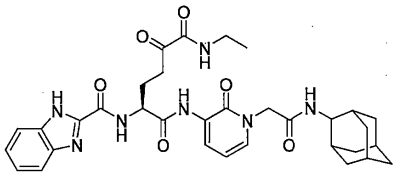
【０１６８】

【化４８－１２】

Ｉ－３３		（Ｓ）－２－（４－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３４		（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド

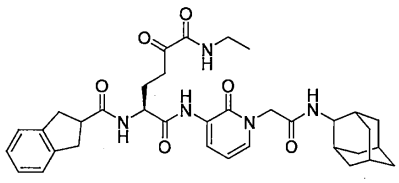
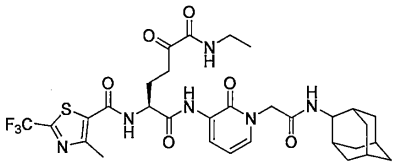
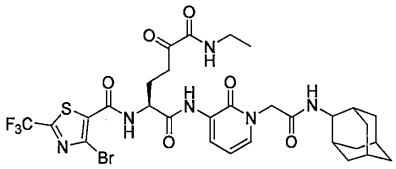
【０１６９】

【化４８－１３】

Ｉ－３６		（Ｓ）－２－（４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３７		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－３８		（Ｓ）－２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

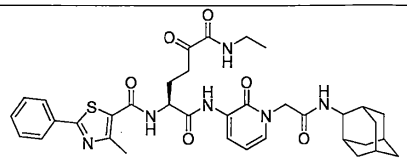
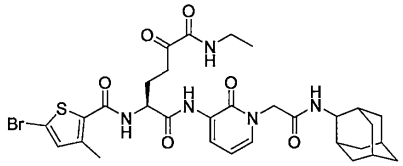
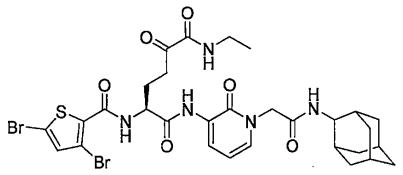
【０１７０】

【化４８－１４】

Ｉ－３９		（Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４０		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４１		（Ｓ）－２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

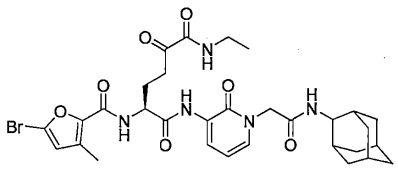
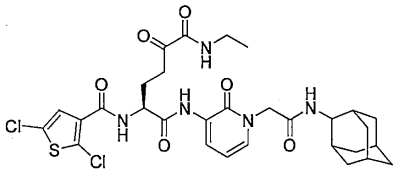
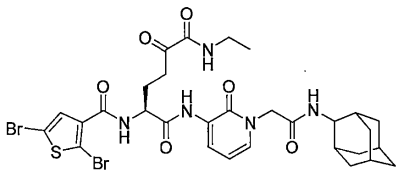
【０１７１】

【化４８－１５】

Ｉ－４２		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４３		（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４４		（Ｓ）－２－（３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

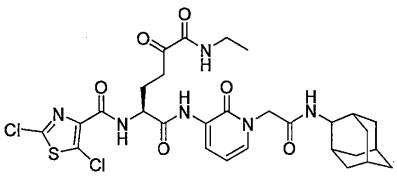
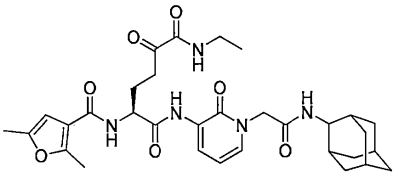
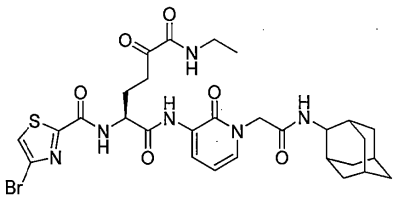
【０１７２】

【化４８－１６】

Ｉ－４５		（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４６		（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４７		（Ｓ）－２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

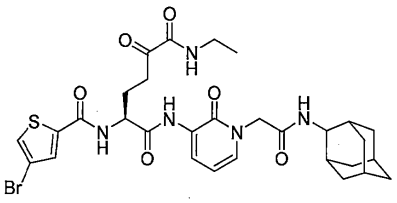
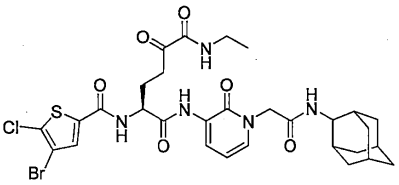
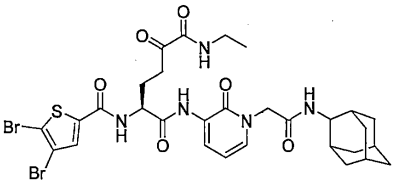
【０１７３】

【化４８－１７】

Ｉ－４８		（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－４９		（Ｓ）－２－（２，５－ジメチルフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
Ｉ－５０		（Ｓ）－２－（４－ブロモチアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

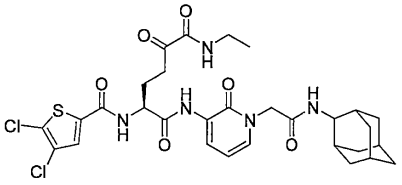
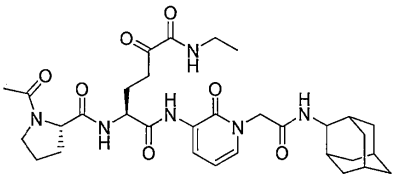
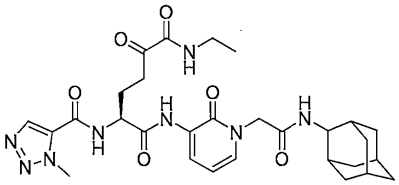
【０１７４】

【化４８－１８】

Ｉ－５１		（Ｓ）－２－（４－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－５２		（Ｓ）－２－（４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－５３		（Ｓ）－２－（４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

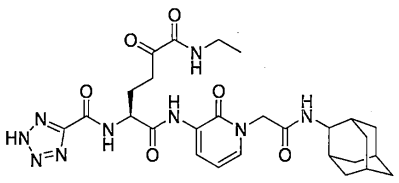
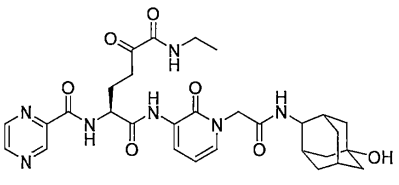
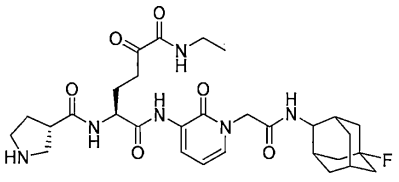
【０１７５】

【化４８－１９】

Ｉ－５４		（Ｓ）－２－（４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－５５		（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－５６		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

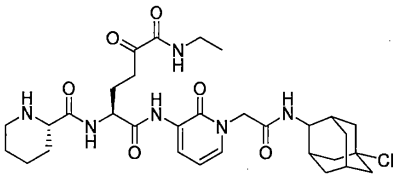
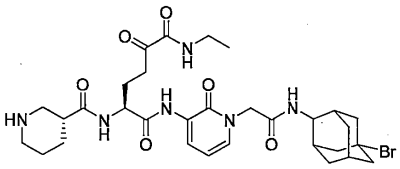
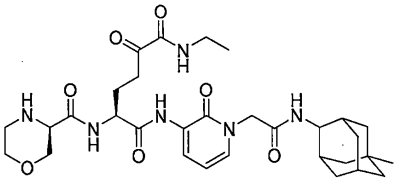
【０１７６】

【化４８－２０】

Ｉ－５７		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－５８		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ヒドロキシアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（ピラジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－５９		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－フルオロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

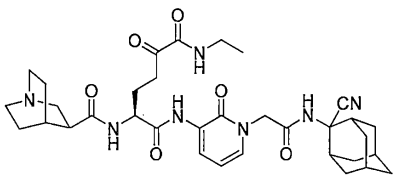
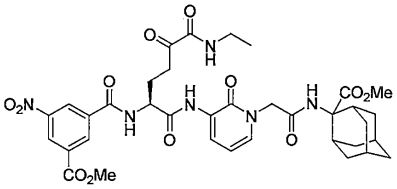
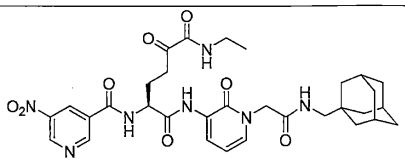
【０１７７】

【化４８－２１】

Ｉ－６０		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－クロロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－６１		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ブロモアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－６２		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－メチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－モルホリン－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

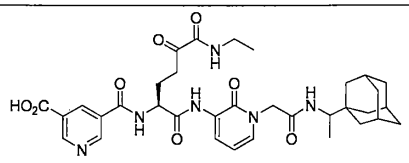
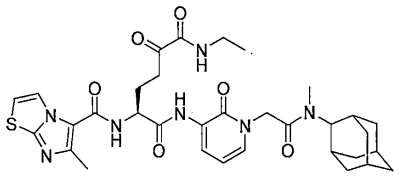
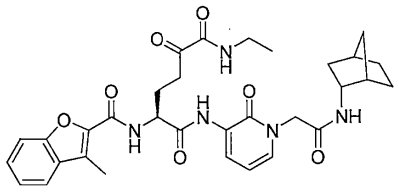
【０１７８】

【化４８－２２】

Ｉ－６３		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボニトリルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（３Ｓ，４Ｒ）－キヌクリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－６４		（Ｓ）－メチル３－（６－（エチルアミノ）－１－（１－（２－（メチル２－アミノアダマンタン－２－カルボキシレート）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イルカルバモイル）－５－ニトロベンゾエート
Ｉ－６５		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－ニトロニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド

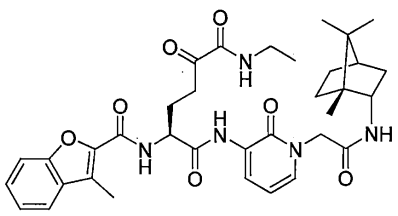
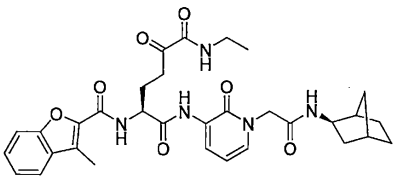
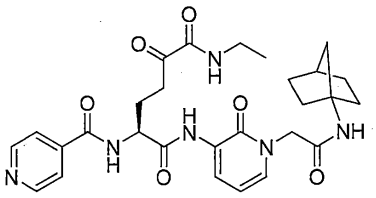
【０１７９】

【化４８－２３】

Ｉ－６６		５－（（２Ｓ）－１－（１－（２－１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸
Ｉ－６７		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－６８		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

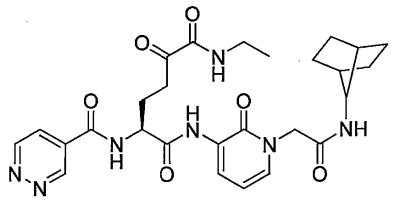
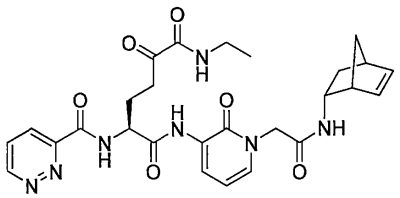
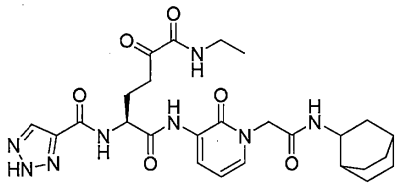
【０１８０】

【化４８－２４】

Ｉ－６９		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド
Ｉ－７０		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－７１		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１ｓ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イソニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド

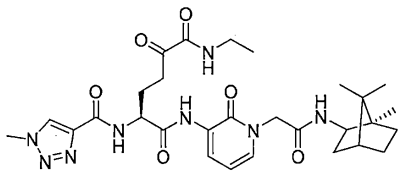
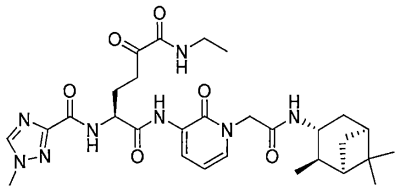
【０１８１】

【化４８－２５】

Ｉ－７２		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－７３		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－７４		（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

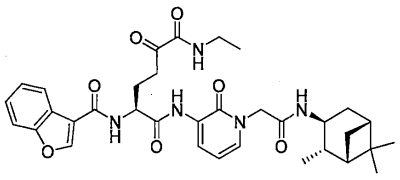
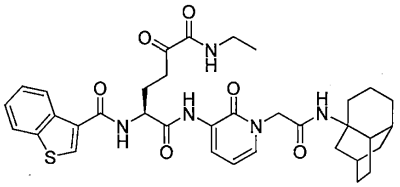
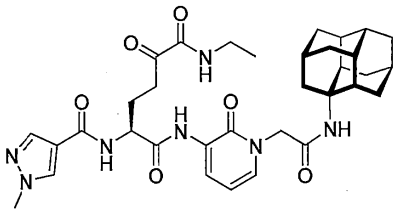
【０１８２】

【化４８－２６】

Ｉ－７５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド
Ｉ－７６		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド

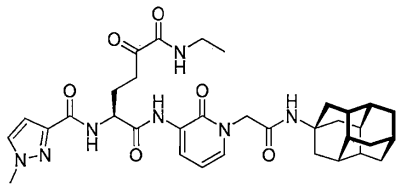
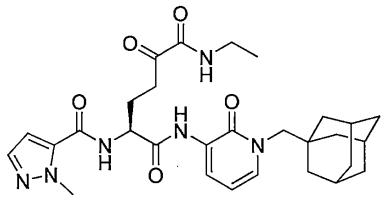
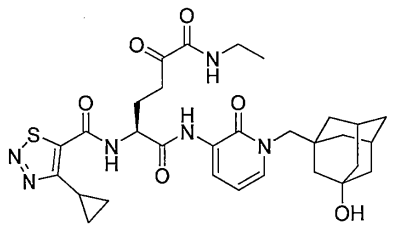
【０１８３】

【化４８－２７】

Ｉ－７７		（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－Ｎ１－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド
Ｉ－７８		（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－ホモイソツイスタン（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔａｎｅ）－３－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－７９		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

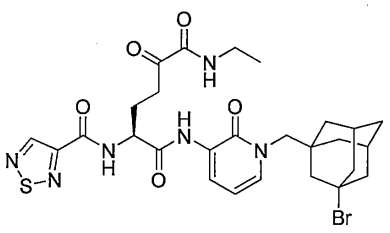
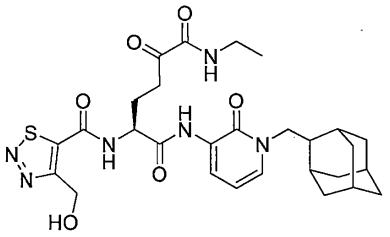
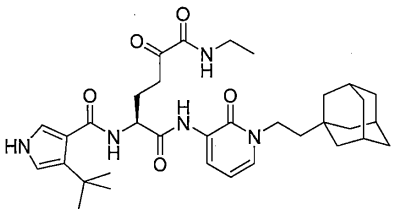
【０１８４】

【化４８－２８】

Ｉ－８０		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－４－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８１		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８２		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ヒドロキシ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（４－シクロプロピル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

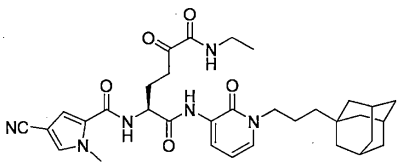
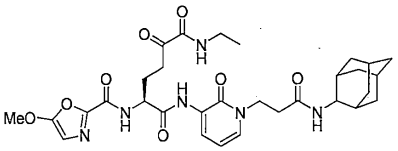
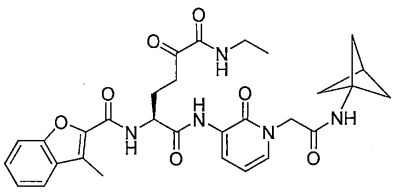
【０１８５】

【化４８－２９】

Ｉ－８３		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ブロモ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，５－チアジアゾール－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－８４		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８５		（Ｓ）－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）エチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

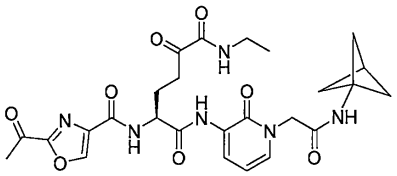
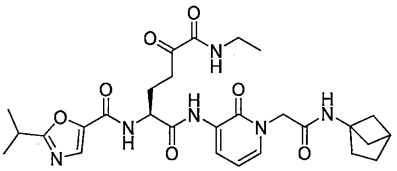
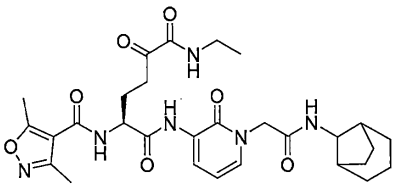
【０１８６】

【化４８－３０】

Ｉ－８６		（Ｓ）－２－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルアミノ）プロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８７		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（３－（２－アダマンチルアミノ）－３－オキソプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メトキシオキサゾール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－８８		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

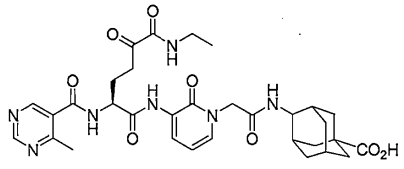
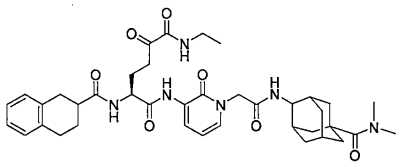
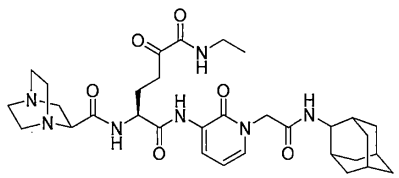
【０１８７】

【化４８－３１】

Ｉ－８９		（Ｓ）－２－（２－アセチルオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９０		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９１		（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

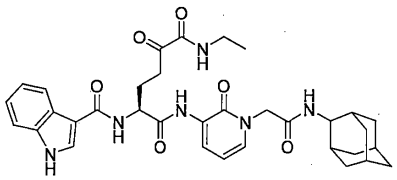
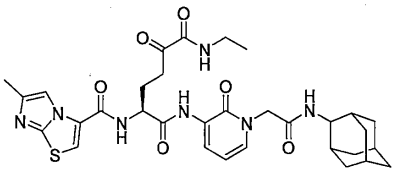
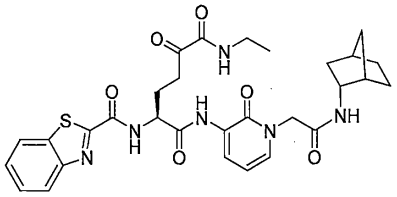
【０１８８】

【化４８－３２】

Ｉ－９２		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－カルボキシ－２－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９３		（５Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－９４		（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

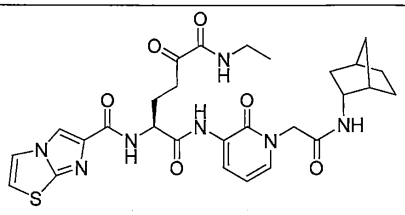
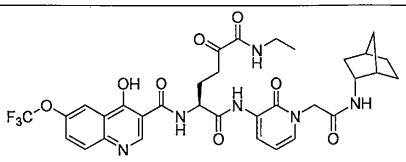
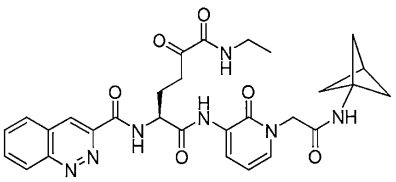
【０１８９】

【化４８－３３】

Ｉ－９５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９６		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９７		（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

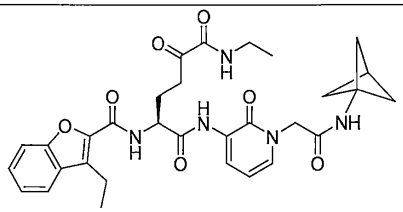
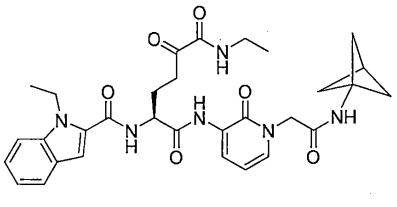
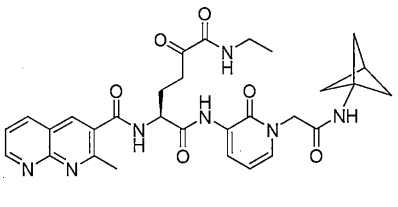
【０１９０】

【化４８－３４】

Ｉ－９８		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－９９		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１００		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（シンノリン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

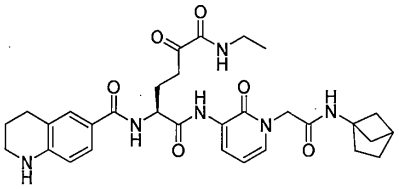
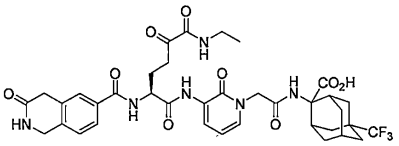
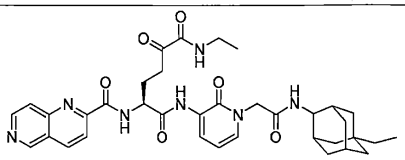
【０１９１】

【化４８－３５】

Ｉ－１０１		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－エチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１０２		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１０３		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

