

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-521641

(P2005-521641A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07K 5/06**  
**A61K 31/4015**  
**A61K 31/4025**  
**A61K 31/4155**  
**A61K 31/4178**

F I

C O 7 K 5/06  
 A 6 1 K 31/4015  
 A 6 1 K 31/4025  
 A 6 1 K 31/4155  
 A 6 1 K 31/4178

テーマコード (参考)

4 C O 6 3  
 4 C O 6 9  
 4 C O 8 4  
 4 C O 8 6  
 4 H O 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-545618 (P2003-545618)  
 (86) (22) 出願日 平成14年11月13日 (2002.11.13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月14日 (2004.7.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2002/005134  
 (87) 国際公開番号 W02003/043981  
 (87) 国際公開日 平成15年5月30日 (2003.5.30)  
 (31) 優先権主張番号 0127568.4  
 (32) 優先日 平成13年11月16日 (2001.11.16)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

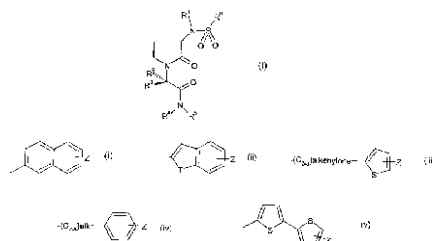
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アペニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第X A因子阻害剤としての2 - (3 -スルホニルアミノ - 2 -オキソピロリジン - 1 -イル) プ  
 ロパンアミド

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) で示される化合物およびその医薬上  
 許容される誘導体に関する：式中、R<sup>1</sup>は水素または -  
 C<sub>1-3</sub>アルキルCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>を表し；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のう  
 ち一方は - C<sub>1-3</sub>アルキルを表し、他方は水素を表し；  
 R<sup>4</sup>は水素、- C<sub>1-4</sub>アルキル、- C<sub>3-4</sub>アルケニル、-  
 C<sub>2-4</sub>アルキルOH、- C<sub>2-4</sub>アルキルOC<sub>1-4</sub>アルキル  
 、- C<sub>1-4</sub>アルキルCNまたは - C<sub>0-4</sub>アルキルC<sub>3-6</sub>シ  
 クロアルキルを表し；R<sup>5</sup>は - C<sub>2-4</sub>アルキルOH、- C  
<sub>1-4</sub>アルキル、- C<sub>2-4</sub>アルキルOC<sub>1-4</sub>アルキル、- C<sub>1</sub>  
<sub>-4</sub>アルキルCN、- C<sub>1-4</sub>アルキルCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、- C<sub>2</sub>  
<sub>-4</sub>アルキルNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub>アルキルNHCO C<sub>1-3</sub>ア  
 ルキル、- C<sub>2-4</sub>アルキルNHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub>ア  
 ルキルNH SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、- C<sub>2-4</sub>アルキルSO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、  
 - C<sub>2-4</sub>アルキルNHCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、- C<sub>2-4</sub>アル  
 キルNHC(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>f</sup>、または基X - Yを表し；X  
 は - OHによって置換されている場合、Xは - C<sub>1-4</sub>アルキ  
 レン -、または直接結合を表し (ただし、Xが - OHに  
 よって置換されている場合、XはC<sub>2-4</sub>アルキレンを表  
 し、- OH基はXが結合しているアミドN原子に対して

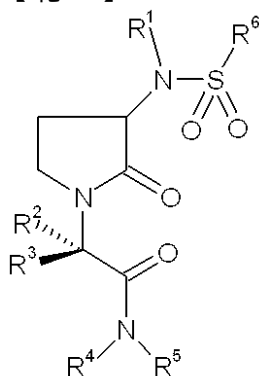


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中、

 $R^1$  は、水素または  $-C_{1-3}$  アルキル  $CONR^aR^b$  を表し； $R^2$  および  $R^3$  のうち一方は  $-C_{1-3}$  アルキルを表し、他方は水素を表し；