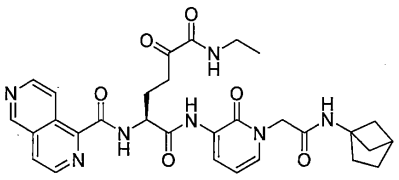
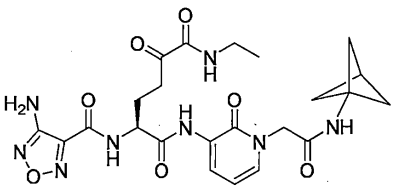
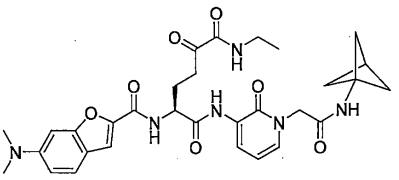
【０１９２】

【化４８－３６】

Ｉ－１０４		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－１０５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボキシ－２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）アダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－１０６		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－エチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１，６－ナフチリジン－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

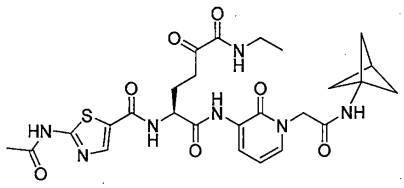
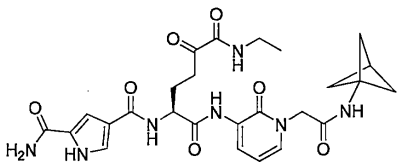
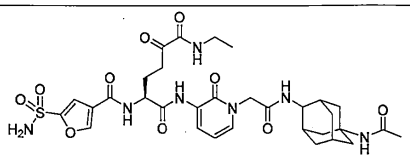
【０１９３】

【化４８－３７】

Ｉ－１０７		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２，６－ナフチリジン－１－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１０８		（Ｓ）－２－（４－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１０９		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

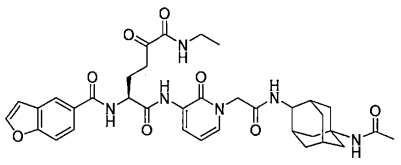
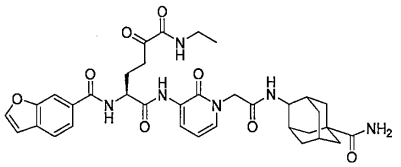
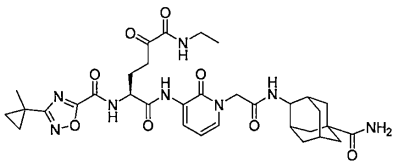
【０１９４】

【化４８－３８】

Ｉ－１１０		（Ｓ）－２－（２－アセトアミドチアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１１１		（Ｓ）－Ｎ４－（１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－２，４－ジカルボキサミド
Ｉ－１１２		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（５－スルファモイルフラン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

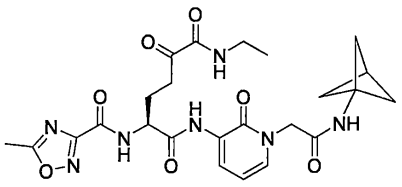
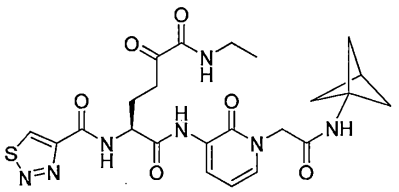
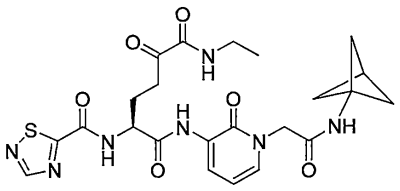
【０１９５】

【化４８－３９】

Ｉ－１１３		（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１１４		（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－６－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１１５		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソキサンジアミド

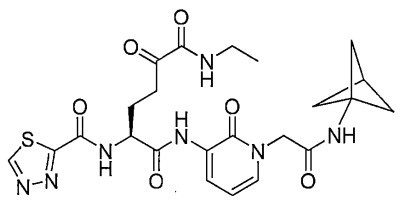
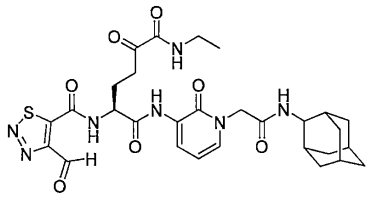
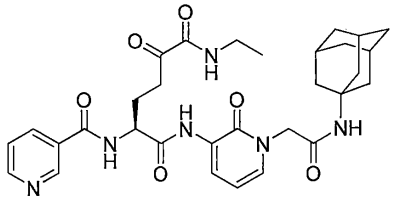
【０１９６】

【化４８－４０】

Ｉ－１１６		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１１７		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３－チアジアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－１１８		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，４－チアジアゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

【０１９７】

【化４８－４１】

Ｉ－１１９		（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
Ｉ－１２０		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（４－ホルミル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
Ｉ－１２１		（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（ニコチンアミド）－２－オキソヘキサンジアミド

。

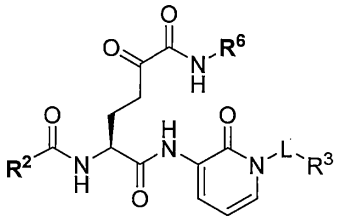
【０１９８】

本発明の化合物の調製方法

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、特に式（Ｉａ）の任意の化合物の合成方法に関し：

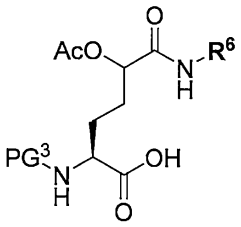
【０１９９】

【化４９】



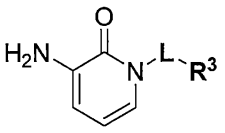
（Ｉａ）

【０２００】
スキーム１に示されるように、
式（Ｉａ）の化合物の調製方法は以下を含む：
ステップ１Ａ：化合物４ａを提供すること
【０２０１】
【化５０】



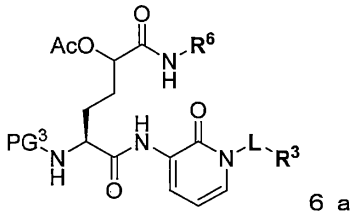
４ａ

;
【０２０２】
ステップ２Ａ：化合物４ａと化合物５とのカップリング反応を行い
【０２０３】
【化５１】



５

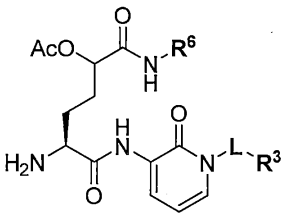
化合物６ａを得ること
【０２０４】
【化５２】



６ａ

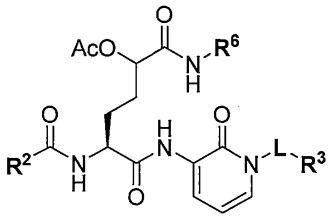
;
【０２０５】
ステップ３Ａ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護し、化合物７ａを得ること

【０２０６】
【化５３】



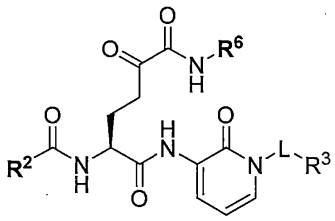
７ａ

;
【０２０７】
ステップ４Ａ：化合物７ａとカルボン酸（R^2-CO_2H　８）とのカップリング反応を行い、化合物９ａを得ること
【０２０８】
【化５４】



９ａ

;
【０２０９】
ステップ５Ａ：化合物９ａの酸化反応を行い、式（Ｉａ）の化合物を生成すること
【０２１０】
【化５５】

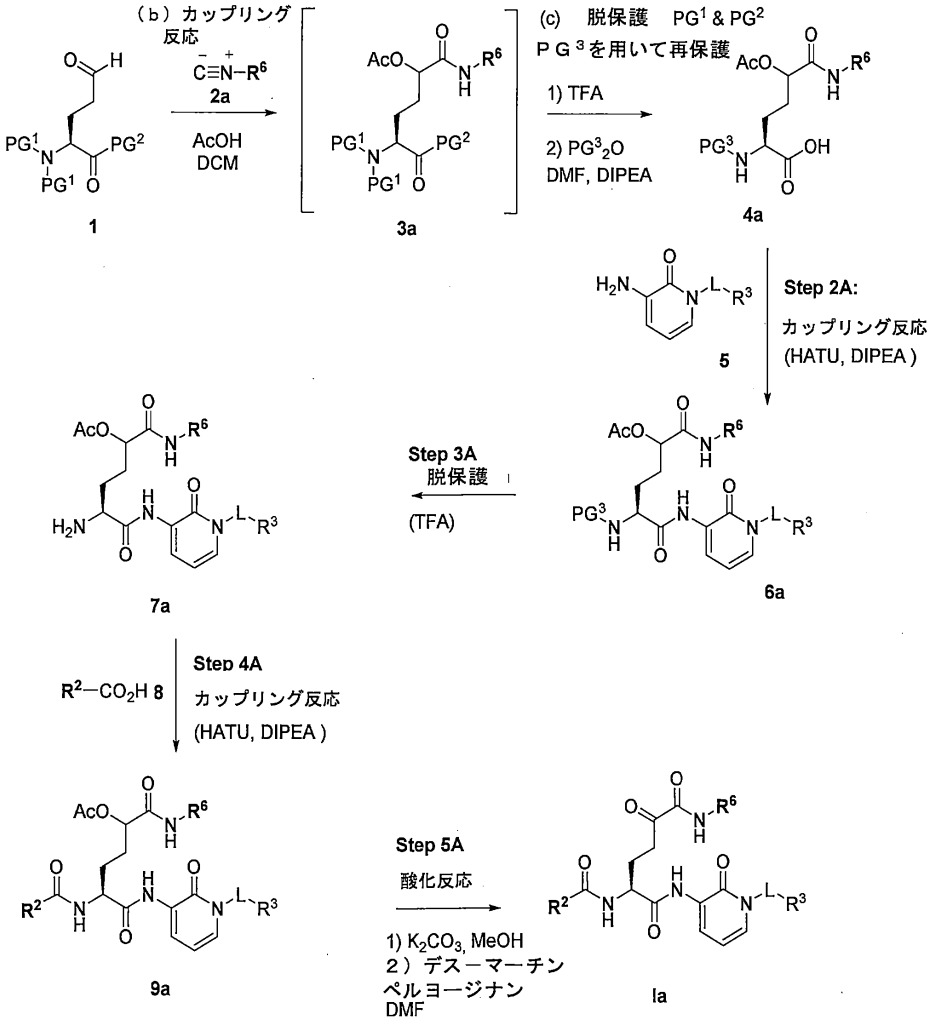


（Ｉａ）

;
【０２１１】
式中、Ｌ、R^2、R^3、およびR^6は、式（Ｉａ）において前記に定義されたのと同じ意味を有し、
PG^3は、アミノ保護基である。
【０２１２】

【化５６】

スキーム１



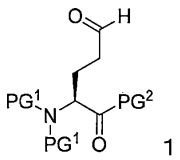
【０２１３】

任意に、ステップ１Ａ’は、ステップ１Ａの前に行われ：

（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

【０２１４】

【化５７】



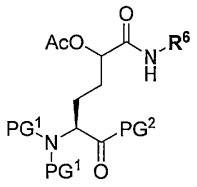
1

;

（ｂ）アルデヒド１とイソシアニド（ＣＮ－Ｒ^{6}）２ａとのカップリング反応を行い、中間化合物３ａを得ること

【０２１５】

【化５８】



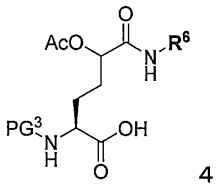
３ａ

；

（ｃ）化合物３ａの保護基ＰＧ^{1}およびＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入し化合物４ａを得ること

【０２１６】

【化５９】



４ａ

；

【０２１７】

式中、Ｒ^{2}、Ｒ^{6}は、式（Ｉａ）で定義されたのと同じ意味を有し、

ＰＧ^{1}およびＰＧ^{3}は、アミノ保護基であり、

ＰＧ^{2}は、カルボキシル保護基である。

【０２１８】

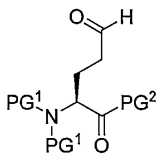
したがって、式（Ｉａ）の化合物の生成のための以下の方法が好ましい：

ステップ１Ａ’：

（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

【０２１９】

【化６０】



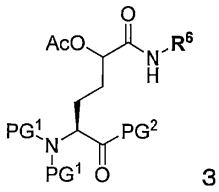
１

；

（ｂ）アルデヒド１とイソシアニド（ＣＮ－Ｒ^{6}）２ａとのカップリング反応を行い、中間化合物３ａを得ること

【０２２０】

【化６１】



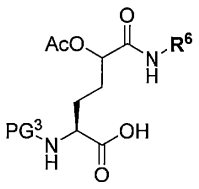
３ａ

；

（ｃ）化合物３ａの保護基ＰＧ^{1}およびＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入し化合物４ａを得ること

【０２２１】

【化６２】



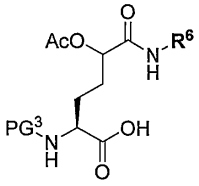
４ａ

；

ステップ１Ａ：化合物４ａを提供すること

【０２２２】

【化６３】



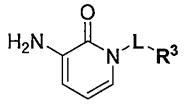
４ａ

；

ステップ２Ａ：化合物４ａと化合物５とのカップリング反応を行い、

【０２２３】

【化６４】

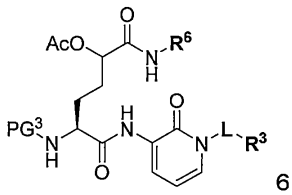


５

化合物６ａを得ること

【０２２４】

【化６５】



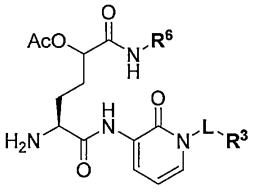
６ａ

；

ステップ３Ａ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護し化合物７ａを得ること

【０２２５】

【化６６】



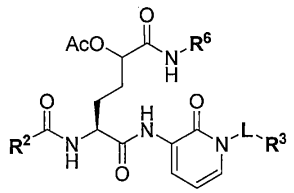
７ａ

；

ステップ４Ａ：化合物７ａとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）とのカップリング反応を行い、化合物９ａを得ること

【０２２６】

【化６７】



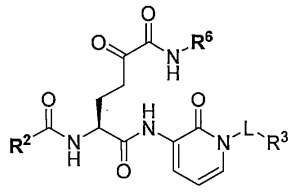
９ａ

；

ステップ５Ａ：化合物９ａの酸化反応を行い、式（Ｉａ）の化合物を生成すること

【０２２７】

【化６８】



（Ｉａ）

；

【０２２８】

式中、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびＲ^{6}は、式（Ｉａ）において上記で定義されたのと同じ意味を有し、ＰＧ^{1}およびＰＧ^{3}はアミノ保護基であり、

ＰＧ^{2}は、カルボキシル保護基である。

【０２２９】

代替経路において、最初にすべての保護基ＰＧ^{1}およびＰＧ^{2}同時に除去され、保護基ＰＧ^{3}は、選択的に導入される。好ましくは、ＰＧ^{1}およびＰＧ^{3}は同じである。

【０２３０】

本明細書において使用される用語「保護基」は、有機合成において一般的に使用される保護基、好ましくはアミノ基およびカルボキシル基のための保護基を指す。ＰＧ^{1}、ＰＧ^{3}、およびＰＧ^{5}は、好ましくは、アミノ基に適した保護基である。ＰＧ^{2}およびＰＧ^{4}は、好ましくは、カルボキシル基に適した保護基である。好ましくは、ＰＧ^{1}、ＰＧ^{3}、およびＰＧ^{5}は：アセチル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、およびフルオレニルメチレンオキシ基（Ｆｍｏｃ）、からなる、または含む群から選択されてもよい。ＰＧ^{2}およびＰＧ^{4}は：メトキシ、エトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ベンジルオキシ、からなる、または含む群から選択されてもよく；好ましくは、ｔｅｒｔ－ブトキシ基であってもよい。

【０２３１】

ステップ２Ａにおいて、中間化合物のアミノ基とのカップリング反応を促進するために、活性化試薬を、カルボン酸を活性化するために一般的に使用する（「ペプチド　カップリング　試薬（Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｃｏｕｐｌｉｎｇ　Ｒｅａｇｅｎｔｓ），レタースープより多い（Ｍｏｒｅ　ｔｈａｎ　ａ　Ｌｅｔｔｅｒ　Ｓｏｕｐ）」、Ａｙｍａｎ　Ｅｌ－Ｆａｈａｍ およびＦｅｒｎａｎｄｏ　Ａｌｂｅｒｉｃｉｏ，Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，２０１１，１１１（１１），ｐ．６５５７－６６０２）。活性化は、別個の反応またはインサイチュ（ｉｎ　ｓｉｔｕ）反応を導入されてもよい。好ましくは、以下のカップリング試薬：ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＰｙＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＡＯＰ（７－（アザベンゾトリアゾール－１－イル）オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート）、ＰｙＡＯＰ（（７－アザベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＴＢＴＵ（２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１）－イル）－１，１，３，３－テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート）、ＥＥＤＱ（Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン）、ポリリン酸（ＰＰＡ）、ＤＰＰＡ（ジフェニルホスホリルアジド）、ＨＡＴＵ（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート）、ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＨＯＡｔ（１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール）、ＤＣＣ（Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＥＤＣ（またはＥＤＡＣまたはＥＤＣＩ、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、ＢＯＰ－Ｃｌ（ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィンクロリド）、ＴＦＦＨ（テトラメチルフルオロホルムマミジニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＢｒｏＰ（ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフロオロホスフェート、ＰｙＢｒｏＰ（ブロモ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート）およびＣＩＰ（２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスフェート）、または更に同様の作用試薬のいずれかを、カルボン酸基を活性化するために使用することができ、活性化中間体、またはそれらの混合物を提供する。

【０２３２】

医薬組成物および医学的用途

したがって、本発明の他の態様は、医薬として一般式（Ｉ）に係る化合物、および医薬におけるそれらの使用に関する。特に好ましくは、トランスグルタミナーゼ、特にトラン

スグルタミナーゼ２（ＴＧ２）の阻害剤としての使用である。
【０２３３】
したがって、本明細書に記述される、または本発明に係る式（Ｉ）の化合物を、それ自体で、または薬理学的に許容可能な塩の形態で投与してもよい。
本発明の化合物は、有機酸もしくは無機酸、または有機塩基もしくは無機塩基と薬理学的に許容可能な塩を形成してもよい。当該酸付加塩形成に適した酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、スルホン酸、ホスホン酸、過塩素酸、硝酸、ギ酸、プロピオン酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、ｐ－アミノ安息香酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、亜硝酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフチルスルホン酸、スルファニル酸、カンファースルホン酸、キナ酸（ｃｈｉｎａ　ａｃｉｄ）、マンデル酸、ｏ－メチルマンデル酸、水素－ベンゼンスルホン酸、ピクリン酸、アジピン酸、ｄ－ｏ－トリル酒石酸、タルトロン酸、（ｏ、ｍ、ｐ）－トルイル酸、ナフチルアミンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、および当業者によく知られている他の鉱酸またはカルボン酸である。塩は、従来の方法で遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて塩を生成することによって調製される。好ましくは、メシル酸塩、塩酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩であり、および特に好ましくは、トリフルオロ酢酸塩、および塩酸塩である。
【０２３４】
本発明の化合物が酸性基を有する場合、無機塩基または有機塩基を用いて塩を形成することも可能である。適切な無機塩基または有機塩基の例は、例えば、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、NH_4OH、テトラアルキルアンモニウムヒドロキシド、リジンまたはアルギニンなどである。塩を、当技術分野でよく知られた方法を使用する従来の方法で、例えば一般式（Ｉ）の化合物の溶液を上記の群から選択される酸の溶液を用いて処理することによって調製してもよい。
【０２３５】
使用方法
本発明の更なる態様において、一般式（Ｉ）に係る新規化合物は、薬学的活性剤として使用され、すなわち、式（Ｉ）の化合物は医薬において使用される。
【０２３６】
さらに、本発明は、有効成分として一般式（Ｉ）に係る少なくとも１つの化合物、または有効成分としてその薬理学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの薬理学的に許容可能な担体、賦形剤および／または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。
【０２３７】
本明細書に記述される一般式（Ｉ）に係る化合物は、トランスグルタミナーゼ２に関連する、および／またはトランスグルタミナーゼ２によって引き起こされる疾患の治療および予防に特に適している。
【０２３８】
セリアック病、グルテン不耐性は、組織トランスグルタミナーゼ（ＴＧ２）に関連している。組織トランスグルタミナーゼ阻害剤の適応症の他の非常に重要なグループは、線維性疾患である。線維性疾患は、架橋された細胞外マトリックスタンパク質の蓄積によって特徴付けられる。糖尿病性腎症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症、および肝線維症は、開示された化合物を用いて対処すべき最も重要な線維性疾患に属する。
【０２３９】
生物学的実施例Ｂ－１において、可逆的阻害剤としての本発明の化合物は、ＴＧ、特にＴＧ２の活性を効果的に阻害することを証明している。
本明細書において使用される用語「阻害する」または「阻害」は、酵素の活性、または酵素もしくはタンパク質の発現を下方制御する、減少させる、低下させる、抑制する、不活化する、または少なくとも部分的に阻害する化合物の能力を指す。