$R^4$  は、水素、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{3-4}$  アルケニル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$  または  $-C_{0-4}$  アルキル  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表し；

20

$R^5$  は、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CONR^cR^d$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOCC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHSO_2R^e$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCO_2C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCH(NH_2)=NR^f$ 、または基  $X-Y$  を表し；

$X$  は、 $-OH$  によって置換されていてもよい  $-C_{1-4}$  アルキレン、または直接結合を表し（ただし、 $X$  が  $-OH$  によって置換されている場合、 $X$  は  $C_{2-4}$  アルキレンを表し、 $-OH$  基は  $X$  が結合しているアミド  $N$  原子に対してアルファではない）；

$Y$  は、 $-C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、または、 $O$ 、 $N$  または  $S$  から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有しており、 $C$  および  $N$  原子が  $-C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキル  $OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$  および  $-OH$  により置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表し；

30

 $R^a$  および  $R^b$  は、独立して、水素または  $-C_{1-4}$  アルキルを表し；

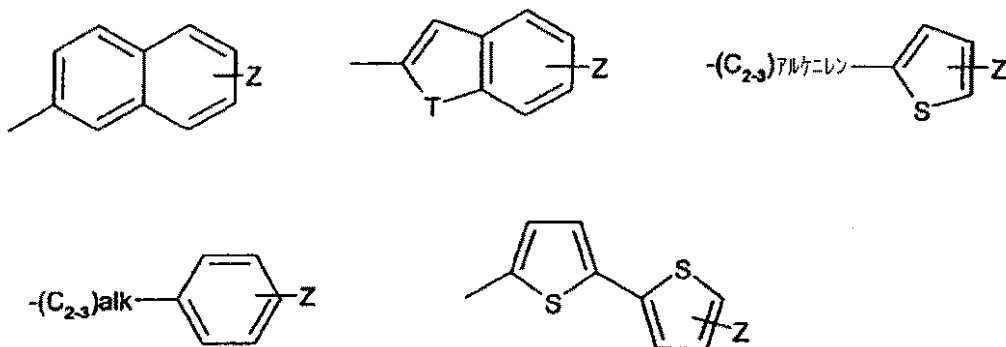
$R^c$  および  $R^d$  は、独立して、水素または  $-C_{1-4}$  アルキルを表すか、またはそれらが結合している  $N$  原子と一緒にあって  $O$ 、 $N$  または  $S$  から選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の非芳香族複素環基を形成し；

 $R^e$  は、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは  $-CF_3$  を表し； $R^f$  は、 $NO_2$  または  $CN$  を表し；

40

 $R^6$  は、

## 【化 2】



10

から選択される基を表し；

Z は、任意の置換基ハロゲンを表し；

alk は、アルキレンまたはアルケニレンを表し；

T は、S または N から選択されるヘテロ原子を表す]

で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体。

## 【請求項 2】

$R^1$  が水素または  $-C_{1-3}$  アルキル  $CONR^aR^b$  を表し；

$R^2$  および  $R^3$  のうち一方が  $-C_{1-3}$  アルキルを表し、他方が水素を表し；

$R^4$  が  $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル OH、 $-C_{1-4}$  アルキル CN、 $-C_{3-6}$  シクロ  
アルキルを表し； 20

$R^5$  が  $-C_{2-4}$  アルキル OH、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル CN、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHSO_2R^a$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $SO_2NR^aR^b$ 、または基 X - Y を表し；

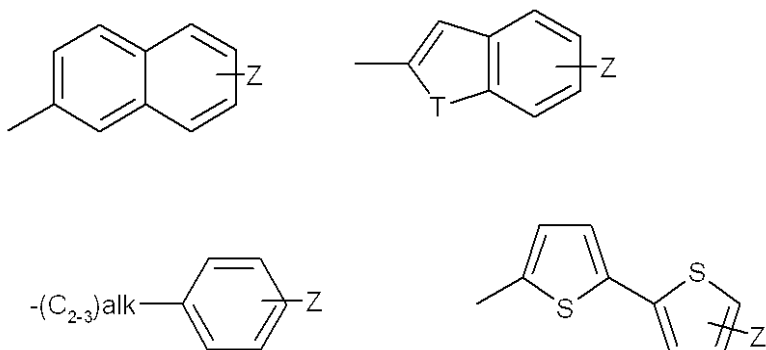
X が  $-C_{1-4}$  アルキレン - または直接結合を表し；

Y が  $-C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、または、1 個または 2 個の O、N または S 原子を含有しており、C および / または N 原子が  $-C_{1-3}$  アルキルによって置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表し；

$R^a$  および  $R^b$  が独立して水素または  $-C_{1-3}$  アルキルを表し； 30

$R^6$  が

## 【化 3】



40

から選択される基を表し；

Z が任意の置換基ハロゲンを表し；

alk がアルキレンまたはアルケニレンを表し；

T が S または N から選択されるヘテロ原子を表す、

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物。

## 【請求項 3】

$R^1$  が水素または  $-CH_2CONH_2$  を表す請求項 1 または 2 記載の化合物。 50

## 【請求項 4】

$R^2$  および  $R^3$  のうち一方がメチルを表し、他方が水素を表す請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^4$  が -  $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{3-4}$  アルケニル、 -  $C_{2-4}$  アルキル OH、 -  $C_{2-4}$  アルキル O  $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{1-4}$  アルキル CN または -  $C_{0-4}$  アルキル  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表す請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R^5$  が -  $C_{2-4}$  アルキル OH、 -  $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル O  $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{1-4}$  アルキル CN、 -  $C_{1-4}$  アルキル CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCO  $C_{1-3}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCO<sub>2</sub> $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHC(NH<sub>2</sub>) = NR<sup>f</sup>、または基 X - Y を表し、

X が - OH によって置換されていてもよい -  $C_{1-3}$  アルキレン -、または直接結合を表し（ただし、X が - OH によって置換されている場合、X は  $C_{2-4}$  アルキレンを表し、該 - OH 基は基 X が結合しているアミド N 原子に対してアルファではない）；

Y がフェニル、または、O、N または S 原子から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有しており、C および / または N 原子が -  $C_{1-3}$  アルキルによって置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表す、  
請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^5$  が -  $C_{2-4}$  アルキル OH、 -  $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル O  $C_{1-3}$  アルキル、 -  $C_{1-4}$  アルキル CN、 -  $C_{1-4}$  アルキル CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCO  $C_{1-3}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、  $C_{2-4}$  アルキル NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHCO<sub>2</sub> $C_{1-4}$  アルキル、 -  $C_{2-4}$  アルキル NHC(NH<sub>2</sub>) = NR<sup>f</sup>、または基 X - Y を表し；

X が -  $C_{1-3}$  アルキレン - を表し；

Y がフェニル、または、O、N または S 原子から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有しており、C および / または N 原子が -  $C_{1-3}$  アルキルによって置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表す、  
請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^6$  がクロロナフチレン、クロロベンゾチオフェン、クロロピチオフェン、クロロフェニルエテンまたは(クロロチエニル)エテンから選択される基を表す請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 9】

以下の化合物から選択される請求項 1 記載の化合物：

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパン

10

20

30

40

50

アミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル) - N - イソプロピル - ベータ - アラニンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シアノメチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (3 - メトキシプロピル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - メトキシエチル)プロパンアミド；

(2S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (チエン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2

10

20

30

40

50

- オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ; 10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ; 20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ; 30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド ; 40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ; 50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - (アミノスルホニル)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル]プロパンアミド・ギ酸塩 ;

2 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](

10

20

30

40

50

イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル;

3 - [(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]プロピルカルバミン酸tert-ブチル;

2 - [(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル;

(2S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩;

(2S) - N - (3 - アミノプロピル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩;

(2S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド・塩酸塩;