【０２４０】
したがって、本発明の他の態様は、自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝臓疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、皮膚疾患の治療、または予防において、記述されるような一般式（Ｉ）の本発明の化合物、またはその医薬組成物の使用である。
【０２４１】
本発明の更なる態様は、自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、および皮膚疾患の予防および／または治療に有用な医薬組成物の調製のための一般式（Ｉ）の化合物の使用に関する。
【０２４２】
本発明の更なる態様において、自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、および皮膚疾患を予防する、および／または治療する方法であり、方法は、前記自己免疫疾患および炎症性疾患、血管疾患、線維性疾患、肝臓疾患、胆汁鬱滞性肝疾患、癌、神経変性疾患、眼疾患、および皮膚疾患を予防する、および／または治療するために、対象、特にヒトにおいて、薬学的有効量の一般式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物を投与することを含む。
【０２４３】
好ましくは、自己免疫疾患および炎症性疾患は、多発性硬化症、セリアック病、デューリング・ブロック病（Ｄｕｈｒｉｎｇ－Ｂｒｏｃｑ－ｄｉｓｅａｓｅ）（疱疹状皮膚炎）、グルテン失調症、グルテン神経障害、糖尿病、関節リウマチ、グループス病（Ｇｒａｖｅｓ’ｄｉｓｅａｓｅ）、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス乾癬、および歯肉炎を含み；
血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、血管硬化を含み；
線維性疾患は、肺、腎臓、肝臓、皮膚または消化管に影響を及ぼす、例えば、嚢胞性線維症、腎臓線維症および糖尿病性腎症、腸線維症、特発性肺線維症、肝線維症などであり；
肝臓疾患は、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変、自己免疫性肝炎、または肝臓炎症などであり；
胆汁鬱滞性肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎、および原発性硬化性胆管炎を含み；
癌は、膠芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、腎細胞癌、髄膜腫、および乳癌を含み、　神経変性疾患は、パーキンソン病、ハンチントン病、またはアルツハイマー病を含み、
眼疾患は、緑内障、白内障、黄斑変性症、またはぶどう膜炎を含み；
皮膚疾患は、座瘡、乾癬、瘢痕化、および皮膚老化を含む。
【０２４４】
より好ましくは、式（Ｉ）の化合物、またはその医薬組成物は、セリアック病の治療または予防に有用である。
更に、一般式（Ｉ）の化合物を、それらの薬学的に活性な塩の形態で、任意に、本質的に非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバントまたは増量剤を使用して、投与することができる。薬剤は、従来の固体もしくは流体の担体で、または増量剤および従来の薬学的に許容可能なアジュバント／手段（ｅｘｐｅｄｉｅｎｔ）で、適切な用量で既知の方法で調製される。好ましい製剤は、経口適用に適した投与可能な形態、例えば、丸薬、錠剤、フィルム錠剤、被覆錠剤、カプセルおよび粉末なで提供される。
【０２４５】
錠剤、フィルム錠剤、被覆錠剤、ゼラチンカプセルおよび不透明カプセルは、好ましい医薬製剤である。任意の医薬組成物は、少なくとも１つの一般式（Ｉ）の化合物、および／またはその薬学的に許容可能な塩を、製剤ごとに５ｍｇから５００ｍｇ、好ましくは１０ｍｇから２５０ｍｇ、および最も好ましくは１０ｍｇから１００ｍｇの量で含む。
【０２４６】
さらに、本発明の目的は、経口、非経口、経皮（ｄｅｒｍａｌ）、皮内（ｉｎｔｒａｄｅｒｍａｌ）、胃内、皮内（ｉｎｔｒａｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、血管内、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、膣内、頬内、経皮（ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、直腸、皮下、舌下

、局所、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ）、または吸入適用の医薬製剤も含み、典型的なビヒクルおよび増量剤に加えて、有効成分として一般式（Ｉ）の化合物、および／または一般式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。

【０２４７】

本発明の医薬組成物は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物の１つを有効成分として含み、典型的には、意図される投与形態、すなわち、経口投与される錠剤、カプセル（固体、半固体、または液体のいずれかで充填された）、粉末、経口投与可能なゲル、エリキシル剤、分散性顆粒、シロップ、懸濁液など、に関して選択される適切な担体材料と従来の薬務に従って混合される。例えば、活性剤成分として式（Ｉ）の化合物を、錠剤またはカプセルの形態で経口投与のために、経口、非毒性、薬学的に許容可能な不活性担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール（液体形態）など、と組み合わせることができる。さらに、必要に応じて、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を、混合物に添加することができる。粉末および錠剤は、本発明の組成物の重量当たり約５重量％から約９５重量％の程度の前記不活性担体からなる。

【０２４８】

適切な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、トウモロコシから作られた甘味料、アカシアガムなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびワックスを含む。前記剤形において使用のために可能な潤滑剤は、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、シクロデキストリン、グアーガムなどを含む。必要に応じて、甘味料、および香味用添加剤、および保存料も含むことができる。上記で使用された用語のいくつか、すなわち崩壊剤、増量剤、滑沢剤、結合剤などは、以下により詳細に説明される。

【０２４９】

さらに、本発明の組成物を、治療効果、すなわち阻害活性などを最適化するために、任意の１つ以上の成分または有効成分の制御された放出速度を提供するために徐放性の形態で製剤化することができる。徐放に適した剤形は、有効成分を含浸させた様々な分解速度を、または制御された放出ポリマーマトリックスを有する層を含む層状錠剤、および当該含浸させた、またはカプセル化された多孔質ポリマーマトリックスを含む錠剤またはカプセルの形態、を含む。

【０２５０】

流体形態の製剤は、溶液、懸濁液、およびエマルションを含む。模範的に言及されるのは、非経口注射用の水もしくは水プロピレングリコール溶液、または経口溶液、懸濁液、およびエマルション用の甘味料および乳白剤の添加である。

【０２５１】

吸入に適したエアロゾル製剤は、薬学的に許容可能な担体、例えば、圧縮不活性ガス、例えば窒素などと組み合わせられることができる溶液および粉末の形態の固体を含み得る。

【０２５２】

座剤の調製のために、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックス、例えば、ココアバターなどを、最初に溶解し、および、その中に、有効成分を、撹拌または同様の混合操作によって均質に分散させる。その後、溶解した均質な混合物を、適切な型に注ぎ、冷却し、したがって硬化させる。

【０２５３】

さらに、使用直前に経口または非経口投与のいずれかのために液体形態の製剤に変換される固体形態の製剤も含む。当該流体形態は、溶液、懸濁液、およびエマルションを含む。

【０２５４】

さらに、本発明の化合物を、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ）適用によって投与してもよい。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／またはエマルションの形態を有することができる。

【０２５５】
用語カプセルは、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、または変性ゼラチンもしくはデンプンで構成される特別な容器またはケーシングを指し、カプセル中に、活性剤を封入することができる。典型的には、ハードシェルカプセルは、比較的高いゲル強度を有する骨および豚皮ゼラチンの混合物から調製される。カプセル自体は、少量の着色剤、不透明剤、柔軟剤、および防腐剤を含むことができる。
【０２５６】
錠剤は、有効成分を適切な増量剤と共に含む圧縮された、または成型された固体剤形を意味する。錠剤は、当業者に知られている湿式造粒、乾式造粒、または圧縮によって得られた混合物または顆粒を圧縮することによって生成されることができる。
【０２５７】
経口ゲルは、親水性半固体マトリックス中に分散させた、または可溶化された有効成分を指す。
組成物用の粉末は、水またはジュースに懸濁されることができる有効成分および適切な増量剤を含む粉末混合物を指す。
【０２５８】
適切な増量剤は、通常、組成物または剤形の大部分を形成する物質である。適切な増量剤は、糖、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトールなど；小麦、トウモロコシ、米、およびジャガイモ由来のデンプン；および微結晶セルロースなどのセルロース、を含む。組成物中の増量剤の量は、全組成物の約５重量％から約９５重量％の範囲、好ましくは約２５重量％から約７５重量％の範囲、および更に好ましくは約３０重量％から約６０重量％の範囲であることができる。
【０２５９】
用語崩壊剤は、医薬物質の崩壊および放出を支持するために組成物に添加される物質を指す。適切な崩壊剤は、デンプン、冷水に可溶である加工デンプン、例えば、カルボキシメチルデンプンナトリウムなど；天然および合成ガム、例えば、ローカストビーンガム、カラヤ、グアーガム、トラガカント、および寒天など；セルロース誘導体、例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなど、微結晶セルロース、および架橋微結晶セルロース、例えば、クロスカルメロースナトリウムなど；アルギネート、例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウムなど；粘土、例えば、ベントナイトなど、および発泡混合物、を含む。組成物中に使用される崩壊剤の量は、組成物の約２重量％から２０重量％の範囲、および更に好ましくは約５重量％から約１０重量％の範囲であることができる。
【０２６０】
結合剤は、粉末を互いに結合する、または「接着する」物質を特徴付け、および結合剤は、結果として製剤において「接着剤」として機能する。結合剤は、増量剤または崩壊剤においてすでに利用できる凝集デンプンを追加する。適切な結合剤は、糖、例えば、スクロースなど；小麦、トウモロコシ、米、およびジャガイモ由来のデンプン；天然ゴム、例えば、アカシアゴム、ゼラチン、およびトラガカントなど；海藻の誘導体、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、およびアルギン酸アンモニウムカルシウムなど、セルロース材料、例えば、メチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなど、ポリビニルピロリドン、および無機化合物、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウムなど、を含む。組成物中の結合剤の量は、全組成物の約２重量％から約２０重量％の範囲、好ましくは約３重量％から約１０重量％の範囲、および更に好ましくは約３重量％から約６重量％の範囲であることができる。
【０２６１】
用語滑沢剤は、圧縮後に摩擦を低減することによって錠剤、顆粒などを鋳型またはプレス型から解放することを可能にするために、剤形に添加される物質を指す。適切な潤滑剤は、ステアリン酸金属塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸カリウムなど；ステアリン酸；高融点を有するワックス、および水

溶性潤滑剤、例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、およびＤ，Ｌ－ロイシンなどを含む。潤滑剤は、顆粒の表面、並びに顆粒と打錠機の部品との間に存在しなければならないという事実のため、潤滑剤は、典型的に、圧縮前の最後のステップ中に添加される。組成物中の潤滑剤の量は、全組成物の約０．２重量％から約５重量％の範囲、好ましくは約０．５重量％から約２重量％の範囲、および更に好ましくは約０．３重量％から約１．５重量％の範囲であることができる。

【０２６２】

潤滑剤は、固化を防止し、および顆粒の流動特性を改善し、したがって、流動が滑らかになり、および均一になる物質である。適切な潤滑剤は、二酸化ケイ素およびタルクを含む。組成物中の潤滑剤の量は、全組成物の約０．１重量％から約５重量％の範囲、好ましくは約０．５重量％から約２重量％の範囲であることができる。

【０２６３】

着色剤は、組成物または剤形を着色するアジュバントである。当該アジュバントは、例えば、粘土または酸化アルミニウムなどの適切な吸着手段に吸着される、食品品質を有する着色剤を含むことができる。使用される着色剤の量は、組成物の約０．１重量％から約５重量％まで、および好ましくは約０．１重量％から約１重量％まで変えることができる。

【０２６４】

本明細書において使用されるように、トランスグルタミナーゼ阻害剤の「薬学的有効量」は、インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）で処理された細胞またはインビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）で治療された患者のいずれかにおいて、所望の生理学的結果を達成するのに有効な量または活性である。具体的には、薬学的有効量は、トランスグルタミナーゼ２に関連する臨床的に定義された病理学的工程の１つ以上を、特定の期間、阻害するのに十分な当該量である。有効量は、式（Ｉ）の特定の化合物に従って変化することができ、および、治療される患者および疾患の重症度に関連する複数の要因および状態にさらに依存する。例えば、阻害剤を、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）で投与される場合、考慮されるべきデータの中には、例えば、患者の年齢、体重、健康状態などの要因、並びに用量反応曲線、および前臨床動物実験から得られた毒性に関するデータがある。本明細書に記述される式（Ｉ）の化合物の形態における阻害剤を、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）で細胞と接触させる場合、吸収、半減期、用量、毒性などのパラメータを決定するために、複数の前臨床インビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）研究が設計されるだろう。所与の薬学的有効成分のための薬学的有効量を決定することは、当業者の通常の技術の一部である。

【０２６５】

［実施例］

実施例において使用される以下の略語は、以下の意味を有する。

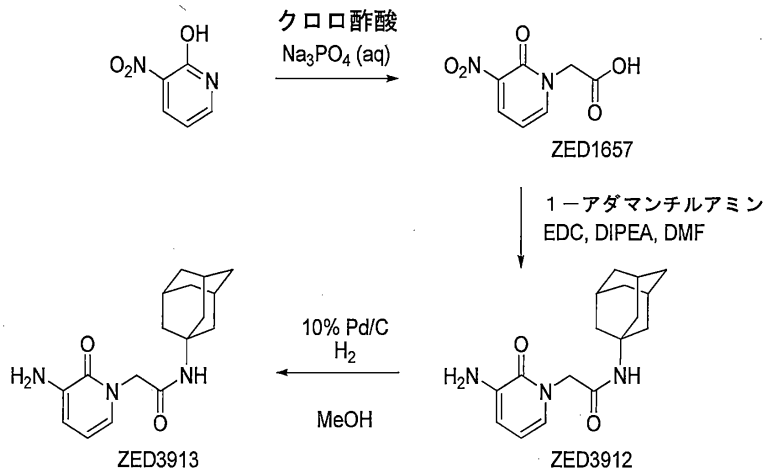
Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、ＢｏｃＯＳｕ（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシスクシンイミド）　ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＤＭＡＰ（４－（ジメチルアミノ）－ピリジン）、ＴＥＡ（トリエチルアミン）、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）、ＤＭＰ（デスマーチンペルヨージナン）、ＤＩＰＥＡ（Ｎ－エチルジイソプロピルアミン）、Ｇｌｕ（グルタミン酸）、ＥＤＣ（１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）、ＨＡＴＵ（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート）、ＨＯＢｔ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル）、ｔＢｕ（ｔｅｒｔ－ブチル）

化学実施例

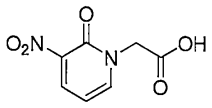
以下の実施例は、これらの具体的な実施例に対して本知的財産権の保護範囲を限定することなく、選択された化合物を用いて本発明を説明することを目的としている。類似の化合物、および類似の合成方法に従って生成された化合物が、本知的財産権の保護範囲に該当することは、当業者にとって明らかである。

【０２６６】
実施例Ｉ．合成方法Ｉ
【０２６７】
【化６９】

スキームＩ－１



【０２６８】
化合物ＺＥＤ１６５７の調製
【０２６９】
【化７０】



２－（３－ニトロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸

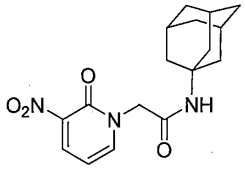
化学式：$C_7H_6N_2O_5$

精密質量：１９８．０３

分子量：１９８．１３

【０２７０】
３０．０ｇ（２１４ｍｍｏｌ）の２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジン、および４０．５ｇ（２ｅｑ）のクロロ酢酸を、６００ｍＬの水に懸濁した。４０℃で、２４５ｇ（３ｅｑ）のリン酸三ナトリウム十二水和物を加え、および反応物を、室温で一晩撹拌した。２５０ｍＬのＨＣｌ（３２％）を加え、および懸濁液を４℃で更に一晩撹拌した。沈殿物を濾過し、および乾燥した。
収量：４１．２ｇ、９７％　ＥＳＩ－ＭＳ：１９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物ＺＥＤ３９１２の調製
【０２７１】

【化７１】



Ｎ－（１－アダマンチル）－２－（３－ニトロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセトアミド

化学式：$C_{17}H_{21}N_3O_4$

精密質量：３３１．１５

分子量：３３１．３７

【０２７２】

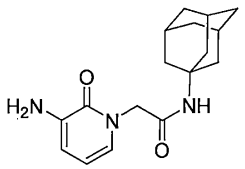
７．０ｇ（３５．３ｍｍｏｌ）のＺＥＤ１６５７、６．６３ｇ（１ｅｑ）の１－アダマンタンアミン塩酸塩、および４．７７ｇ（１ｅｑ）のＨＯＢｔを、８０ｍＬのＤＭＦおよび７．３８ｍＬ（１．２ｅｑ）のＤＩＰＥＡに溶解した。７．４５ｇ（１．１ｅｑ）の１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩を加え、および反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣を２００ｍＬのＤＣＭに溶解した。溶液を、各１００ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）、およびブラインを用いて洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。

収量：１０．３ｇ、８８％　ＥＳＩ－ＭＳ：３３２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物ＺＥＤ３９１３の調製

【０２７３】

【化７２】



２－（３－アミノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－Ｎ－（１－アダマンチル）アセトアミド

化学式：$C_{17}H_{23}N_3O_2$

精密質量：３０１．１８

分子量：３０１．３８

【０２７４】

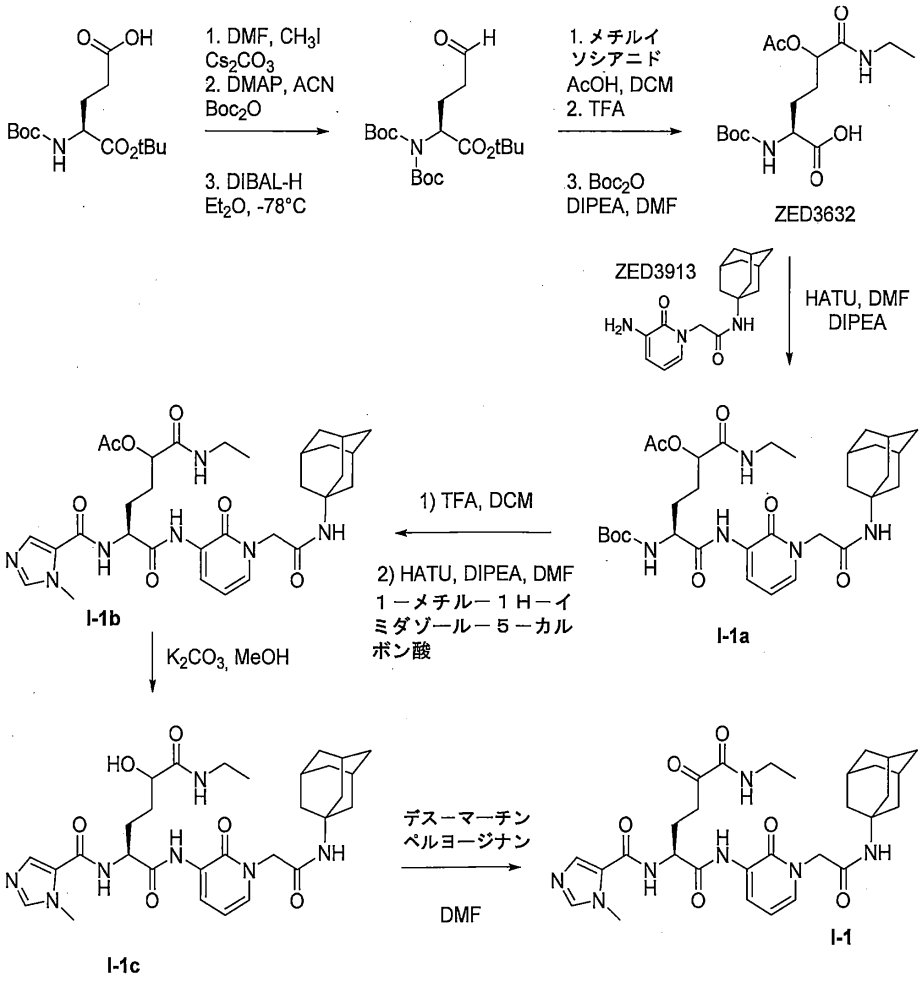
１０．０ｇ（３１．０ｍｍｏｌ）のＺＥＤ３９１２を、２００ｍＬのＭｅＯＨ中に懸濁し、その後、１．０ｇの活性炭上のパラジウム（１０％）（未還元）を添加した。懸濁液を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。触媒を濾過し、および溶媒を蒸発させた。

収量：７．５１ｇ、７８％

ＥＳＩ－ＭＳ：３０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７５】

【化７３】

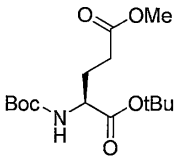


【０２７６】

化合物ＺＥＤ７８８の調製

【０２７７】

【化７４】



（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ペンタンジオエート

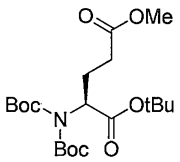
化学式：$C_{15}H_{27}NO_6$

精密質量：３１７．１８

分子量：３１７．３８

【０２７８】

１２．０ｇのＢｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ（３９．６ｍｍｏｌ）、および７．０９ｇの炭酸セシウム（２１．８ｍｍｏｌ、０．５５ｅｑ）を、１００ｍｌのＤＭＦ中に懸濁し、および室温で１時間撹拌した。２．４７ｍｌのヨードメタン（３９．６ｍｍｏｌ）を加え、および混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣を酢酸エチルに溶解し、およびクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）およびブラインのそれぞれを用いて２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、および溶媒を蒸発させた。原（ｒａｗ）生成物を、更なる精製無しで使用した。
収量：１３．４ｇ、＞１００％
ＥＳＩ－ＭＳ：３１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物ＺＥＤ７２０の調製
【０２７９】
【化７５】



（Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタンジオエート

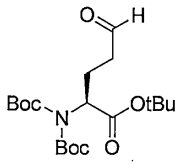
化学式：$C_{20}H_{35}NO_8$

精密質量：４１７．２４

分子量：４１７．４９

【０２８０】
１３．４ｇのＺＥＤ７８８（～３９．６ｍｍｏｌ）および９８６ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（ＤＭＡＰ）を、３０ｍｌのアセトニトリルに溶解した。１００ｍｌのアセトニトリル中に１７．６ｇのジ－ｔｅｒｔ－ブチルビカーボネート（７７．１ｍｍｏｌ）を有する溶液を加え、および溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣を酢酸エチルに溶解し、およびクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）およびブラインのそれぞれを用いて２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。原（ｒａｗ）生成物を、更なる精製無しで使用した。
収量：１３．７ｇ、８３％
ＥＳＩ－ＭＳ：４１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物ＺＥＤ７２１の調製
【０２８１】

【化７６】



（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ－５－オキソペンタノエート

化学式：$C_{19}H_{33}NO_7$

精密質量：３８７．２３

分子量：３８７．４７

【０２８２】

１３．７ｇのＺＥＤ７２０（３２．８ｍｍｏｌ）を２００ｍｌの乾燥ジエチルエーテルに溶解し、およびアルゴン雰囲気下で－７８℃に冷却した。３６．１ｍｌの水素化ジイソブチルアルミニウム（ヘキサン中１Ｍ）を滴下し、および溶液を、－７８℃で３０分間撹拌し、その後、酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩）溶液を用いてクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮乾固した。原生成物を更なる精製無しで使用した。

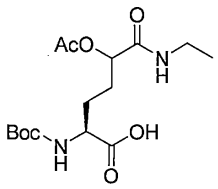
収量：１３．３ｇ、＞１００％

ＥＳＩ－ＭＳ：３８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物ＺＥＤ３２２１の調製

【０２８３】

【化７７】



（２Ｓ）－５－アセトキシ－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－（エチルアミノ）－６－オキソヘキサン酸

化学式：$C_{15}H_{26}N_2O_7$

精密質量：３４６．１７

分子量：３４６．３８

【０２８４】

７．０ｇ（１８．１ｍｍｏｌ）のアルデヒド（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタノエート（ＺＥＤ７２１）を、３０ｍＬのＤＣＭ中に溶解した。０℃で、１．０４（１．０５ｅｑ）のエチルイソシアニド、および１．０９ｍＬ（１．０５ｅｑ）の酢酸を加え、および反応物を室温で一晩撹拌した。３５ｍＬのＴＦＡを加え、および反応物を更に３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣を２０ｍＬのＤＭＦに溶解した。５ｍＬのＤＭＦ中に６．２９ｍＬ（２ｅｑ

）のＤＩＰＥＡ、および４．７３ｇ（１．２ｅｑ）のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートを有する溶液を加え、および反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣をＤＣＭに溶解した。$NaHCO_3$溶液（水中１．０５ｅｑ）を用いて抽出後、１．５ｅｑのクエン酸を水層に添加し、続いてＤＣＭを用いて再抽出した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

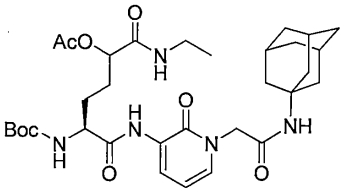
収量：５．７７ｇ、９２％

ＥＳＩ－ＭＳ：３４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１ａの調製

【０２８５】

【化７８】



（５Ｓ）－５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１－（エチルアミノ）－６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，６－ジオキソヘキサン－２－イルアセテート

化学式：$C_{32}H_{47}N_5O_8$

精密質量：６２９．３４

分子量：６２９．７４

【０２８６】

５．７７ｇ（１６．７ｍｍｏｌ）のＺＥＤ３２２１、６．３３ｇ（１ｅｑ）のＨＡＴＵ、および５．０２ｇ（１ｅｑ）のＺＥＤ３９１３を、１００ｍＬのＤＭＦおよび５．８０ｍＬのＤＩＰＥＡ（２ｅｑ）を有する溶液に溶解し、および４５℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ；残渣を５０ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解し、および３５ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）、およびブラインをそれぞれ用いて２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。

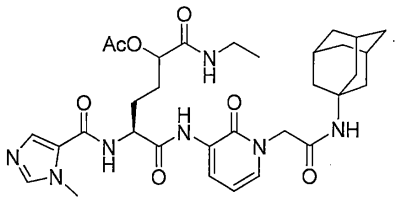
収量：７．４１ｇ、７１％

ＥＳＩ－ＭＳ：６３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１ｂの調製

【０２８７】

【化７９】



（５Ｓ）－１－（エチルアミノ）－６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－１，６－ジオキソヘキサン－２－イルアセテート

化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_7$

精密質量：６３７．３２

分子量：６３７．７３

【０２８８】

６００ｍｇ（０．９５ｍｍｏｌ）のＩ－１ａを５ｍｌのＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１）に溶解し、および室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、および残渣を５ｍｌのＤＭＦに溶解した。１２０ｍｇ（１ｅｑ）の１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸、３６２ｍｇ（１ｅｑ）のＨＡＴＵ、および２７２μｌ（２ｅｑ）のＤＩＰＥＡを加え、および反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ；残渣を２０ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解し、および１５ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）、およびブラインをそれぞれ用いて洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。

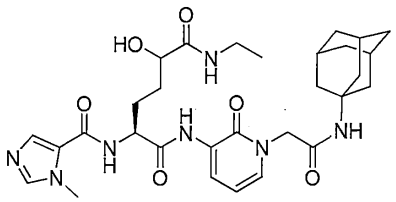
収量：５２７ｍｇ、８７％

ＥＳＩ－ＭＳ：６３８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１ｃの調製

【０２８９】

【化８０】



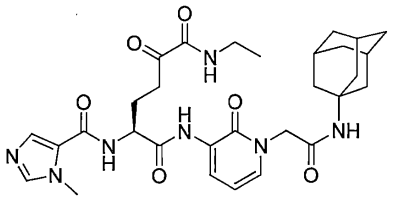
（５Ｓ）－Ｎ１－エチル－２－ヒドロキシ－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{41}N_7O_6$

精密質量：５９５．３１

分子量：５９５．６９

【０２９０】
５２７ｍｇ（０．８３ｍｍｏｌ）のＩ－１ｂを、７ｍｌのＭｅＯＨに溶解した。１７１ｍｇ（１．５ｅｑ）の炭酸カリウムを加え、および反応物を室温で１時間撹拌した。溶液を、ＤＣＭで希釈し、および水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。
収量：４６９ｍｇ、９５％
ＥＳＩ－ＭＳ：５９６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－１の調製
【０２９１】
【化８１】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{30}H_{39}N_7O_6$
精密質量：５９３．３０
分子量：５９３．６７

【０２９２】
４６９ｍｇ（０．６０ｍｍｏｌ）のＩ－１ｃを、５ｍｌのＤＭＦに溶解した。５３４ｍｇ（１．６ｅｑ）のデス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ）を加え、および反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。沈殿物をろ別し、およびろ液を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。
収量：３６２ｍｇ、７７％
ＥＳＩ－ＭＳ：５９４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－D_6，５００ＭＨｚ，δ［ｐｐｍ］）：１．２７（ｔ，３Ｈ，エチル－CH_3），１．７４（ｍ，６Ｈ，アダマンチル－Ｃ４－H_2），１．９７／／２．１５（ｍ／／ｍ，１Ｈ／／１Ｈ，β－CH_2），２．０９（ｍ，３Ｈ，アダマンチル－Ｃ３－Ｈ），２．１７（ｍ，６Ｈ，アダマンチル－Ｃ２－H_2）、３．２３（ｍ，２Ｈ，エチル－CH_2），２．９１（ｔ，２Ｈ，γ－CH_2），３．７４（ｓ，３Ｈ，イミダゾール－Ｎ－CH_3），４．５４（ｄｄｄ，１Ｈ、ａ－CH_2），４．６１（ｓ，２Ｈ，Ｎ－CH_2），６．２６（ｔ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ５－Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ６－Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ，イミダゾール－ＣＨ），７．７７（ｓ，１Ｈ，イミダゾール－ＣＨ），８．０４（ｄ，１Ｈ，アダマンチル－ＮＨ），８．１７（ｄ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ４－Ｈ），８．４４（ｑ，１Ｈ，エチルアミド－ＮＨ），８．５６（ｄ，１Ｈ，α－ＮＨ）、９．１６（ｓ，１Ｈ，ピリジノン－ＮＨ）。
【０２９３】
^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ６，５００ＭＨｚ，δ［ｐｐｍ］：１５．１４（エチル－CH_3），２４．５４（β－CH_2），２９．１９（アダマンチル－Ｃ３－Ｈ），３３．５４（イミダゾール－Ｎ－CH_3），３３．７１（γ－CH_2），３４．４１（エチル－

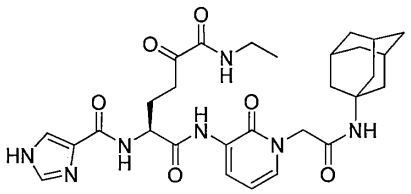
ＣＨ$_2$），３５．８９（アダマンチル－Ｃ４－Ｈ$_2$），４０．７７（アダマンチル－Ｃ２－Ｈ$_2$），４４．１２（アダマンチル－Ｃ１），５１．７４（Ｎ－ＣＨ$_2$），５２．４２（α－ＣＨ$_2$），１０４．６６（ピリジノン－Ｃ５－Ｈ），１２２．３９（ピリジノン－Ｃ４－Ｈ），１２５．２２（イミダゾール－Ｃｑ），１２７．９２（ピリジノン－Ｎ－Ｃｑ），１３２．８５（イミダゾール－ＣＨ），１３３．２７（ピリジノン－Ｃ６－Ｈ），１４２．２３（イミダゾール－ＣＨ），１５６．６３（ピリジノン－Ｃ＝Ｏ），１６０．３２（イミダゾール－Ｃ＝Ｏ），１６１．１０（Ｃ＝Ｏ－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$），１６５．７５（Ｃ＝Ｏ－アダマンチルアミド），１７０．５６（Ｃ＝Ｏ－ＮＨ－ピリジノン），１９８．４３（Ｃ＝Ｏ－エチルアミド）。

【０２９４】

化合物Ｉ－２の調製

【０２９５】

【化８２】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{37}N_7O_6$

精密質量：５７９．２８

分子量：５７９．６５

【０２９６】

化合物Ｉ－２の合成を、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－Ｂｏｃ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を、上記の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。

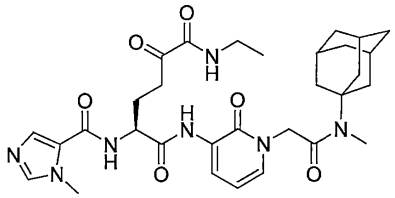
収量：４５ｍｇ、６３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５８０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－３の調製

【０２９７】

【化８３】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{41}N_7O_6$

精密質量：６０７．３１

分子量：６０７．７０

【０２９８】

化合物Ｉ－３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにＮ－メチル－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

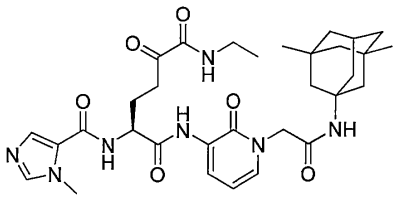
収量：２６ｍｇ、５２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－４の調製

【０２９９】

【化８４】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$

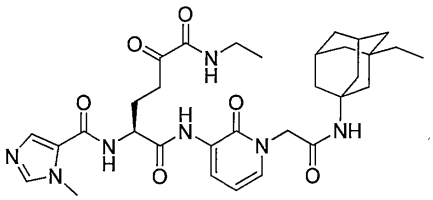
精密質量：６２１．３３

分子量：６２１．７３

【０３００】

１０ｍＬのアセトニトリル中に化合物Ｉ－４のα－ヒドロキシエステル前駆体（３８２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、化合物ＺＥＤ３９１２に従ってステップ２において３，５－ジメチル－１－アダマンタンアミンを使用して調製された）を有する溶液に、１ｍｇのＴＥＭＰＯ（２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシル、１モル％）を加えた

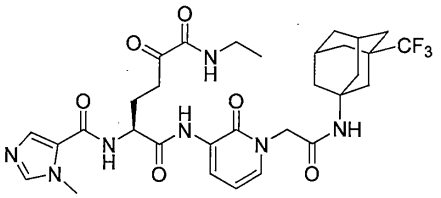
。８８ｍｇの次亜塩素酸カルシウム（１当量）を０℃で加え、および反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。懸濁液をろ過し、酢酸エチルで希釈し、ＮａＨＣＯ３溶液（１０％）およびブラインを用いて洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。
収量：１７６ｍｇ，４６％
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－５の調製
【０３０１】
【化８５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$
精密質量：６２１．３３
分子量：６２１．７３

【０３０２】
５ｍｌのＤＭＳＯ中に化合物Ｉ－５のα－ヒドロキシエステル前駆体（１６２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、化合物ＺＥＤ３９１２に従ってステップ２において３－エチル－１－アダマンタンアミンを使用して調製された）を有する溶液に、１４５ｍｇの２－ヨードキシ安息香酸（ＩＢＸ，２ｅｑ）を加え、および反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＮａＨＣＯ３溶液（１０％）を加え、および懸濁液を、ＥｔＯＡｃを用いて抽出した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。
収量：５９ｍｇ、３７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－６の調製
【０３０３】

【化８６】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－トリフルオロメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{38}F_3N_7O_6$

精密質量：６６１．２８

分子量：６６１．６７

【０３０４】

化合物Ｉ－６の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３－トリフルオロメチル－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

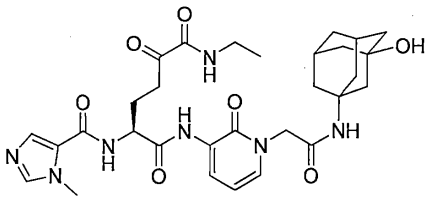
収量：３６ｍｇ、５１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－７の調製

【０３０５】

【化８７】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－ヒドロキシアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{39}N_7O_7$

精密質量：６０９．２９

分子量：６０９．６７

【０３０６】

化合物Ｉ－７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３－ヒドロキシ－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

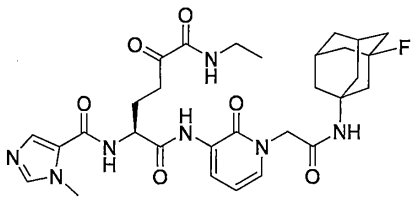
収量：２１ｍｇ、４５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－８の調製

【０３０７】

【化８８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－フルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{38}FN_7O_6$

精密質量：６１１．２９

分子量：６１１．６６

【０３０８】

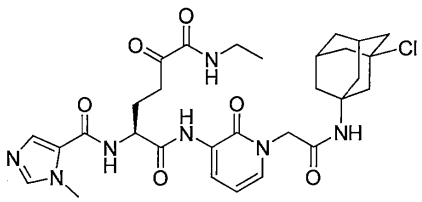
化合物Ｉ－８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３－フルオロ－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：５２ｍｇ、６１％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－９の調製

【０３０９】

【化８９】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－クロロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{38}ClN_7O_6$

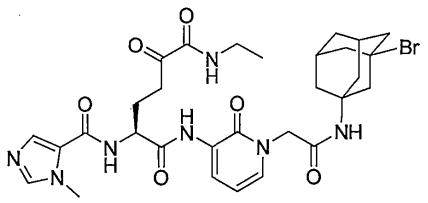
精密質量：６２７．２６

分子量：６２８．１２

【０３１０】

化合物Ｉ－９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタ

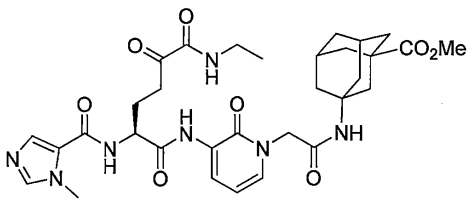
ンアミンの代わりに３－クロロ－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：４９ｍｇ、６８％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６２８．３／６３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０の調製
【０３１１】
【化９０】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－ブロモアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{30}H_{38}BrN_7O_6$
精密質量：６７１．２１
分子量：６７２．５７

【０３１２】
化合物Ｉ－１０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）でおいて１－アダマンタンアミンの代わりに３－ブロモ－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：５９ｍｇ，７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７２．３／６７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１の調製
【０３１３】

【化９１】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－３－カルボキシレート－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{41}N_7O_8$

精密質量：６５１．３０

分子量：６５１．７１

【０３１４】

化合物Ｉ－１１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにメチル３－アミノアダマンタン－１－カルボキシレートを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

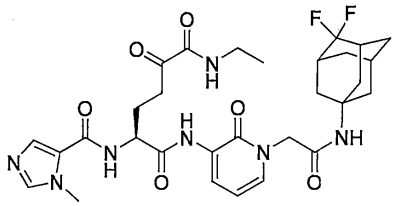
収量：８５ｍｇ，７４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１２の調製

【０３１５】

【化９２】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４，４－ジフルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{37}F_2N_7O_6$

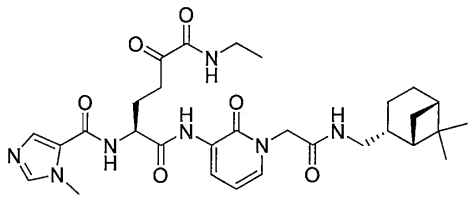
精密質量：６２９．２８

分子量：６２９．６５

【０３１６】

化合物Ｉ－１２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４，４－ジフルオロ－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

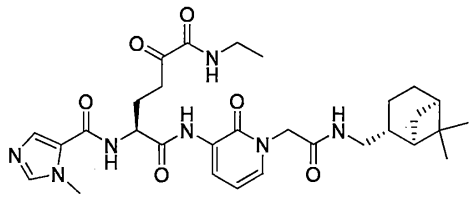
収量：２３ｍｇ，４７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１３の調製
【０３１７】
【化９３】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ，５Ｓ）－６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{30}H_{41}N_7O_6$
精密質量：５９５．３１
分子量：５９５．６９

【０３１８】
化合物Ｉ－１３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（－）－シス－ミルタニルアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：７４ｍｇ，６８％（最終ステップ） ＥＳＩ－ＭＳ：５９６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１４の調製
【０３１９】

【化９４】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（((１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド)－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{41}N_7O_6$

精密質量：５９５．３１

分子量：５９５．６９

【０３２０】

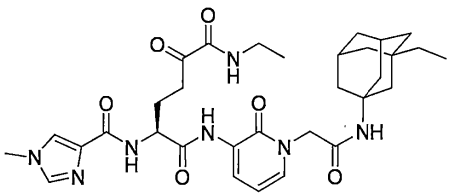
化合物Ｉ－１４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（－）－シス－（ピナン－２－イルメチル）アミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：５２ｍｇ，６３％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：５９６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１５の調製

【０３２１】

【化９５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$

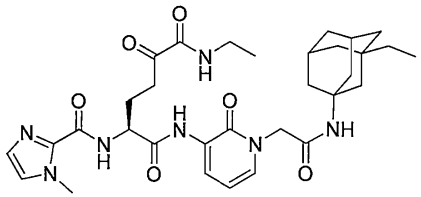
精密質量：６２１．３３

分子量：６２１．７３

【０３２２】

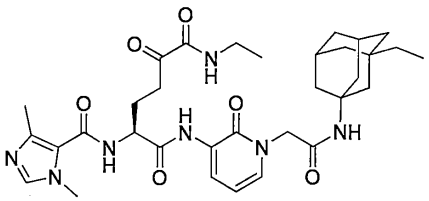
化合物Ｉ－１５の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。

収量：２６ｍｇ，６７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－１６の調製
【０３２３】
【化９６】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$
精密質量：６２１．３３
分子量：６２１．７３

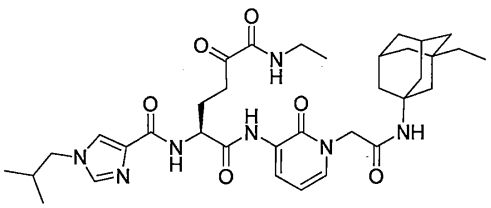
【０３２４】
化合物Ｉ－１６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。
収量：４６ｍｇ，７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－１７の調製
【０３２５】
【化９７】



（Ｓ）－２－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{33}H_{45}N_7O_6$
精密質量：６３５．３４
分子量：６３５．７５

【０３２６】

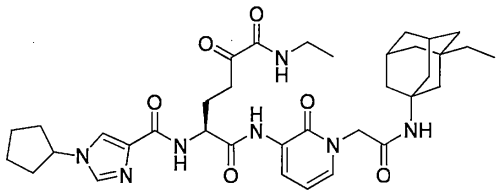
化合物Ｉ－１７の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに、１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。
収量：６９ｍｇ，７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１８の調製
【０３２７】
【化９８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{35}H_{49}N_7O_6$
精密質量：６６３．３７
分子量：６６３．８１

【０３２８】
化合物Ｉ－１８の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－イソブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。
収量：３８ｍｇ，６２％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１９の調製
【０３２９】

【化９９】



（Ｓ）－２－（１－シクロペンチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{36}H_{49}N_7O_6$

精密質量：６７５．３７

分子量：６７５．８２

【０３３０】

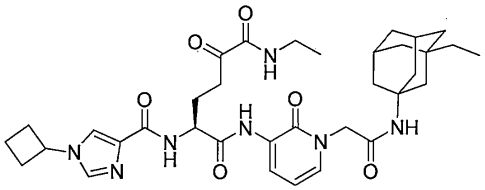
化合物Ｉ－１９の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－シクロペンチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。

収量：２４ｍｇ、５７％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－２０の調製

【０３３１】

【化１００】



（Ｓ）－２－（１－シクロブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{35}H_{47}N_7O_6$

精密質量：６６１．３６

分子量：６６１．７９

【０３３２】

化合物Ｉ－２０の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－シクロブチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－５に従って行った。

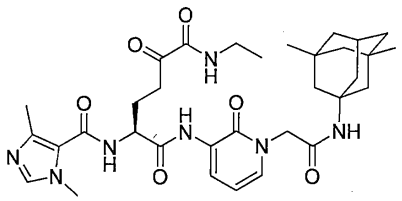
収量：３２ｍｇ、６６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－２１の調製

【０３３３】

【化１０１】



化学式：$C_{33}H_{45}N_7O_6$

精密質量：６３５．３４

分子量：６３５．７５

（Ｓ）－２－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

【０３３４】

化合物Ｉ－２１の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－４に従って行った。

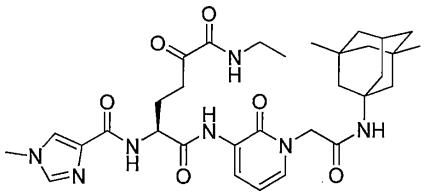
収量：２５ｍｇ，５６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－２２の調製

【０３３５】

【化１０２】



化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$

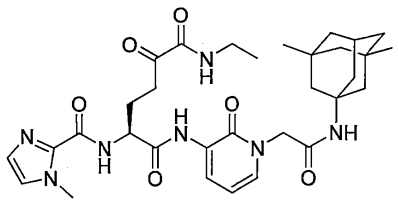
精密質量：６２１．３３

分子量：６２１．７３

（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

【０３３６】

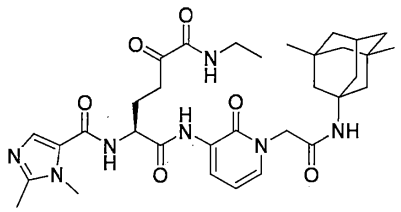
化合物Ｉ－２２の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－４に従って行った。
収量：４５ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－２３の調製
【０３３７】
【化１０３】



化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$
精密質量：６２１．３３
分子量：６２１．７３
（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

【０３３８】
化合物Ｉ－２３の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－４に従って行った。
収量：１８ｍｇ、５０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－２４の調製
【０３３９】