(2S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - {2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - {2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - {3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - {2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

(2S) - N - [2 - ({(E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)エチル] - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - [2 - ({(E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)エチル] - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - [3 - ({(E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)プロピル] - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [2 - (メチルアミノ)エチル]プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - イソプロピルプロパンアミド;

10

20

30

40

50



(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - { 3 - [(アミノカルボニル)アミノ]プロピル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ; 10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(5' - クロロ - 2, 2' - ピチエン - 5 - イル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - [(3 S) - 3 - ( { [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)エチニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル] - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ; 20

(2 S) - 2 - ((3 S) - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 3 - ( { [(E) - 2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)エチニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 3 - ( { [(6 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)スルホニル]アミノ) - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド。

#### 【請求項 10】

治療において使用するための請求項 1 ~ 8 いずれか 1 項記載の化合物。

#### 【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物、ならびに医薬担体および/または賦形剤を含む医薬組成物。 30

#### 【請求項 12】

第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患している患者の治療用薬物の製造のための請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

#### 【請求項 13】

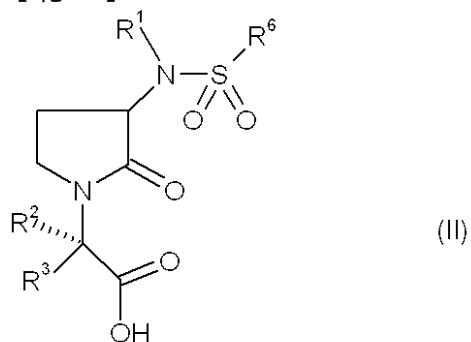
請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の化合物の治療上有効量を投与することを含む、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患している患者の治療方法。

#### 【請求項 14】

式 (I) で示される化合物の製造方法であって、 40

(a) 式 (II) で示される化合物を式 (III) で示される化合物と反応させること :

## 【化 4】



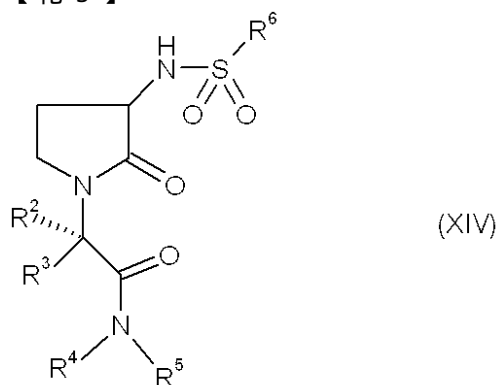
10



または

(b) 式 (XIV) で示される化合物を式 (VI) で示される化合物と反応させること :

## 【化 5】



20

## 【化 6】

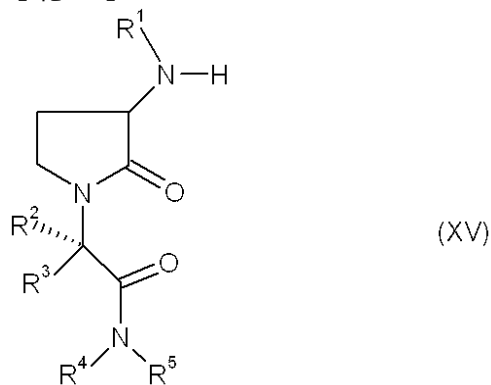


30

または

(c) 式 (XV) で示される化合物を式 (VII) で示される化合物と反応させること :

## 【化 7】



40

## 【化 8】



50

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規のクラスの化学物質、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および医薬におけるそれらの使用、特に、第Xa因子阻害剤を必要とする臨床症状の寛解における使用に関する。

【0002】

10

(発明の背景)