【化１０４】



化学式：$C_{33}H_{45}N_7O_6$

精密質量：６３５．３４

分子量：６３５．７５

（Ｓ）－２－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

【０３４０】

化合物Ｉ－２４の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－４に従って行った。

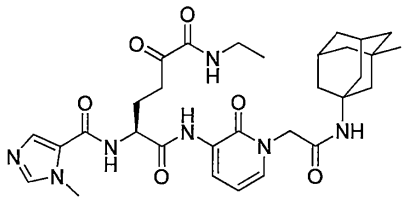
収量：４４ｍｇ、７２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－２５の調製

【０３４１】

【化１０５】



化学式：$C_{31}H_{41}N_7O_6$

精密質量：６０７．３１

分子量：６０７．７０

（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

【０３４２】

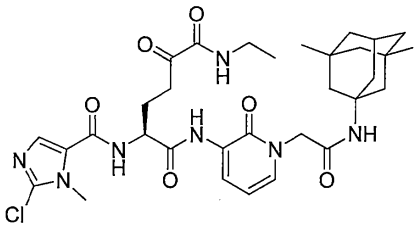
化合物Ｉ－２５の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３－メチル－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。収量：３７ｍｇ、５９％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６０８．５［

Ｍ＋Ｈ］＋

化合物Ｉ－２６の調製

【０３４３】

【化１０６】



化学式：$C_{32}H_{42}ClN_7O_6$

精密質量：６５５．２９

分子量：６５６．１７

（Ｓ）－２－（２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

【０３４４】

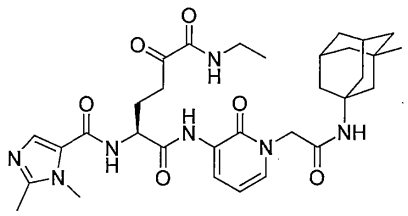
化合物Ｉ－２６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－４に従って行った。

収量：５７ｍｇ、７１％（最終ステップ）　ＥＳＩ－ＭＳ：６５６．５／６５８．５［Ｍ＋Ｈ］＋

化合物Ｉ－２７の調製

【０３４５】

【化１０７】



化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$

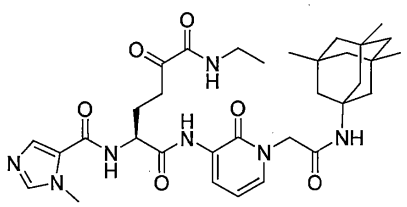
精密質量：６２１．３３

分子量：６２１．７３

（Ｓ）－２－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

【０３４６】

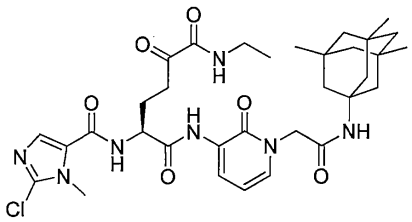
化合物Ｉ－２７の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－２５に従って行った。
収量：２９ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－２８の調製
【０３４７】
【化１０８】



化学式：$C_{33}H_{45}N_7O_6$
精密質量：６３５．３４
分子量：６３５．７５
（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

【０３４８】
化合物Ｉ－２８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：４８ｍｇ、６３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－２９の調製
【０３４９】

【化１０９】



化学式：$C_{33}H_{44}ClN_7O_6$

精密質量：６６９．３０

分子量：６７０．２０

（Ｓ）－２－（２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

【０３５０】

化合物Ｉ－２９の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－２８に従って行った。

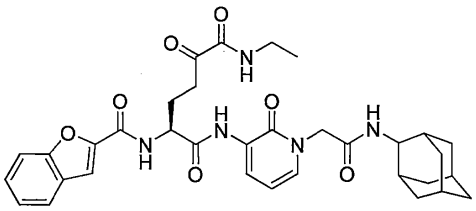
収量：２３ｍｇ、５２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６７０．５／６７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－３０の調製

【０３５１】

【化１１０】



（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{39}N_5O_7$

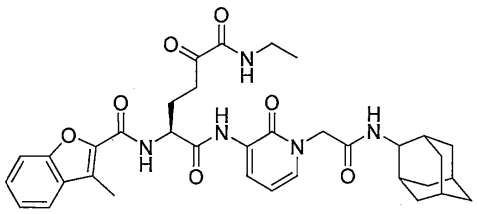
精密質量：６２９．２８

分子量：６２９．７０

【０３５２】

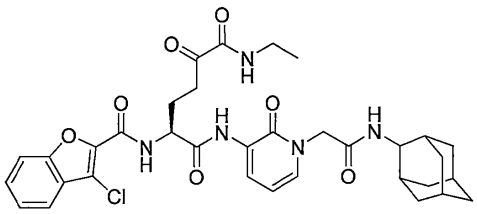
化合物Ｉ－３０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：７３ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－３１の調製
【０３５３】
【化１１１】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチルベンゾフラン－２）－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{35}H_{41}N_5O_7$
精密質量：６４３．３０
分子量：６４３．７３

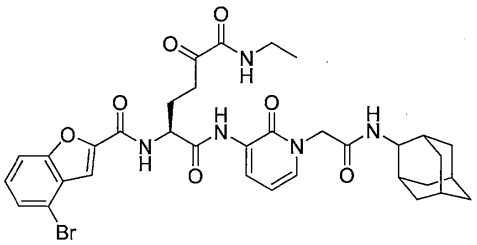
【０３５４】
化合物Ｉ－３１の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：９０ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－３２の調製
【０３５５】
【化１１２】



（Ｓ）－２－（３－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{38}ClN_5O_7$
精密質量：６６３．２５
分子量：６６４．１５

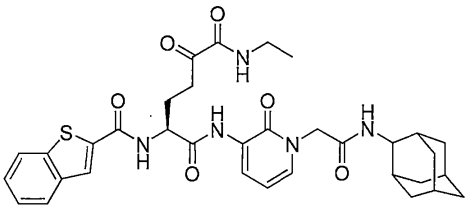
【０３５６】
化合物Ｉ－３２の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン

－２－カルボン酸の代わりに３－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：５６ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．４／６６６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－３３の調製
【０３５７】
【化１１３】



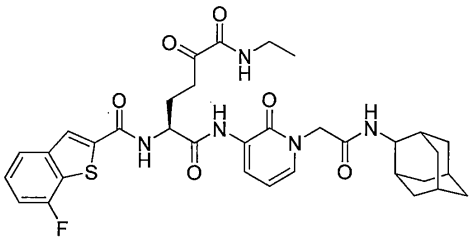
（Ｓ）－２－（４－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{38}BrN_5O_7$
精密質量：７０７．２０
分子量：７０８．６０

【０３５８】
化合物Ｉ－３３の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ブロモ－１－ベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：６４ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：７０８．３／７１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－３４の調製
【０３５９】
【化１１４】



（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{39}N_5O_6S$
精密質量：６４５．２６
分子量：６４５．７７

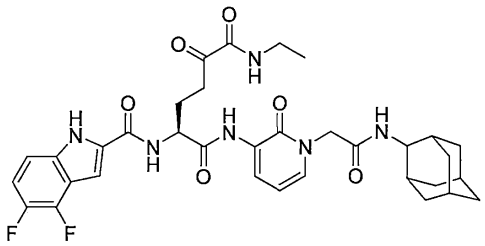
【０３６０】
化合物Ｉ－３４の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：５１ｍｇ、６７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－３５の調製
【０３６１】
【化１１５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{38}FN_5O_6S$
精密質量：６６３．２５
分子量：６６３．７６

【０３６２】
化合物Ｉ－３５の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：３６ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－３６の調製
【０３６３】

【化１１６】



（Ｓ）－２－（４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{38}F_2N_6O_6$

精密質量：６６４．２８

分子量：６６４．７０

【０３６４】

化合物Ｉ－３６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

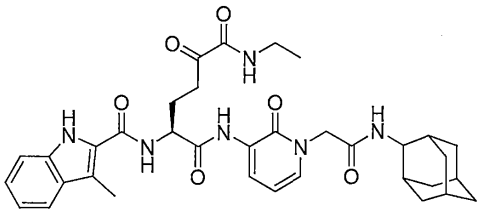
収量：４８ｍｇ、６７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－３７の調製

【０３６５】

【化１１７】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{35}H_{42}N_6O_6$

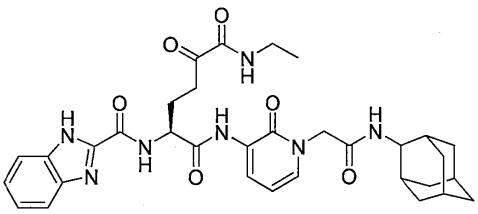
精密質量：６４２．３２

分子量：６４２．７４

【０３６６】

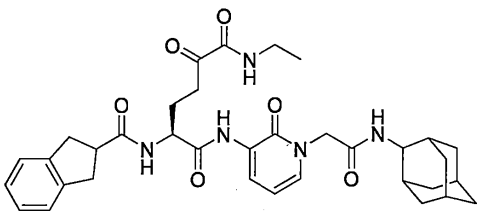
化合物Ｉ－３７の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

収量：４２ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６４３．５［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－３８の調製
【０３６７】
【化１１８】



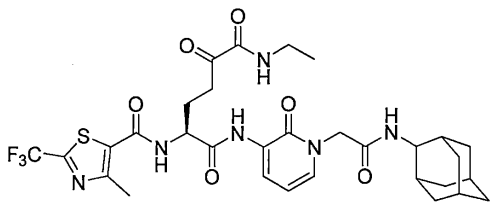
（Ｓ）－２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{33}H_{39}N_7O_6$
精密質量：６２９．３０
分子量：６２９．７１

【０３６８】
化合物Ｉ－３８の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：２６ｍｇ、５５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３０．５［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－３９の調製
【０３６９】
【化１１９】



（Ｓ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{35}H_{43}N_5O_6$
精密質量：６２９．３２
分子量：６２９．７５

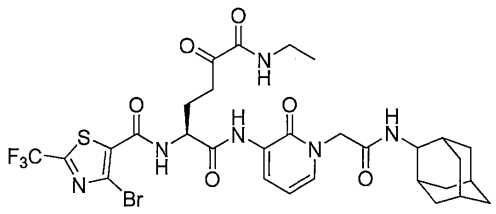
【０３７０】
化合物Ｉ－３９の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：１９ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－４０の調製
【０３７１】
【化１２０】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{37}F_3N_6O_6S$
精密質量：６７８．２４
分子量：６７８．７２

【０３７２】
化合物Ｉ－４０の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：３４ｍｇ、６１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－４１の調製
【０３７３】

【化１２１】



（Ｓ）－２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{34}BrF_3N_6O_6S$

精密質量：７４２．１４

分子量：７４３．５９

【０３７４】

化合物Ｉ－４１の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

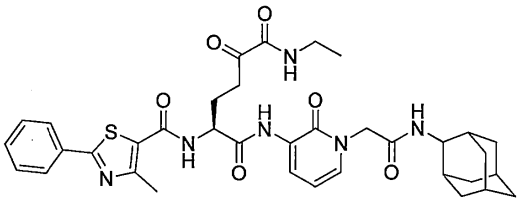
収量：３９ｍｇ、５６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７４３．３／７４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－４２の調製

【０３７５】

【化１２２】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{36}H_{42}N_6O_6S$

精密質量：６８６．２９

分子量：６８６．８２

【０３７６】

化合物Ｉ－４２の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

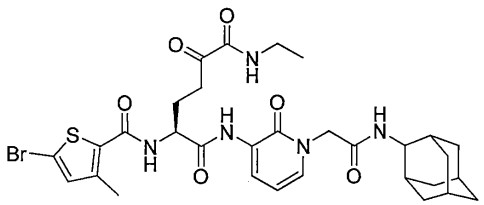
収量：４３ｍｇ、６９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－４３の調製

【０３７７】

【化１２３】



（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{38}BrN_5O_6S$

精密質量：６８７．１７

分子量：６８８．６３

【０３７８】

化合物Ｉ－４３の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

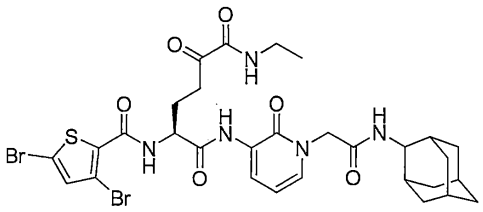
収量：５５ｍｇ、６７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６８８．３／６９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－４４の調製

【０３７９】

【化１２４】



（Ｓ）－２－（３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

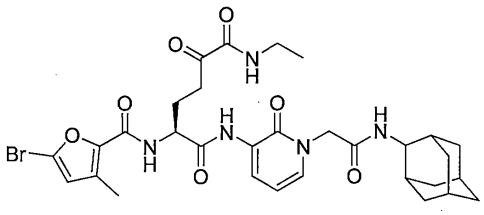
化学式：$C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

精密質量：７５１．０７

分子量：７５３．５０

【０３８０】

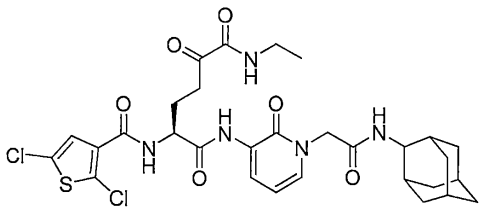
化合物Ｉ－４４の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：４３ｍｇ、６０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：７５２．２／７５４．２／７５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－４５の調製
【０３８１】
【化１２５】



（Ｓ）－２－（５－ブロモ－３－メチルフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{38}BrN_5O_7$
精密質量：６７１．２０
分子量：６７２．５７

【０３８２】
化合物Ｉ－４５の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに５－ブロモ－３－メチルフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：５２ｍｇ、７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７２．３／６７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－４６の調製
【０３８３】

【化１２６】



（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_6S$

精密質量：６６３．１７

分子量：６６４．６０

【０３８４】

化合物Ｉ－４６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

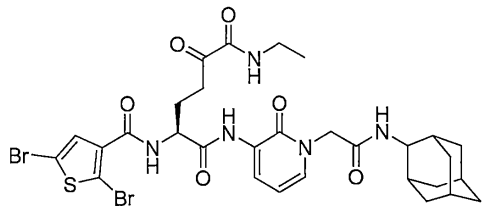
収量：８５ｍｇ、７２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．３／６６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－４７の調製

【０３８５】

【化１２７】



（Ｓ）－２－（２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

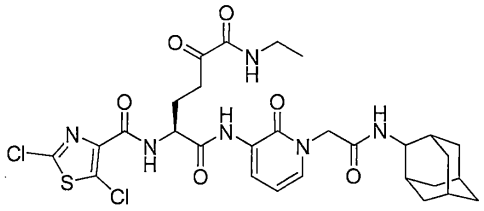
精密質量：７５１．０７

分子量：７５３．５０

【０３８６】

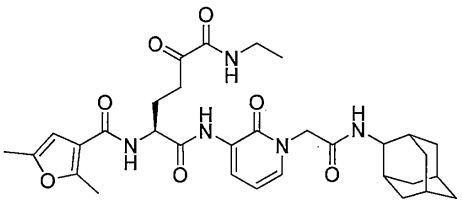
化合物Ｉ－４７の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

収量：６４ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：７５２．２／７５４．２／７５６．２［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－４８の調製
【０３８７】
【化１２８】



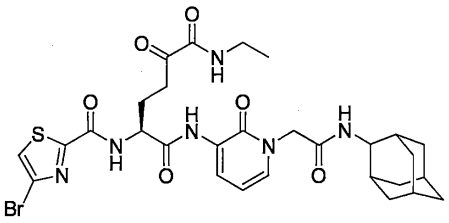
（Ｓ）－２－（２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_6S$
精密質量：６６４．１６
分子量：６６５．５９

【０３８８】
化合物Ｉ－４８の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：２６ｍｇ、４８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６６５．３／６６７．３［Ｍ＋Ｈ］＋
化合物Ｉ－４９の調製
【０３８９】
【化１２９】



（Ｓ）－２－（２，５－ジメチルフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド、
化学式：$C_{32}H_{41}N_5O_7$
精密質量：６０７．３０
分子量：６０７．７０

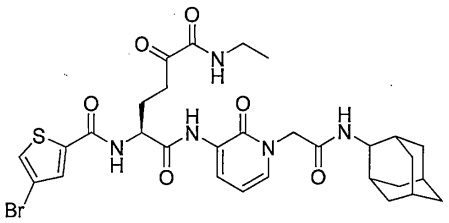
【０３９０】
化合物Ｉ－４９の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジメチルフラン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：５３ｍｇ、７４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－５０の調製
【０３９１】
【化１３０】



（Ｓ）－２－（４－ブロモチアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{29}H_{35}BrN_6O_6S$
精密質量：６７４．１５
分子量：６７５．５９

【０３９２】
化合物Ｉ－５０の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ブロモチアゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：３７ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７５．３／６７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－５１の調製
【０３９３】

【化１３１】



（Ｓ）－２－（４－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{36}BrN_5O_6S$

精密質量：６７３．１６

分子量：６７４．６１

【０３９４】

化合物Ｉ－５１の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

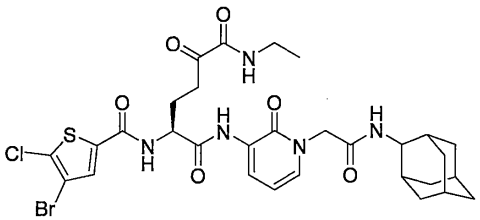
収量：５２ｍｇ、６６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６７４．３／６７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－５２の調製

【０３９５】

【化１３２】



（Ｓ）－２－（４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{35}BrClN_5O_6S$

精密質量：７０７．１２

分子量：７０９．０５

【０３９６】

化合物Ｉ－５２の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

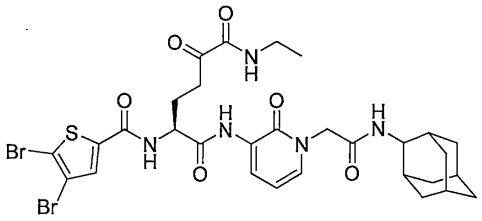
収量：４８ｍｇ、６５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７０８．２／７１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－５３の調製

【０３９７】

【化１３３】



（Ｓ）－２－（４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{35}Br_2N_5O_6S$

精密質量：７５１．０７

分子量：７５３．５０

【０３９８】

化合物Ｉ－５３の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

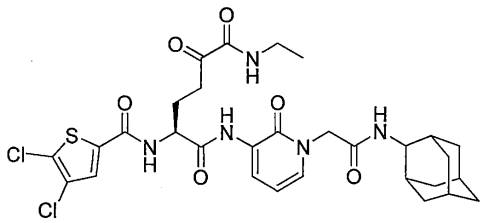
収量：５２ｍｇ、６３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７５２．２／７５４．２／７５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－５４の調製

【０３９９】

【化１３４】



（Ｓ）－２－（４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

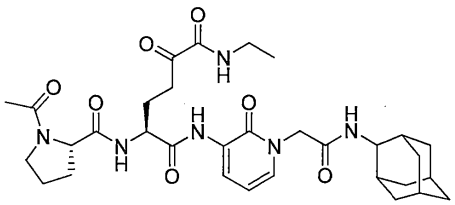
化学式：$C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_6S$

精密質量：６６３．１７

分子量：６６４．６０

【０４００】

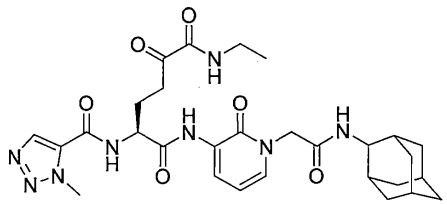
化合物Ｉ－５４の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：６３ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．２／６６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－５５の調製
【０４０１】
【化１３５】



（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{32}H_{44}N_6O_7$
精密質量：６２４．３３
分子量：６２４．７３

【０４０２】
化合物Ｉ－５５の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：７６ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－５６の調製
【０４０３】

【化１３６】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{38}N_8O_6$

精密質量：５９４．２９

分子量：５９４．６６

【０４０４】

化合物Ｉ－５６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

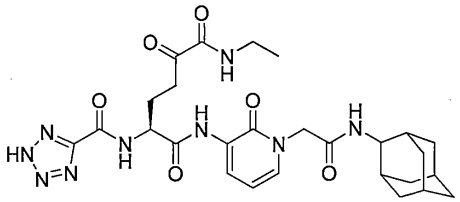
収量：５０ｍｇ、６１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－５７の調製

【０４０５】

【化１３７】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{27}H_{35}N_9O_6$

精密質量：５８１．２７

分子量：５８１．６２

【０４０６】

化合物Ｉ－５７の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２Ｈ－テトラゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

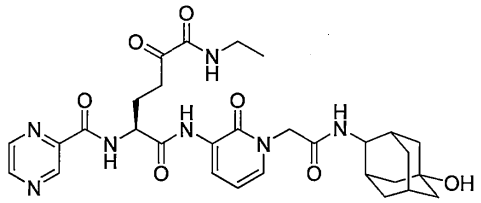
収量：３２ｍｇ、４８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－５８の調製

【０４０７】

【化１３８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ヒドロキシアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（ピラジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{37}N_7O_7$

精密質量：６０７．２８

分子量：６０７．６６

【０４０８】

化合物Ｉ－５８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－ヒドロキシ－２－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにピラジン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

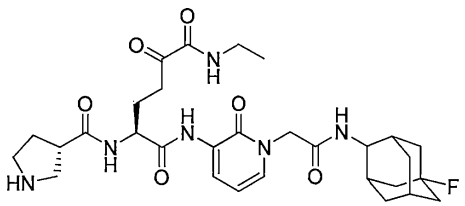
収量：２６ｍｇ、５３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－５９の調製

【０４０９】

【化１３９】



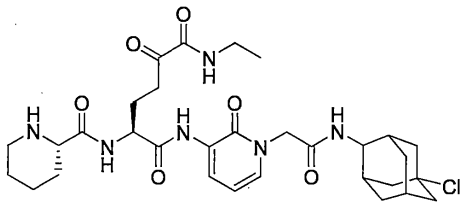
（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－フルオロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{41}FN_6O_6$

精密質量：６００．３１

分子量：６００．６８

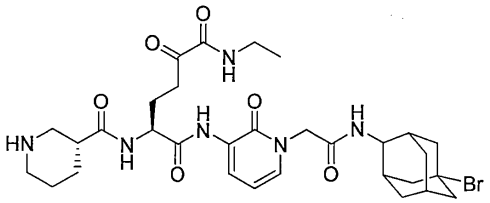
【０４１０】
化合物Ｉ－５９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－フルオロ－２－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を、上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。
収量：３５ｍｇ、８３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－６０の調製
【０４１１】
【化１４０】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－クロロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{43}ClN_6O_6$
精密質量：６３０．２９
分子量：６３１．１６

【０４１２】
化合物Ｉ－６０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－クロロ－２－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピペリジン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を、上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。
収量：３７ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３１．４／６３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－６１の調製
【０４１３】

【化１４１】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－ブロモアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{43}BrN_6O_6$

精密質量：６７４．２４

分子量：６７５．６１

【０４１４】

化合物Ｉ－６１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－ブロモ－２－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－１－Ｂｏｃ－ピペリジン－３－を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を、上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。

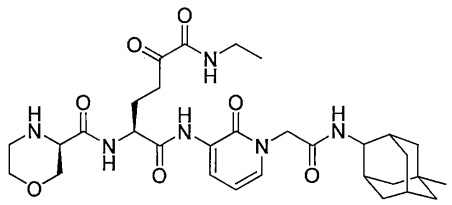
収量：３５ｍｇ、７２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６７５．３／６７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－６２の調製

【０４１５】

【化１４２】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－メチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－モルホリン－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{44}N_6O_7$

精密質量：６１２．３３

分子量：６１２．７２

【０４１６】

化合物Ｉ－６２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－メチル－２－アダマンタンアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－４－Ｂｏｃ－モルホリン－３－を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。

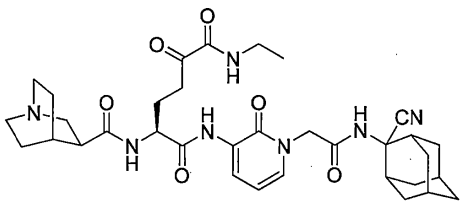
収量：３１ｍｇ、８０％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－６３の調製

【０４１７】

【化１４３】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボニトリルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（（３Ｓ，４Ｒ）－キヌクリジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{45}N_7O_6$

精密質量：６４７．３４

分子量：６４７．７６

【０４１８】

化合物Ｉ－６３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに２－アミノアダマンタン－２－カルボニトリルを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにキヌクリジン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

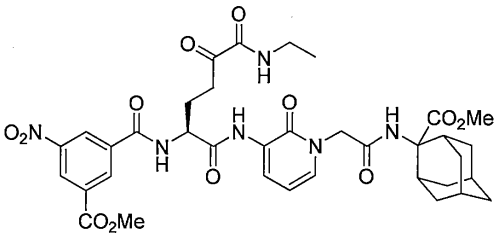
収量：２４ｍｇ、５６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６４８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－６４の調製

【０４１９】

【化１４４】



化学式：$C_{36}H_{42}N_5O_{12}$

精密質量：７５０．２９

分子量：７５０．７５

【０４２０】

化合物Ｉ－６４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに２－メチル２－アミノアダマンタン－２－カルボキシレート、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにモノ－メチル５－ニトロイソフタレートを使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

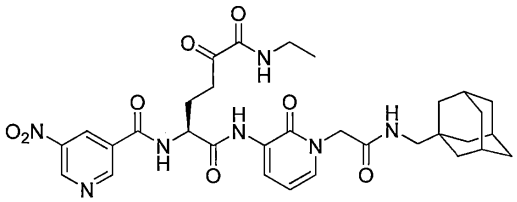
収量：４６ｍｇ、７１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－６５の調製

【０４２１】

【化１４５】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－ニトロニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{39}N_7O_8$

精密質量：６４９．２９

分子量：６４９．６９

【０４２２】

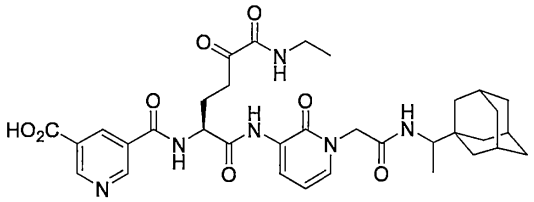
化合物Ｉ－６５の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－アダマンタンメチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに５－ニトロニコチン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：６１ｍｇ、７４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－６６の調製

【０４２３】
【化１４６】



５－（（２Ｓ）－１－（１－（２－１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸

化学式：$C_{34}H_{42}N_6O_8$

精密質量：６６２．３１

分子量：６６２．７３

【０４２４】

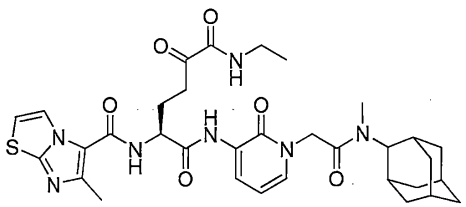
化合物Ｉ－６６の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－リマンタジンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３，５－ピリジンジカルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：３１ｍｇ、５６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－６７の調製

【０４２５】
【化１４７】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソキサンジアミド

化学式：$C_{33}H_{41}N_7O_6S$

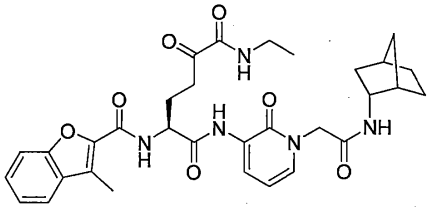
精密質量：６６３．２８

分子量：６６３．７９

【０４２６】

化合物Ｉ－６７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマン

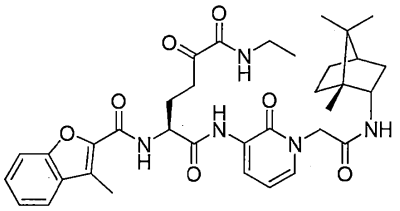
タンアミンの代わりにＮ－メチル－２－アダマンタンアミン、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２３ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－６８の調製
【０４２７】
【化１４８】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{32}H_{37}N_5O_7$
精密質量：６０３．２７
分子量：６０３．６７

【０４２８】
化合物Ｉ－６８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミン、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：１０６ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－６９の調製
【０４２９】

【化１４９】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{35}H_{43}N_5O_7$

精密質量：６４５．３２

分子量：６４５．７５

【０４３０】

化合物Ｉ－６９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（Ｒ）－（＋）－ボルニルアミン、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

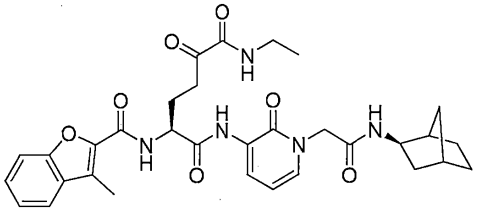
収量：８６ｍｇ、７２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－７０の調製

【０４３１】

【化１５０】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

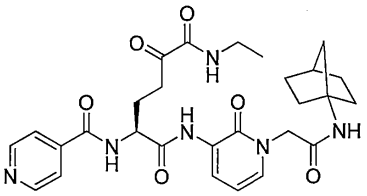
化学式：$C_{32}H_{37}N_5O_7$

精密質量：６０３．２７

分子量：６０３．６７

【０４３２】

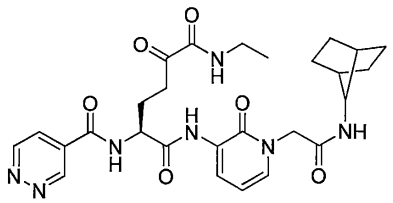
化合物Ｉ－７０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：９４ｍｇ、７９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７１の調製
【０４３３】
【化１５１】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１ｓ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イソニコチンアミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{28}H_{34}N_6O_6$
精密質量：５５０．２５
分子量：５５０．６１

【０４３４】
化合物Ｉ－７１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにイソニコチン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：７７ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７２の調製
【０４３５】

【化１５２】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{27}H_{33}N_7O_6$

精密質量：５５１．２５

分子量：５５１．５９

【０４３６】

化合物Ｉ－７２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにピリダジン－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

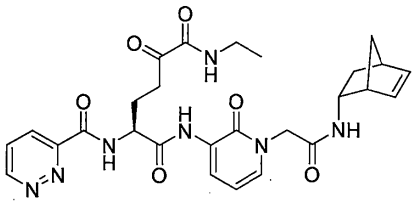
収量：４４ｍｇ、６１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５５２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－７３の調製

【０４３７】

【化１５３】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（ピリダジン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{27}H_{31}N_7O_6$

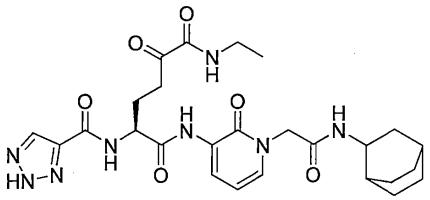
精密質量：５４９．２３

分子量：５４９．５８

【０４３８】

化合物Ｉ－７３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール

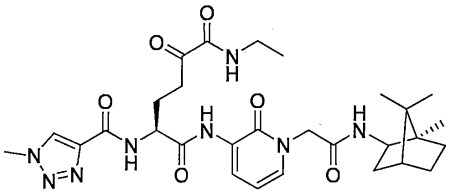
－５－カルボン酸の代わりにピリダジン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３１ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７４の調製
【０４３９】
【化１５４】



（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{26}H_{34}N_8O_6$
精密質量：５５４．２６
分子量：５５４．６０

【０４４０】
化合物Ｉ－７４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．２］オクト－２－イルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３５ｍｇ、５７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７５の調製
【０４４１】

【化１５５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{40}N_8O_6$

精密質量：５９６．３１

分子量：５９６．６８

【０４４２】

化合物Ｉ－７５の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（Ｒ）－（－）－イソボルニルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

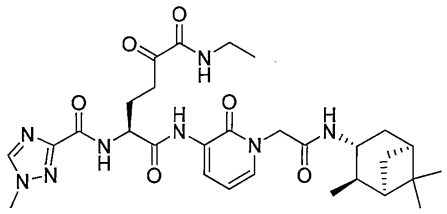
収量：４４ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－７６の調製

【０４４３】

【化１５６】



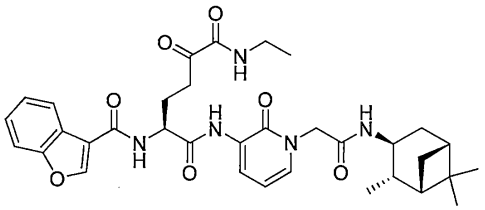
（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{40}N_8O_6$

精密質量：５９６．３１

分子量：５９６．６８

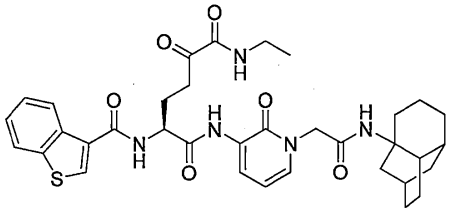
【０４４４】
化合物Ｉ－７６の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－（－）－イソピノカンフェイルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：５１ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７７の調製
【０４４５】
【化１５７】



（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－Ｎ１－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{41}N_5O_7$
精密質量：６３１．３０
分子量：６３１．７２

【０４４６】
化合物Ｉ－７７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－（＋）－イソピノカンフェイルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：６６ｍｇ、７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－７８の調製
【０４４７】

【化１５８】



（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－ホモイソツイスタン（ｈｏｍｏｉｓｏｔｗｉｓｔａｎｅ）－３－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{35}H_{41}N_5O_6S$

精密質量：６５９．２８

分子量：６５９．７９

【０４４８】

化合物Ｉ－７８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに３－アミノ－４－ホモイソツイスタンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

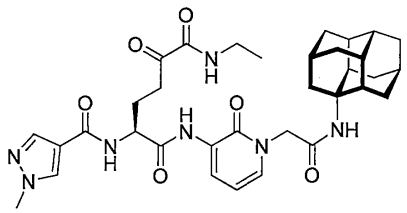
収量：４２ｍｇ、５９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－７９の調製

【０４４９】

【化１５９】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{43}N_7O_6$

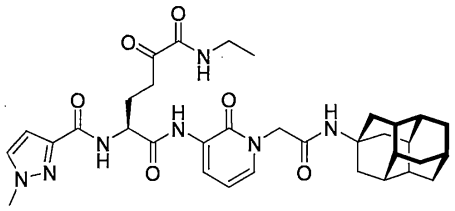
精密質量：６４５．３３

分子量：６４５．７５

【０４５０】

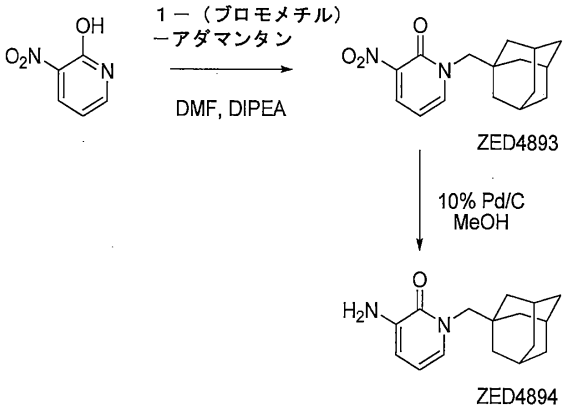
化合物Ｉ－７９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマン

タンアミンの代わりに１－アミノジアマンタンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２８ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－８０の調製
【０４５１】
【化１６０】

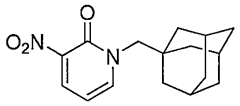


（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（ジアマンタン－４－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{34}H_{43}N_7O_6$
精密質量：６４５．３３
分子量：６４５．７５

【０４５２】
化合物Ｉ－８０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノジアマンタンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３６ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
スキームＩ－３　新しい構成要素
【０４５３】
【化１６１】

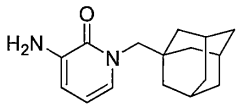


【０４５４】
１　化合物ＺＥＤ４８９３の調製
【０４５５】
【化１６２】



１－（１－アダマンチルメチル）－３－ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オン
化学式：$C_{16}H_{20}N_2O_3$
精密質量：２８８．１５
分子量：２８８．３４

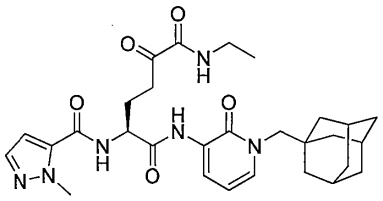
【０４５６】
５００ｍｇ（３．５７ｍｍｏｌ）の２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジンおよび８１８ｍｇ（１ｅｑ）の１－（ブロモメチル）アダマンタンを、１０ｍＬのＤＭＦおよび１．２４ｍＬのＤＩＰＥＡ（２ｅｑ）を有する溶液に溶解し、および室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ；残渣を３０ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解し、および１０ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）、およびブラインをそれぞれ用いて２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、および溶媒を蒸発させた。残渣を、ＨＰＬＣによって精製した。
収量：４８４ｍｇ、４７％
ＥＳＩ－ＭＳ：２８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
２　化合物ＺＥＤ４８９４の調製
【０４５７】
【化１６３】



３－アミノ－１－（１－アダマンチルメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン
化学式：$C_{16}H_{22}N_2O$
精密質量：２５８．１７
分子量：２５８．３６

【０４５８】
４８４ｍｇ（１．６８ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４８９３を、３０ｍＬのＭｅＯＨに懸濁し、その後５０ｍｇの活性炭上のパラジウム（１０％）（未還元）を添加した。懸濁液を、水素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。触媒をろ過し、および溶媒を蒸発させた。
収量：３３９ｍｇ、７８％
ＥＳＩ－ＭＳ：２５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－８１の調製
【０４５９】

【化１６４】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{38}N_6O_5$

精密質量：５５０．２９

分子量：５５０．６５

【０４６０】

化合物Ｉ－８１の合成を、ステップ５（Ｉ－１ａに従う）においてＺＥＤ３９１３の代わりにＺＥＤ４８９４を使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

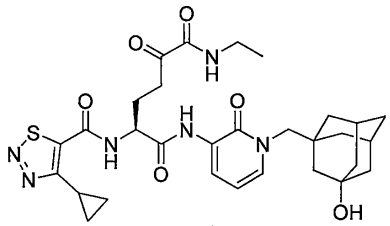
収量：４３ｍｇ、６５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－８２の調製

【０４６１】

【化１６５】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ヒドロキシ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（４－シクロプロピル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{38}N_6O_6$

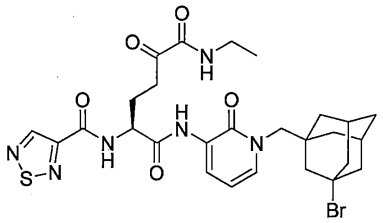
精密質量：６１０．２６

分子量：６１０．７２

【０４６２】

化合物Ｉ－８２の合成を、１－（ブロモメチル）アダマンタン（ＺＥＤ４８９３に従う）の代わりに３－（ブロモメチル）－１－アダマンタノールを使用して、および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに４－シクロプロピル－［１，２，３］

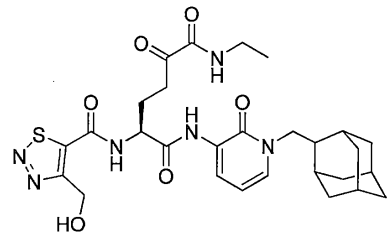
チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－８１に従って行った。
収量：２６ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６１１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－８３の調製
【０４６３】
【化１６６】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（（３－ブロモ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，５－チアジアゾール－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{27}H_{33}BrN_6O_5S$
精密質量：６３２．１４
分子量：６３３．５６

【０４６４】
化合物Ｉ－８３の合成を、１－（ブロモメチル）アダマンタン（ＺＥＤ４８９３に従う）の代わりに１－ブロモ－３－（ブロモメチル）アダマンタンを使用して、および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１，２，５－チアジアゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－８１に従って行った。
収量：４２ｍｇ、６１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６３３．３／６３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－８４の調製
【０４６５】

【化１６７】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{28}H_{36}N_6O_6S$

精密質量：５８４．２４

分子量：５８４．６９

【０４６６】

化合物Ｉ－８４の合成を、１－（ブロモメチル）アダマンタン（ＺＥＤ４８９３に従う）の代わりに２－（ブロモメチル）アダマンタンを使用して、および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－８１に従って行った。テトラヒドロピラニル（Ｔｈｐ）保護基を、最終ステップにおいてＴＦＡによって切断した。

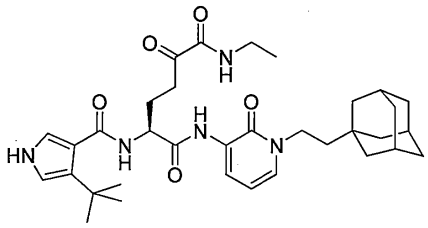
収量：１５ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－８５の調製

【０４６７】

【化１６８】



（Ｓ）－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）エチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{47}N_5O_5$

精密質量：６０５．３６

分子量：６０５．７７

【０４６８】

化合物Ｉ－８５の合成を、１－（ブロモメチル）アダマンタン（ＺＥＤ４８９３に従う）の代わりに１－（２－ブロモエチル）アダマンタン、および１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－８１に従って行った。

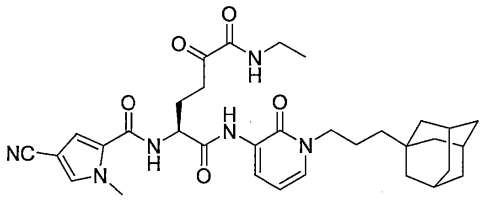
収量：３２ｍｇ、５８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－８６の調製

【０４６９】

【化１６９】



（Ｓ）－２－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（１－アダマンチルアミノ）プロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{33}H_{42}N_6O_5$

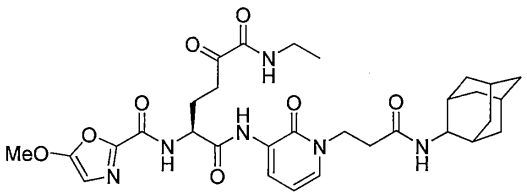
精密質量：６０２．３２

分子量：６０２．７２

【０４７０】

化合物Ｉ－８６の合成を、１－（ブロモメチル）アダマンタン（ＺＥＤ４８９３に従う）の代わりに１－（３－ブロモプロピル）アダマンタン、および１－メチル－１Ｈ－ピラ

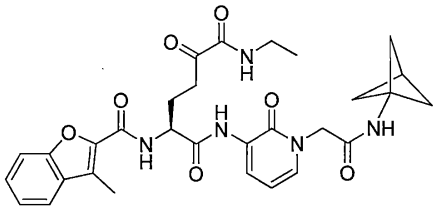
ゾール－５－カルボン酸の代わりに４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－８１に従って行った。
収量：２８ｍｇ、５１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－８７の調製
【０４７１】
【化１７０】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（３－（２－アダマンチルアミノ）－３－オキソプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メトキシオキサゾール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{40}N_6O_8$
精密質量：６２４．２９
分子量：６２４．６８

【０４７２】
化合物Ｉ－８７の合成を、クロロ酢酸（ＺＥＤ１６５７に従う）の代わりに３－クロロプロピオン酸を使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに５－メトキシオキサゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３９ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－８８の調製
【０４７３】

【化１７１】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{35}N_5O_7$

精密質量：５７５．２４

分子量：５７５．６１

【０４７４】

化合物Ｉ－８８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミン、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

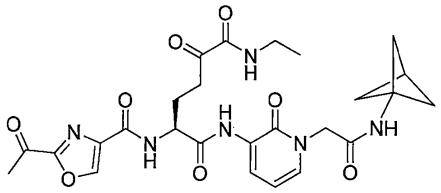
収量：１０７ｍｇ、８１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－８９の調製

【０４７５】

【化１７２】



（Ｓ）－２－（２－アセチルオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{26}H_{30}N_6O_8$