第Xa因子は、トリプシン様セリンプロテアーゼ群の酵素の一員である。これは、凝固カスケードにおける主要な酵素である。第Xa因子および第Va因子のカルシウムイオンおよびリン脂質との一対一の結合により、プロトロンビンはトロンビンに変換させられる。トロンビンは、可溶性血漿タンパク質であるフィブリノーゲンを不溶性フィブリンに変換させることによって、血液凝固のメカニズムにおいて中心的な役割を果たす。該不溶性フィブリンマトリックスは、初期の止血プラグを安定化させるために必要である。多くの有意な疾病状態は異常な止血に関連している。冠動脈脈管構造に関して、確立されたアテローム性動脈硬化性プラークの破裂による異常な血栓形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である。閉塞性冠動脈血栓症の血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) による治療は、共に、直ちに回復させなければならない患部血管の急性血栓性再閉鎖を伴うことが多い。静脈脈管構造に関しては、下肢または腹部に大手術を受けている患者は、高い割合で、患部下肢への血流の減少および肺塞栓症になり易い素因を生じ得る静脈脈管構造における血栓形成を被る。播種性血管内凝固症候群は、一般的には、敗血症性ショック、ある種のウイルス感染および癌の間に両血管系内で生じ、凝固因子の急速な消費、および脈管構造の至るところで生じて広範な臓器不全を誘発する生命を危うくする血栓の形成を引き起こす全身性凝固によって特徴付けられる。

20

【0003】

トロンビンは、フィブリンに富む血餅の形成におけるその直接的な役割以外に、脈管構造および血液内の多くの細胞成分に深刻な生体制御学的影響を与えることが報告された (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986))。

30

【0004】

第Xa因子阻害剤は、急性の血管疾患、例えば、冠動脈血栓症 (例えば、心筋梗塞および不安定狭心症)、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術に不随する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓、末梢動脈閉塞の治療、血管管腔狭小化 (再狭窄) の予防、および心房細動に不随する血栓塞栓性現象 (例えば、脳卒中発作) の予防において有用であり得る。それらは、また、インビボおよびエキソビボの両方で抗凝固剤として、ならびに水腫および炎症において、有用性を有し得る。トロンビンは、肺線維芽細胞増殖に寄与することが報告されており、かくして、第Xa因子阻害剤は、いくつかの肺線維性疾患の治療に有用である。第Xa因子阻害剤は、また、腫瘍転移の治療にも有用であり、ある種の腫瘍細胞により産生されるシステインプロテアーゼによる第Xa因子の不適当な活性化によって引き起こされるフィブリン沈着および転移を予防する。トロンビンは、神経突起退縮を誘発し得、かくして、第Xa因子阻害剤は、パーキンソン病およびアルツハイマー病のような神経性疾患において有用であり得る。それらは、また、血栓溶解剤と組み合わせて使用して低用量での血栓溶解剤の使用を可能にすることも報告されている。

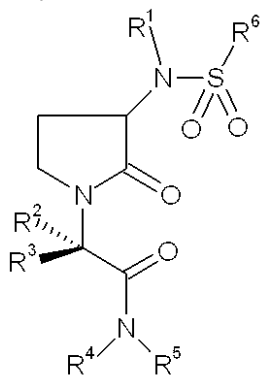
40

【0005】

(発明の記載)

本発明は、式 (I) :

## 【化 1】



( I )

10

[ 式中、

$R^1$  は、水素または  $-C_{1-3}$  アルキル  $CONR^aR^b$  を表し；

$R^2$  および  $R^3$  のうち一方は  $-C_{1-3}$  アルキルを表し、他方は水素を表し；

$R^4$  は、水素、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{3-4}$  アルケニル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$  または  $-C_{0-4}$  アルキル  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表し；

$R^5$  は、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CONR^cR^d$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHSO_2R^e$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCO_2C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHC(NH_2)=NR^f$ 、または基  $X-Y$  を表し；

$X$  は、 $-OH$  によって置換されていてもよい  $-C_{1-4}$  アルキレン、または直接結合を表し（ただし、 $X$  が  $-OH$  によって置換されている場合、 $X$  は  $C_{2-4}$  アルキレンを表し、 $-OH$  基は  $X$  が結合しているアミド  $N$  原子に対してアルファではない）；