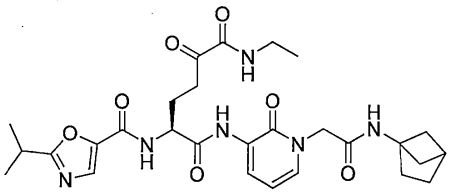
精密質量：５５４．２１

分子量：５５４．５５

【０４７６】

化合物Ｉ－８９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびス

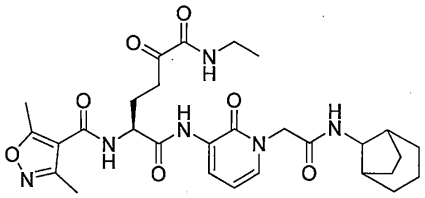
テップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２－アセチルオキサゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：６８ｍｇ、７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９０の調製
【０４７７】
【化１７３】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{28}H_{36}N_6O_7$
精密質量：５６８．２６
分子量：５６８．６２

【０４７８】
化合物Ｉ－９０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：４６ｍｇ、６０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５６９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９１の調製
【０４７９】

【化１７４】



（２Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{38}N_6O_7$

精密質量：５８２．２８

分子量：５８２．６５

【０４８０】

化合物Ｉ－９１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

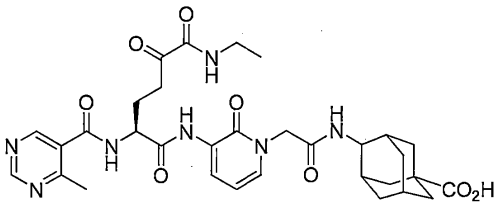
収量：３２ｍｇ、５４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５８３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－９２の調製

【０４８１】

【化１７５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－カルボキシ－２－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{39}N_7O_8$

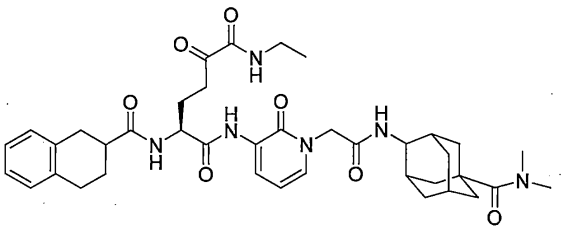
精密質量：６４９．２９

分子量：６４９．６９

【０４８２】

化合物Ｉ－９２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－１－カルボン酸を使用して、およびステ

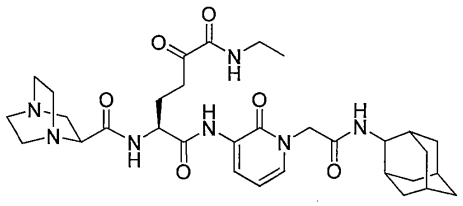
ップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチルピリミジン－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３５ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９３の調製
【０４８３】
【化１７６】



（５Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{37}H_{45}N_5O_7$
精密質量：６７１．３３
分子量：６７１．７８

【０４８４】
化合物Ｉ－９３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミドを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）において１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３１ｍｇ、５５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９４の調製
【０４８５】

【化１７７】



（Ｓ）－２－（（Ｓ）－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{45}N_7O_6$

精密質量：６２３．３４

分子量：６２３．７４

【０４８６】

化合物Ｉ－９４の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

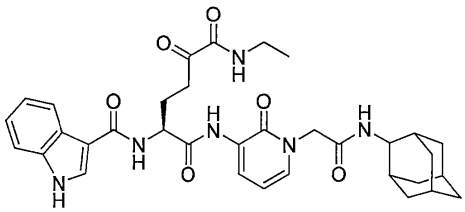
収量：３９ｍｇ、５８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－９５の調製

【０４８７】

【化１７８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{34}H_{40}N_6O_6$

精密質量：６２８．３０

分子量：６２８．７２

【０４８８】

化合物Ｉ－９５の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１Ｈ－インドール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

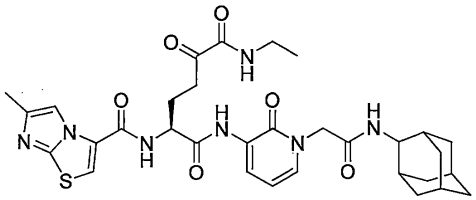
収量：５６ｍｇ、７４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－９６の調製

【０４８９】

【化１７９】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－３－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{32}H_{39}N_7O_6S$

精密質量：６４９．２７

分子量：６４９．７６

【０４９０】

化合物Ｉ－９６の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］チアゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。

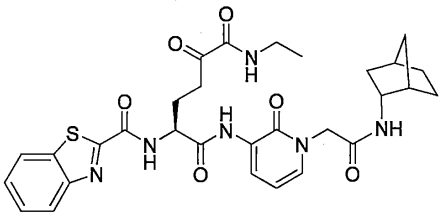
収量：３３ｍｇ、５６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

化合物Ｉ－９７の調製

【０４９１】

【化１８０】



（Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

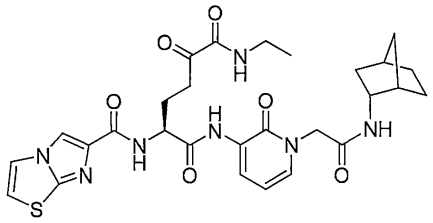
化学式：$C_{30}H_{34}N_6O_6S$

精密質量：６０６．２３

分子量：６０６．６９

【０４９２】

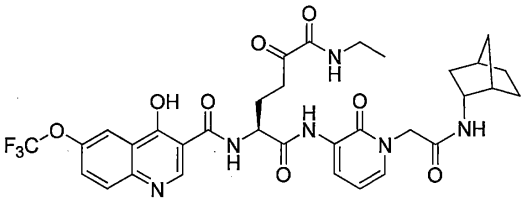
化合物Ｉ－９７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，３－ベンゾチアゾール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：４５ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９８の調製
【０４９３】
【化１８１】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{28}H_{33}N_7O_6S$
精密質量：５９５．２２
分子量：５９５．６７

【０４９４】
化合物Ｉ－９８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにイミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］チアゾール－６－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２６ｍｇ、５０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－９９の調製
【０４９５】

【化１８２】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{33}H_{35}F_3N_6O_8$

精密質量：７００．２５

分子量：７００．６６

【０４９６】

化合物Ｉ－９９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

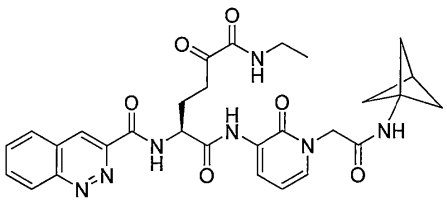
収量：１５ｍｇ、４２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１００の調製

【０４９７】

【化１８３】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（シンノリン－３－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{29}H_{31}N_7O_6$

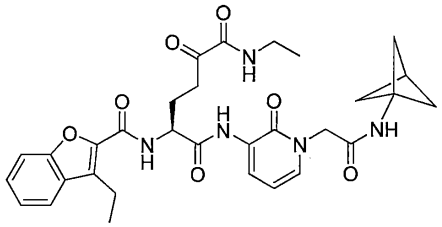
精密質量：５７３．２３

分子量：５７３．６０

【０４９８】

化合物Ｉ－１００の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマ

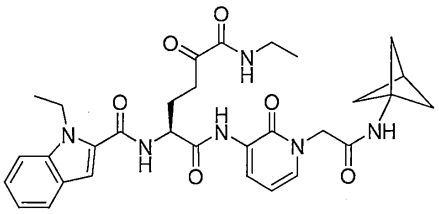
ンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－シンノリンカルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３７ｍｇ、６５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０１の調製
【０４９９】
【化１８４】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（３－エチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{35}N_5O_7$
精密質量：５８９．２５
分子量：５８９．６４

【０５００】
化合物Ｉ－１０１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－エチルベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：５５ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０２の調製
【０５０１】

【化１８５】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{36}N_5O_6$

精密質量：５８８．２７

分子量：５８８．６５

【０５０２】

化合物Ｉ－１０２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

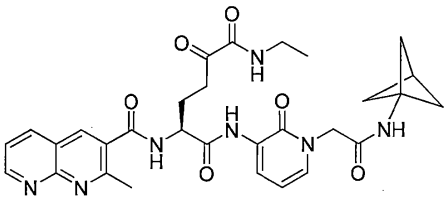
収量：４３ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５８９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１０３の調製

【０５０３】

【化１８６】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{30}H_{33}N_7O_6$

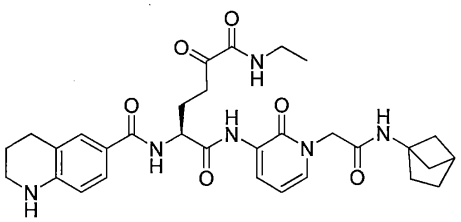
精密質量：５８７．２５

分子量：５８７．６３

【０５０４】

化合物Ｉ－１０３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマ

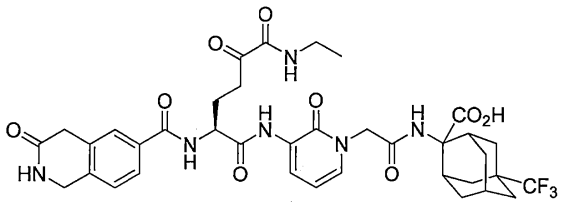
ンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：４０ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０４の調製
【０５０５】
【化１８７】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{38}N_6O_6$
精密質量：５９０．２９
分子量：５９０．６７

【０５０６】
化合物Ｉ－１０４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりＮ－Ｂｏｃ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を、上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。
収量：２７ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５９１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０５の調製
【０５０７】

【化１８８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（２－カルボキシ－２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）アダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{37}H_{41}F_3N_6O_9$

精密質量：７７０．２９

分子量：７７０．７５

【０５０８】

化合物Ｉ－１０５の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）アダマンタン－２－カルボン酸を使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－カルボン酸を使用して化合物Ｉ－１に従って行った。

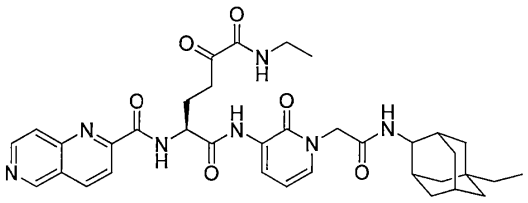
収量：１９ｍｇ、４４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：７７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１０６の調製

【０５０９】

【化１８９】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（５－エチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（１，６－ナフチリジン－２－カルボキサミド）－２－オキソヘキサンジアミド

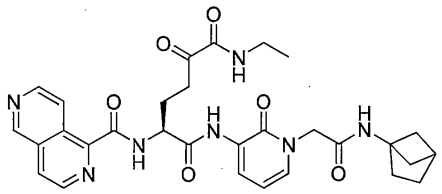
化学式：$C_{36}H_{43}N_7O_6$

精密質量：６６９．３３

分子量：６６９．７７

【０５１０】

化合物Ｉ－１０６の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに５－エチルアダマンタン－２－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，６－ナフチリジン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２５ｍｇ、５４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０７の調製
【０５１１】
【化１９０】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（２，６－ナフチリジン－１－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド

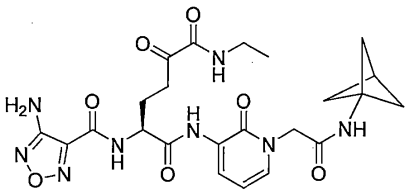
化学式：$C_{30}H_{33}N_7O_6$

精密質量：５８７．２５

分子量：５８７．６３

【０５１２】
化合物Ｉ－１０７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２，６－ナフチリジン－１－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：５８ｍｇ、７４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１０８の調製
【０５１３】

【化１９１】



（Ｓ）－２－（４－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{23}H_{28}N_8O_7$

精密質量：５２８．２１

分子量：５２８．５２

【０５１４】

化合物Ｉ－１０８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。最終生成物を上述の脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得て、およびＨＰＬＣによって精製した。

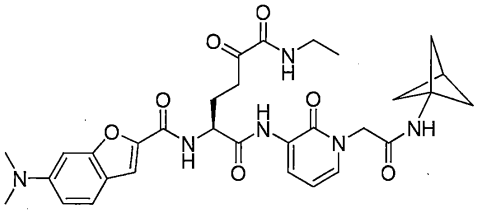
収量：２７ｍｇ、７７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１０９の調製

【０５１５】

【化１９２】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－（６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{31}H_{36}N_6O_7$

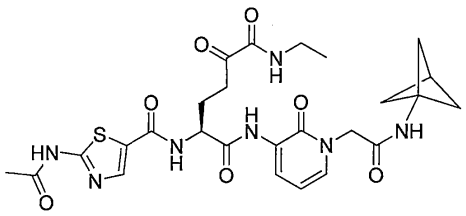
精密質量：６０４．２６

分子量：６０４．６５

【０５１６】

化合物Ｉ－１０９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマ

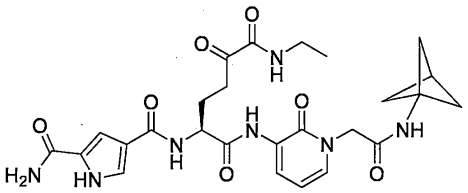
ンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３５ｍｇ、５７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１０の調製
【０５１７】
【化１９３】



（Ｓ）－２－（２－アセトアミドチアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{26}H_{31}N_7O_7S$
精密質量：５８５．２０
分子量：５８５．６３

【０５１８】
化合物Ｉ－１１０の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに２－アセチルアミノ－５－チアゾールカルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２５ｍｇ、４９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１１の調製
【０５１９】

【化１９４】



（Ｓ）－Ｎ４－（１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（エチルアミノ）－１，５，６－トリオキソヘキサン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－２，４－ジカルボキサミド

化学式：$C_{26}H_{31}N_7O_7$

精密質量：５５３．２３

分子量：５５３．５７

【０５２０】

化合物Ｉ－１１１の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに５－カルバモイル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

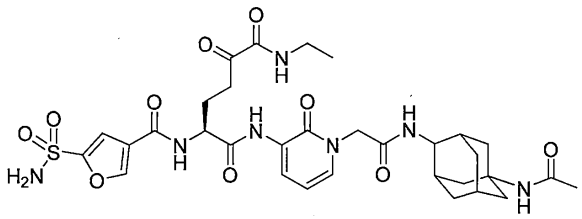
収量：１９ｍｇ、４２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１１２の調製

【０５２１】

【化１９５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソ－５－（５－スルファモイルフラン－３－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

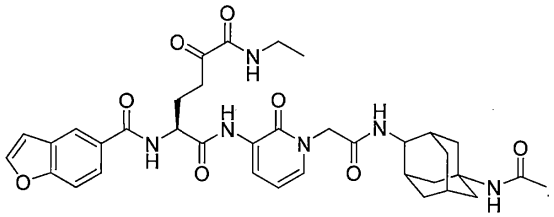
化学式：$C_{32}H_{41}N_7O_{10}S$

精密質量：７１５．２６

分子量：７１５．７７

【０５２２】

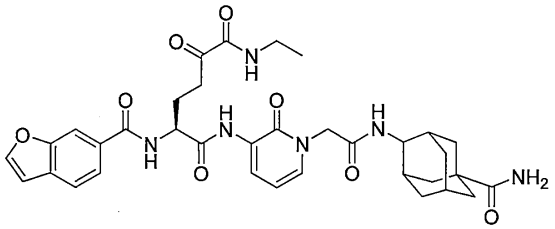
化合物Ｉ－１１２の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに５－スルファモイルフラン－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２４ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：７１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１３の調製
【０５２３】
【化１９６】



（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－５－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン　－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{36}H_{42}N_6O_8$
精密質量：６８６．３１
分子量：６８６．７５

【０５２４】
化合物Ｉ－１１３の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３０ｍｇ、５８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１４の調製
【０５２５】

【化１９７】



（Ｓ）－２－（ベンゾフラン－６－カルボキサミド）－Ｎ６－エチル－Ｎ１－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－オキソヘキサンジアミド

化学式：$C_{35}H_{40}N_6O_8$

精密質量：６７２．２９

分子量：６７２．７３

【０５２６】

化合物Ｉ－１１４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミドを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－６－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に行った。

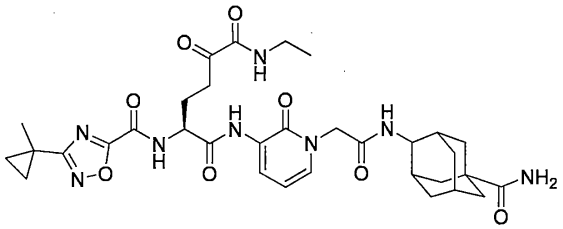
収量：３７ｍｇ、６５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：６７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１１５の調製

【０５２７】

【化１９８】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド）－２－オキソキサンジアミド

化学式：$C_{33}H_{42}N_8O_8$

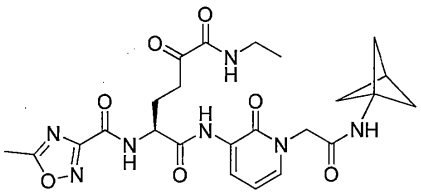
精密質量：６７８．３１

分子量：６７８．７４

【０５２８】

化合物Ｉ－１１５の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミドを使用して、およ

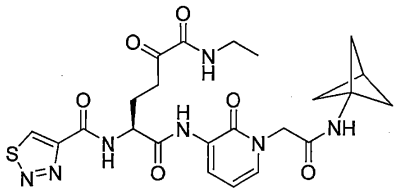
びステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２３ｍｇ、４７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１６の調製
【０５２９】
【化１９９】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－２－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－５－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{24}H_{29}N_7O_7$
精密質量：５２７．２１
分子量：５２７．５３

【０５３０】
化合物Ｉ－１１６の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：３６ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５２８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１１７の調製
【０５３１】

【化２００】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，３－チアジアゾール－４－カルボキサミド）ヘキサンジアミド、

化学式：$C_{23}H_{27}N_7O_6S$

精密質量：５２９．１７

分子量：５２９．５７

【０５３２】

化合物Ｉ－１１７の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，２，３－チアジアゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

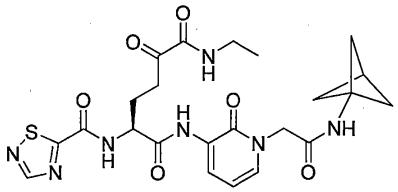
収量：３１ｍｇ、５７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：５３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

化合物Ｉ－１１８の調製

【０５３３】

【化２０１】



（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，２，４－チアジアゾール－５－カルボキサミド）ヘキサンジアミド

化学式：$C_{23}H_{27}N_7O_6S$

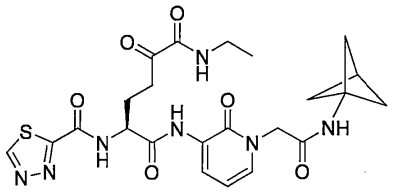
精密質量：５２９．１７

分子量：５２９．５７

【０５３４】

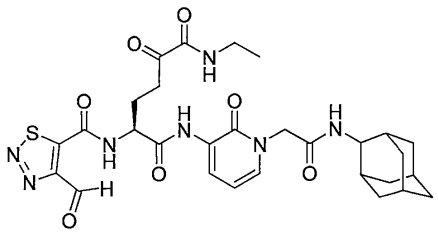
化合物Ｉ－１１８の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，２，４－チアジアゾール－４－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。

収量：３９ｍｇ、６３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－１１９の調製
【０５３５】
【化２０２】



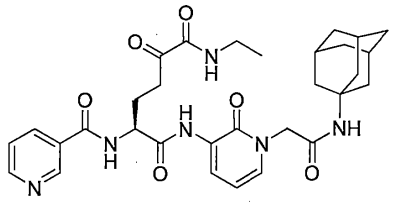
（Ｓ）－Ｎ１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ６－エチル－５－オキソ－２－（１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{23}H_{27}N_7O_6S$
精密質量：５２９．１７
分子量：５２９．５７

【０５３６】
化合物Ｉ－１１９の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに１，３，４－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：２８ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
化合物Ｉ－１２０の調製
【０５３７】
【化２０３】



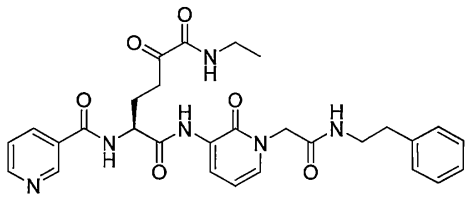
（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（４－ホルミル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－Ｎ６－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{29}H_{35}N_7O_7S$
精密質量：６２５．２３
分子量：６２５．７０

【０５３８】
化合物Ｉ－１２０の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりに４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して、化合物Ｉ－３０に従って行った。
収量：１７ｍｇ、４１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：６２６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
化合物Ｉ－１２１の調製
【０５３９】
【化２０４】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－Ｎ６－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－（ニコチンアミド）－２－オキソヘキサンジアミド
化学式：$C_{31}H_{38}N_6O_6$
精密質量：５９０．２９
分子量：５９０．６７

【０５４０】
化合物Ｉ－１２０の合成を、ステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにニコチン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：５６ｍｇ、６０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
参照化合物Ｒｅｆ．４の調製
【０５４１】
【化２０５】



（Ｓ）－Ｎ１－エチル－５－（ニコチンアミド）－２－オキソ－Ｎ６－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（フェネチルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ヘキサンジアミド
化学式：$C_{29}H_{32}N_6O_6$
精密質量：５６０．２４
分子量：５６０．６０

【０５４２】

参照化合物Ｒｅｆ．４の合成を、ステップ２（ＺＥＤ３９１２に従う）において１－アダマンタンアミンの代わりに２－フェニルエチルアミンを使用して、およびステップ６（化合物Ｉ－１ｂに従う）においてベンゾフラン－２－カルボン酸の代わりにニコチン酸を使用して、化合物Ｉ－１に従って行った。
収量：６８ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：５６１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
生物学的実施例
実施例Ｂ－１．本発明に係る化合物の阻害効果
トランスグルタミナーゼ分析
組織トランスグルタミナーゼに対する阻害剤の有効性を決定するために、ジメチルカゼインへのダンシルカダベリンの取り込み（ゼディラ社（Ｚｅｄｉｒａ）製品Ｔ０３６、Ｌｏｒａｎｄら，Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ，１９７１，４４：２２１－３１）を、組換えヒトトランスグルタミナーゼ２（ゼディラ社（Ｚｅｄｉｒａ）製品Ｔ０２２）を使用して測定した。
【０５４３】
組織トランスグルタミナーゼを、緩衝液（５０ｍＭトリス（Ｔｒｉｓ）－ＨＣｌ、７．５ｍＭ $CaCl_2$、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、ｐＨ＝７．４）で希釈する。分析においてＴＧ２の最終濃度は１０ｎＭである。
【０５４４】
１０ｍＭの阻害剤ストック溶液をＤＭＳＯで調製し、およびこれから連続の１：２倍希釈系列を同様にＤＭＳＯで調製する。続いて、各初期希釈液を、緩衝液（５０ｍＭ トリス（Ｔｒｉｓ）－ＨＣｌ、７．５ｍＭ $CaCl_2$、１５０ ｍＭ ＮａＣｌ、ｐＨ＝７．４）を用いて１：５０倍に希釈し、２％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯを含む最終使用希釈液（ｗｏｒｋｉｎｇ ｄｉｌｕｔｉｏｎ）を生成する。
【０５４５】
１５μｌの阻害剤使用希釈液を、９６ウェルマイクロタイタープレートのウェルごとに添加する。対照として、上述の緩衝液を使用して調製された２％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ溶液の１５μｌを、ウェルごとに添加する。
【０５４６】
分析を開始する直前に、６００μｌのトランスグルタミナーゼ使用溶液（ｗｏｒｋｉｎｇ ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を、１１．４ｍｌの分析緩衝液（５０ｍＭトリス（Ｔｒｉｓ）－ＨＣｌ、１０ｍＭ $CaCl_2$、１０ｍＭ グルタチオン、２．５％グリセロール、１６．７μＭ ダンシルカダベリン、４μＭ Ｎ，Ｎ－ジメチルカゼイン、２００ｍＭ ＮａＣｌ、ｐＨ＝８．０）に添加する。２８５μｌのこの反応混合物を、阻害剤を含むウェルごとに添加する。
【０５４７】
蛍光の増加を、３７℃で３０分間、λ_{ex}＝３３０ｎｍおよびλ_{em}＝５００ｎｍを使用して測定する。２０分から３０分の間の蛍光の増加の傾きを、IC_{50}値（初期活性の５０％が阻害される阻害剤濃度）の決定のために算出する。
【０５４８】
酵素活性の分析を、蛍光強度の増加の傾きを算出することによって行う。IC_{50}値を、酵素活性（阻害剤の代わりに２％ＤＭＳＯを含む対照からの割合として）を阻害剤濃度に対してプロットすることによって算出する。IC_{50}を、初期酵素活性の５０％を阻害する阻害剤濃度として定義する。
【０５４９】
組織トランスグルタミナーゼ（ＴＧ２）に関する本発明の化合物の阻害活性を、IC_{50}値を使用して以下の表１に示す。
【０５５０】

【表１－１】

表１．可逆的ＴＧ２阻害剤の有効性

Ａ：IC_{50}＜１５０ｎＭ、Ｂ：１５０ｎＭ≦IC_{50}＜６００ｎＭ、Ｃ：６００ｎＭ≦IC_{50}＜３，５００ｎＭ、Ｄ：３，５００ｎＭ≦IC_{50}＜１０，０００ｎＭ

化合物	IC_{50} ＴＧ２［ｎＭ］	化合物	IC_{50} ＴＧ２［ｎＭ］
Ｉ－１	Ｃ	Ｉ－６１	Ｂ
Ｉ－２	Ｃ	Ｉ－６２	Ｂ
Ｉ－３	Ｃ	Ｉ－６３	Ｂ
Ｉ－４	Ａ	Ｉ－６４	Ａ
Ｉ－５	Ｂ	Ｉ－６５	Ａ
Ｉ－６	Ｂ	Ｉ－６６	Ｂ
Ｉ－７	Ｃ	Ｉ－６７	Ｃ
Ｉ－８	Ｂ	Ｉ－６８	Ａ
Ｉ－９	Ｂ	Ｉ－６９	Ｂ
Ｉ－１０	Ｂ	Ｉ－７０	Ａ
Ｉ－１１	Ｂ	Ｉ－７１	Ｂ
Ｉ－１２	Ｂ	Ｉ－７２	Ｂ
Ｉ－１３	Ｃ	Ｉ－７３	Ｂ
Ｉ－１４	Ｂ	Ｉ－７４	Ｂ
Ｉ－１５	Ｃ	Ｉ－７５	Ｂ
Ｉ－１６	Ｃ	Ｉ－７６	Ｂ
Ｉ－１７	Ｃ	Ｉ－７７	Ｂ
Ｉ－１８	Ｃ	Ｉ－７８	Ｂ
Ｉ－１９	Ｃ	Ｉ－７９	Ｂ
Ｉ－２０	Ｃ	Ｉ－８０	Ｂ

【０５５１】

【表１－２】

Ｉ－２１	Ｃ	Ｉ－８１	Ｂ
Ｉ－２２	Ｃ	Ｉ－８２	Ｂ
Ｉ－２３	Ｃ	Ｉ－８３	Ｂ
Ｉ－２４	Ｂ	Ｉ－８４	Ｂ
Ｉ－２５	Ｂ	Ｉ－８５	Ｃ
Ｉ－２６	Ｂ	Ｉ－８６	Ｃ
Ｉ－２７	Ｃ	Ｉ－８７	Ｃ
Ｉ－２８	Ａ	Ｉ－８８	Ａ
Ｉ－２９	Ａ	Ｉ－８９	Ａ
Ｉ－３０	Ａ	Ｉ－９０	Ａ
Ｉ－３１	Ａ	Ｉ－９１	Ｂ
Ｉ－３２	Ａ	Ｉ－９２	Ｂ
Ｉ－３３	Ａ	Ｉ－９３	Ｂ
Ｉ－３４	Ａ	Ｉ－９４	Ｃ
Ｉ－３５	Ａ	Ｉ－９５	Ｂ
Ｉ－３６	Ａ	Ｉ－９６	Ｃ
Ｉ－３７	Ａ	Ｉ－９７	Ｂ
Ｉ－３８	Ａ	Ｉ－９８	Ｃ
Ｉ－３９	Ａ	Ｉ－９９	Ｃ
Ｉ－４０	Ａ	Ｉ－１００	Ｃ
Ｉ－４１	Ａ	Ｉ－１０１	Ｂ
Ｉ－４２	Ｂ	Ｉ－１０２	Ｂ
Ｉ－４３	Ａ	Ｉ－１０３	Ｃ
Ｉ－４４	Ａ	Ｉ－１０４	Ｃ
Ｉ－４５	Ａ	Ｉ－１０５	Ｃ
Ｉ－４６	Ａ	Ｉ－１０６	Ｃ

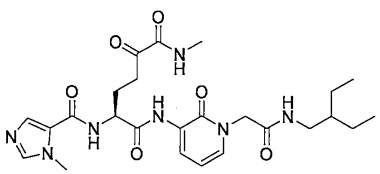
【０５５２】

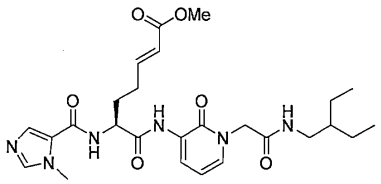
【表１－３】

Ｉ－４７	Ａ	Ｉ－１０７	Ｃ
Ｉ－４８	Ｂ	Ｉ－１０８	Ｃ
Ｉ－４９	Ａ	Ｉ－１０９	Ｂ
Ｉ－５０	Ａ	Ｉ－１１０	Ｃ
Ｉ－５１	Ａ	Ｉ－１１１	Ｃ
Ｉ－５２	Ａ	Ｉ－１１２	Ｃ
Ｉ－５３	Ａ	Ｉ－１１３	Ｂ
Ｉ－５４	Ａ	Ｉ－１１４	Ｂ
Ｉ－５５	Ｂ	Ｉ－１１５	Ｃ
Ｉ－５６	Ａ	Ｉ－１１６	Ｃ
Ｉ－５７	Ｃ	Ｉ－１１７	Ｂ
Ｉ－５８	Ｂ	Ｉ－１１８	Ｂ
Ｉ－５９	Ｂ	Ｉ－１１９	Ｂ
Ｉ－６０	Ｂ	Ｉ－１２０	Ｂ
Ｒｅｆ．１	Ｃ	Ｉ－１２１	Ａ
Ｒｅｆ．２	Ａ		
Ｒｅｆ．３	Ｄ	Ｒｅｆ．４	Ｄ

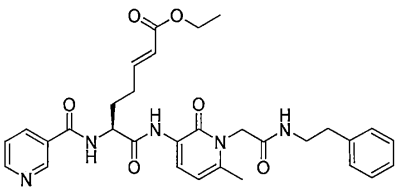
【０５５３】
【表１－４】

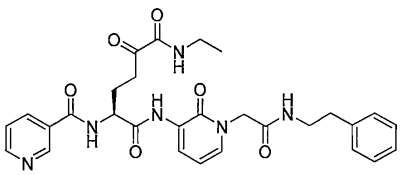
Ｒｅｆ．　１　（ＺＥＤ３６４１）　Ｒｅｆ．　２　（ＺＥＤ１２２７）





Ｒｅｆ．　３　（Ａ８，　ＺＥＤ１０４７）　Ｒｅｆ．　４





【０５５４】
実施例Ｂ－２．本発明の化合物のｌｏｇＤ値
本発明の化合物をそれらの親油性に従って分類するために、ＬｏｇＤ値（分配係数）を、十分に確立された振とうフラスコ法を用いて決定し、オクタノールとリン酸緩衝生理食

塩水（ＰＢＳ、ｐＨ７．４）との間の化合物の分配をＨＰＬＣによって測定した。

【０５５５】

中程度の親油性（ＬｏｇＤ値０～３）を有する化合物は、通常、経口吸収に有利であり、溶解性と透過性との間でバランスを取っている。しかしながら、化合物における高度な製剤化は、親油性の高い化合物のための経口生物学的利用能を向上させる可能性がある。

【０５５６】

【表２－１】

表２．可逆的ＴＧ２阻害剤のｌｏｇＤ値

Ａ：ｌｏｇＤ＜１、Ｂ：１≦ｌｏｇＤ＜３、Ｃ：３≦ｌｏｇＤ＜５

化合物	ｌｏｇＤ	化合物	ｌｏｇＤ
Ｉ－１	Ａ	Ｉ－６１	Ｂ
Ｉ－２	Ａ	Ｉ－６２	Ｂ
Ｉ－３	Ｂ	Ｉ－６３	Ａ
Ｉ－４	Ｂ	Ｉ－６４	Ｂ
Ｉ－５	Ｂ	Ｉ－６５	Ｂ
Ｉ－６	Ａ	Ｉ－６６	Ｃ
Ｉ－７	Ａ	Ｉ－６７	Ｃ
Ｉ－８	Ａ	Ｉ－６８	Ｂ
Ｉ－９	Ａ	Ｉ－６９	Ｃ
Ｉ－１０	Ａ	Ｉ－７０	Ｂ
Ｉ－１１	Ａ	Ｉ－７１	Ａ
Ｉ－１２	Ａ	Ｉ－７２	Ａ
Ｉ－１３	Ｂ	Ｉ－７３	Ａ
Ｉ－１４	Ｂ	Ｉ－７４	Ａ
Ｉ－１５	Ｂ	Ｉ－７５	Ａ
Ｉ－１６	Ｂ	Ｉ－７６	Ｂ
Ｉ－１７	Ｂ	Ｉ－７７	Ｃ
Ｉ－１８	Ｃ	Ｉ－７８	Ｃ
Ｉ－１９	Ｃ	Ｉ－７９	Ｂ
Ｉ－２０	Ｂ	Ｉ－８０	Ｂ
Ｉ－２１	Ｂ	Ｉ－８１	Ｂ
Ｉ－２２	Ｂ	Ｉ－８２	Ａ
Ｉ－２３	Ｂ	Ｉ－８３	Ｃ

【０５５７】

【表２－２】

Ｉ－２４	Ｂ	Ｉ－８４	Ｂ
Ｉ－２５	Ｂ	Ｉ－８５	Ｃ
Ｉ－２６	Ｂ	Ｉ－８６	Ｃ
Ｉ－２７	Ｂ	Ｉ－８７	Ｂ
Ｉ－２８	Ｂ	Ｉ－８８	Ａ
Ｉ－２９	Ｂ	Ｉ－８９	Ａ
Ｉ－３０	Ｃ	Ｉ－９０	Ａ
Ｉ－３１	Ｃ	Ｉ－９１	Ａ
Ｉ－３２	Ｃ	Ｉ－９２	Ａ
Ｉ－３３	Ｃ	Ｉ－９３	Ａ
Ｉ－３４	Ｃ	Ｉ－９４	Ｂ
Ｉ－３５	Ｃ	Ｉ－９５	Ｂ
Ｉ－３６	Ｃ	Ｉ－９６	Ｃ
Ｉ－３７	Ｃ	Ｉ－９７	Ｂ
Ｉ－３８	Ｃ	Ｉ－９８	Ｂ
Ｉ－３９	Ｃ	Ｉ－９９	Ｃ
Ｉ－４０	Ｂ	Ｉ－１００	Ａ
Ｉ－４１	Ｂ	Ｉ－１０１	Ａ
Ｉ－４２	Ｃ	Ｉ－１０２	Ｂ
Ｉ－４３	Ｃ	Ｉ－１０３	Ａ
Ｉ－４４	Ｃ	Ｉ－１０４	Ａ
Ｉ－４５	Ｃ	Ｉ－１０５	Ａ
Ｉ－４６	Ｃ	Ｉ－１０６	Ｃ
Ｉ－４７	Ｃ	Ｉ－１０７	Ａ
Ｉ－４８	Ｂ	Ｉ－１０８	Ａ
Ｉ－４９	Ｂ	Ｉ－１０９	Ａ

【０５５８】

【表２－３】

Ｉ－５０	Ｃ	Ｉ－１１０	Ａ
Ｉ－５１	Ｃ	Ｉ－１１１	Ａ
Ｉ－５２	Ｃ	Ｉ－１１２	Ａ
Ｉ－５３	Ｃ	Ｉ－１１３	Ａ
Ｉ－５４	Ｃ	Ｉ－１１４	Ａ
Ｉ－５５	Ｂ	Ｉ－１１５	Ａ
Ｉ－５６	Ａ	Ｉ－１１６	Ａ
Ｉ－５７	Ａ	Ｉ－１１７	Ａ
Ｉ－５８	Ａ	Ｉ－１１８	Ａ
Ｉ－５９	Ａ	Ｉ－１１９	Ａ
Ｉ－６０	Ｂ	Ｉ－１２０	Ａ
Ｒｅｆ．１	Ａ	Ｉ－１２１	Ａ
Ｒｅｆ．２	Ｂ		
Ｒｅｆ．３	Ｂ	Ｒｅｆ．４	Ａ

【０５５９】

実施例Ｂ－３．本発明の化合物におけるカコ（Ｃａｃｏ）－２透過性分析

透過係数（P_{app}値）は、試験された化合物の経口／腸内生物学的利用能を予測するカコ（Ｃａｃｏ）－２障壁研究から得られた。分析を、製造業者のプロトコルに従って、レディセル社（ＲｅａｄｙＣｅｌｌ）からのコカレディ（ＣａｃｏＲｅａｄｙ）（商標）すぐに使用できる（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｕｓｅ）キットを使用することによって行った。

【０５６０】

1×10^{-6}ｃｍ／ｓを超えるP_{app}値を有する化合物は、透過性として分類され、一方、1×10^{-6}ｃｍ／ｓ未満のP_{app}値を有する化合物は、非透過性として分類されると考えられる。

【０５６１】

【表３－１】

表３．可逆的ＴＧ２阻害剤のカコ（Ｃａｃｏ）２透過性アッセイ

Ａ：P_{app}＜１ｘ１０$^{-6}$ｃｍ／ｓ、Ｂ：P_{app}≧１ｘ１０$^{-6}$ｃｍ／ｓ≦P_{app}＜１０ｘ１０$^{-6}$ｃｍ／ｓ

化合物	P_{app}［ｃｍ／ｓ］×１０$^{-6}$	化合物	P_{app}［ｃｍ／ｓ］×１０$^{-6}$
Ｉ－１	Ａ	Ｉ－６１	Ａ
Ｉ－２	Ａ	Ｉ－６２	Ａ
Ｉ－３	Ａ	Ｉ－６３	Ａ
Ｉ－４	Ａ	Ｉ－６４	Ｂ
Ｉ－５	Ａ	Ｉ－６５	Ｂ
Ｉ－６	Ａ	Ｉ－６６	Ａ
Ｉ－７	Ａ	Ｉ－６７	Ａ
Ｉ－８	Ａ	Ｉ－６８	Ｂ
Ｉ－９	Ａ	Ｉ－６９	Ｂ
Ｉ－１０	Ａ	Ｉ－７０	Ｂ
Ｉ－１１	Ａ	Ｉ－７１	Ａ
Ｉ－１２	Ａ	Ｉ－７２	Ａ
Ｉ－１３	Ａ	Ｉ－７３	Ａ
Ｉ－１４	Ａ	Ｉ－７４	Ａ
Ｉ－１５	Ａ	Ｉ－７５	Ｂ
Ｉ－１６	Ａ	Ｉ－７６	Ａ
Ｉ－１７	Ａ	Ｉ－７７	Ｂ
Ｉ－１８	Ａ	Ｉ－７８	Ｂ
Ｉ－１９	Ａ	Ｉ－７９	Ａ
Ｉ－２０	Ａ	Ｉ－８０	Ａ
Ｉ－２１	Ａ	Ｉ－８１	Ａ

【０５６２】

【表３－２】

Ｉ－２２	Ａ	Ｉ－８２	Ａ
Ｉ－２３	Ａ	Ｉ－８３	Ａ
Ｉ－２４	Ａ	Ｉ－８４	Ａ
Ｉ－２５	Ａ	Ｉ－８５	Ｂ
Ｉ－２６	Ａ	Ｉ－８６	Ｂ
Ｉ－２７	Ａ	Ｉ－８７	Ｂ
Ｉ－２８	Ａ	Ｉ－８８	Ｂ
Ｉ－２９	Ａ	Ｉ－８９	Ａ
Ｉ－３０	Ｂ	Ｉ－９０	Ｂ
Ｉ－３１	Ｂ	Ｉ－９１	Ｂ
Ｉ－３２	Ｂ	Ｉ－９２	Ａ
Ｉ－３３	Ｂ	Ｉ－９３	Ａ
Ｉ－３４	Ｂ	Ｉ－９４	Ａ
Ｉ－３５	Ｂ	Ｉ－９５	Ｂ
Ｉ－３６	Ｂ	Ｉ－９６	Ａ
Ｉ－３７	Ｂ	Ｉ－９７	Ｂ
Ｉ－３８	Ａ	Ｉ－９８	Ａ
Ｉ－３９	Ｂ	Ｉ－９９	Ａ
Ｉ－４０	Ｂ	Ｉ－１００	Ａ
Ｉ－４１	Ｂ	Ｉ－１０１	Ｂ
Ｉ－４２	Ｂ	Ｉ－１０２	Ｂ
Ｉ－４３	Ｂ	Ｉ－１０３	Ａ
Ｉ－４４	Ｂ	Ｉ－１０４	Ａ
Ｉ－４５	Ｂ	Ｉ－１０５	Ａ
Ｉ－４６	Ｂ	Ｉ－１０６	Ａ
Ｉ－４７	Ｂ	Ｉ－１０７	Ａ

【０５６３】

【表３－３】

Ｉ－４８	Ｂ	Ｉ－１０８	Ａ
Ｉ－４９	Ｂ	Ｉ－１０９	Ａ
Ｉ－５０	Ｂ	Ｉ－１１０	Ａ
Ｉ－５１	Ｂ	Ｉ－１１１	Ａ
Ｉ－５２	Ｂ	Ｉ－１１２	Ａ
Ｉ－５３	Ｂ	Ｉ－１１３	Ａ
Ｉ－５４	Ｂ	Ｉ－１１４	Ａ
Ｉ－５５	Ａ	Ｉ－１１５	Ａ
Ｉ－５６	Ｂ	Ｉ－１１６	Ａ
Ｉ－５７	Ａ	Ｉ－１１７	Ａ
Ｉ－５８	Ａ	Ｉ－１１８	Ａ
Ｉ－５９	Ａ	Ｉ－１１９	Ａ
Ｉ－６０	Ａ	Ｉ－１２０	Ａ
Ｒｅｆ．１	Ａ	Ｉ－１２１	Ａ
Ｒｅｆ．２	Ａ		
Ｒｅｆ．３	Ａ	Ｒｅｆ．４	Ａ

フロントページの続き

(51)国際特許分類		ＦＩ		
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ａ６１Ｋ	*31/4725(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725	
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｋ	*31/4995(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4995	
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*7/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*25/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*27/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ	*27/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/12	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ｃ０７Ｄ	*213/74 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ｃ０７Ｄ	*405/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/74	
Ｃ０７Ｄ	*409/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/12	
Ｃ０７Ｄ	*413/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	409/12	
Ｃ０７Ｄ	*417/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/12	
Ｃ０７Ｄ	*471/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/12	
Ｃ０７Ｄ	*487/08 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１１３
Ｃ０７Ｄ	*513/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/08	
		Ｃ０７Ｄ	513/04	３０１

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　63/217,783
(32)優先日　令和3年7月2日(2021.7.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2021/086674
(32)優先日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/065430
(32)優先日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
早期審査対象出願
ユタット インゲルハイマーシュトラーセ ９ベー
(72)発明者　シュティーラー マーティン

ドイツ連邦共和国 ６４２８５ ダルムシュタット ヘルンガルテンシュトラーセ ５
(72)発明者 ゲルラッハ ウーベ
ドイツ連邦共和国 ６５７９５ ハッターシャイム イム ハイデック ３０

審査官 中村 政彦
(56)参考文献 特表２０２０－５１４２８３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２９６４５（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２１３／００
Ｃ０７Ｄ ４０１／００
Ｃ０７Ｄ ４０５／００
Ｃ０７Ｄ ４０９／００
Ｃ０７Ｄ ４１３／００
Ｃ０７Ｄ ４１７／００
Ｃ０７Ｄ ４８７／００
Ｃ０７Ｄ ４７１／００
Ｃ０７Ｄ ５１３／００
Ａ６１Ｋ ３１／００
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）