$Y$  は、 $-C_{3-6}$  シクロアルキル、フェニル、または、 $O$ 、 $N$  または  $S$  から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有しており、 $C$  および  $N$  または  $N$  原子が  $-C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキル  $OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$  および  $-OH$  により置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表し；

$R^a$  および  $R^b$  は、独立して、水素または  $-C_{1-4}$  アルキルを表し；

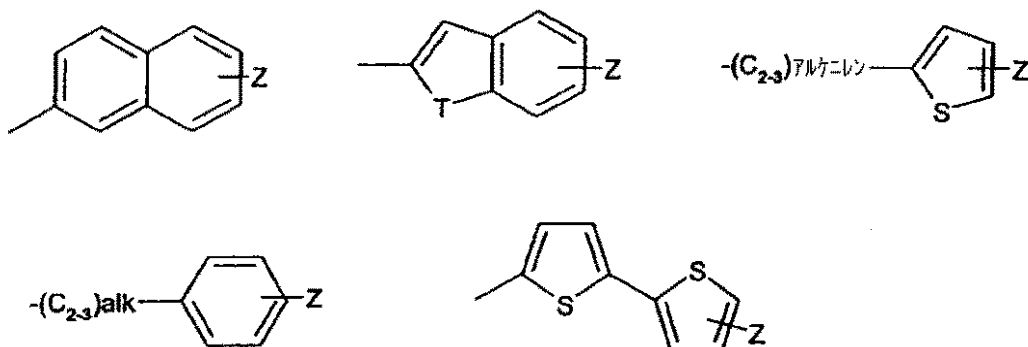
$R^c$  および  $R^d$  は、独立して、水素または  $-C_{1-4}$  アルキルを表すか、またはそれらが結合している  $N$  原子と一緒に  $O$ 、 $N$  または  $S$  から選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の非芳香族複素環基を形成し；

$R^e$  は、 $-C_{1-4}$  アルキルまたは  $-CF_3$  を表し；

$R^f$  は、 $NO_2$  または  $CN$  を表し；

$R^6$  は、

## 【化 2】



40

から選択される基を表し；

50

Z は、任意の置換基ハロゲンを表し；

alkは、アルキレンまたはアルケニレンを表し；

T は、S または N から選択されるヘテロ原子を表す]

で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体を提供する。

#### 【0006】

本発明のさらなる態様は、以下のとおりである。

- 本発明の化合物ならびに医薬担体および / または賦形剤を含む医薬組成物。
- 治療において使用するための本発明の化合物。
- 第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患している患者の治療用薬物の製造のための本発明の化合物の使用。
- 本発明の化合物の治療上有効量を投与することを含む、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患している患者の治療方法。

10

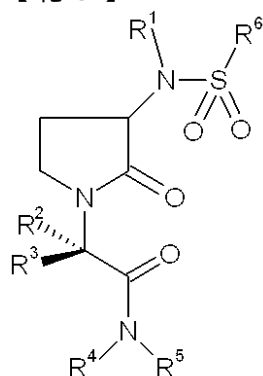
#### 【0007】

式 (I) で示される化合物は、キラル (不斉) 中心を含有する。個々の立体異性体 (エナンチオマーおよびジアステレオ異性体) およびこれらの混合物は本発明の範囲内である。

#### 【0008】

本発明は、また、式 (I A) :

#### 【化3】



20

(I A)

30

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素または - C<sub>1-3</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> を表し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち一方は - C<sub>1-3</sub> アルキルを表し、他方は水素を表し；

R<sup>4</sup> は、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル CN、- C<sub>3-6</sub> シクロアルキルを表し；

R<sup>5</sup> は、- C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル OC<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>1-4</sub> アルキル CN、- C<sub>1-4</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCO C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- C<sub>1-4</sub> アルキル SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、または基 X - Y を表し；

X は、- C<sub>1-4</sub> アルキレン - または直接結合を表し；

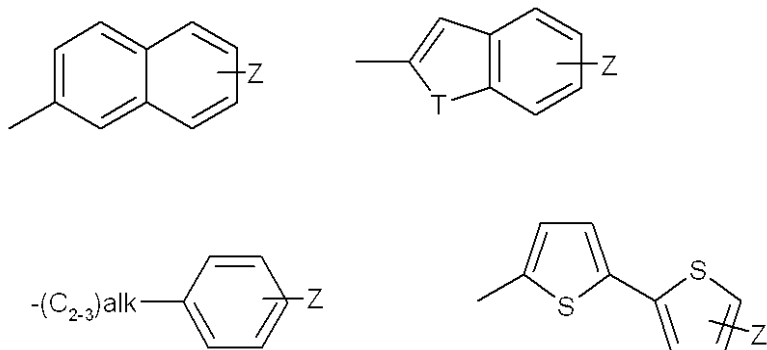
Y は、- C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、フェニル、または、1 個または 2 個の O、N または S 原子を含有しており、C および / または N 原子が - C<sub>1-3</sub> アルキルにより置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表し；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素または - C<sub>1-3</sub> アルキルを表し；

R<sup>6</sup> は、

40

## 【化 4】



10

から選択される基を表し；

Z は、任意の置換基ハロゲンを表し；

alk は、アルキレンまたはアルケニレンを表し；

T は、S または N から選択されるヘテロ原子を表す]

で示される、式 (I) で示されるある化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

## 【0009】

好ましくは、 $R^1$  は、水素または  $-C_{1-3}$  アルキル  $CONH_2$  を表す。より好ましくは、 $R^1$  は、水素または  $-CH_2CONH_2$  を表す。

20

## 【0010】

好ましくは、 $R^2$  および  $R^3$  のうち一方はメチルを表し、他方は水素を表す。

## 【0011】

好ましくは、 $R^4$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{3-4}$  アルケニル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$  または  $-C_{0-4}$  アルキル  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表す。より好ましくは、 $R^4$  は、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-C_{1-3}$  アルキル  $CN$  または  $-C_{0-4}$  アルキル  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表す。さらにより好ましくは、 $R^4$  は、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2$  シクロプロピルまたは  $-C_{3-5}$  シクロアルキルを表す。

## 【0012】

別の好ましい態様において、 $R^4$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$  または  $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$  を表す。

30

## 【0013】

好ましくは、 $R^5$  は、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CONR^cR^d$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOCC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHSO_2R^e$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCO_2C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHC(NH_2) = NR^f$ 、または基  $X - Y$  を表し；

X は、 $-OH$  によって置換されていてもよい  $-C_{1-4}$  アルキレン -、または直接結合を表し（ただし、X が  $-OH$  によって置換されている場合には、X は  $C_{2-4}$  アルキレンを表し、該  $-OH$  基は基 X が結合しているアミド N 原子に対してアルファではない）；

40

Y は、フェニル、または、O、N または S 原子から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有しており、C および / または N 原子が  $-C_{1-3}$  アルキルにより置換されていてもよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表す。

## 【0014】

より好ましくは、 $R^5$  は、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OH$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $OC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CN$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $CONR^cR^d$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCOCC_{1-3}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHSO_2R^e$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHCO_2C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{2-4}$  アルキル  $NHC(NH_2) = NR^f$ 、または基  $X - Y$  を表し；

50

X は - C<sub>1-3</sub> アルキレン - を表し ;

Y は、フェニル、または、O、N または S 原子から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有しており、C および / または N 原子が - C<sub>1-3</sub> アルキルにより置換されていてよい 5 員、6 員または 7 員の芳香族または非芳香族複素環基を表す。

【0015】

さらに好ましくは、R<sup>5</sup> は、- C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル O C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>1-3</sub> アルキル CN、- C<sub>1-4</sub> アルキル CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCO C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-3</sub> アルキル NHCO NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NH SO<sub>2</sub> R<sup>e</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCO<sub>2</sub> C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル NH C(NH<sub>2</sub>) = NR<sup>f</sup>、または基 X - Y

10

X は - C<sub>1-3</sub> アルキレン - を表し ;

Y は、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピラゾールもしくはヘキサメチレンイミンから選択される複素環基を表す。

【0016】

最も好ましくは、R<sup>5</sup> は、- C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-3</sub> アルキル OH、- C<sub>1-2</sub> アルキル CN、- C<sub>2-3</sub> アルキル OCH<sub>3</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>1-2</sub> アルキル CONH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NH SO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NHCONH<sub>2</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NHCO<sub>2</sub> C<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>2-3</sub> アルキル NH C(NH<sub>2</sub>) = NNO<sub>2</sub>、または - C<sub>1-3</sub> アルキル W を表し、ここで、W はチオフェン、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピラゾールまたはヘキサメチレンイミンを表す。

20

【0017】

別の好ましい態様において、R<sup>5</sup> は、- C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル O C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>1-4</sub> アルキル CN、- C<sub>1-4</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCO C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>2-4</sub> アルキル NH SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C<sub>1-4</sub> アルキル SO<sub>2</sub> NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、または基 X - Y を表し ;

X は、- C<sub>1-3</sub> アルキレン - または直接結合を表し ;

30

Y は、- C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される C および / または N 原子が - C<sub>1-3</sub> アルキルにより置換されていてよい複素環基を表す。

【0018】

Y がチオフェン、テトラヒドロフランまたはピリジンから選択される複素環である場合、該複素環は X に C 結合する。Y がイミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピラゾールまたはヘキサメチレンイミンから選択される複素環を表す場合、該複素環は、X に C 結合または N 結合する。好ましくは、Y がピロリジン、ピペラジン、モルホリンまたはヘキサメチレンイミンから選択される複素環である場合、該複素環は X に N 結合する。

40

【0019】

好ましくは、R<sup>6</sup> は、クロロナフチレン、クロロベンゾチオフェン、クロロピチオフェン、クロロフェニルエテンまたは(クロロチエニル)エテンから選択される基を表す。より好ましくは、R<sup>6</sup> は、6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2, 2' - ピチオフェン、(4 - クロロフェニル)エテン、または 5' - (クロロチエニル)エテンを表す。最も好ましくは、R<sup>6</sup> は、6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン、6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2, 2' - ピチオフェンまたは(4 - クロロフェニル)エテンを表す。

【0020】

好ましくは、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素またはメチルを表す。

50

好ましくは、 $R^c$ および $R^d$ は、独立して、水素または $-C_{1-3}$ アルキルを表す；  
好ましくは、 $R^f$ は $NO_2$ を表す。

## 【0021】

本発明は上記の好ましい基、より好ましい基、さらにより好ましい基および最も好ましい基の全ての組合せを包含することが理解されるべきである。

## 【0022】

本発明は、

$R^1$ がHまたは $C_{1-3}$ アルキル $CONR^aR^b$ を表し；

$R^2$ および $R^3$ のうち一方が $-C_{1-3}$ アルキルを表し、他方が水素を表し；

$R^4$ が $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキルOHまたは $C_{1-4}$ アルキルCNを表し；

10

$R^5$ が $-C_{2-4}$ アルキルOH、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルキル $OC_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキルCN、 $-C_{1-4}$ アルキル $CONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$ アルキル $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$ アルキル $NHCOOC_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルキル $NHCONR^aR^b$ 、 $C_{2-4}$ アルキル $NHSO_2R^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、または基 $X-Y$ を表し；

$X$ が $-C_{1-3}$ アルキレン - または直接結合を表し；

$Y$ が $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリンもしくはヘキサメチレンイミンから選択されるCおよび/またはN原子が $-C_{1-3}$ アルキルにより置換されているもよい複素環基を表し；

$R^a$ および $R^b$ が独立して水素または $C_{1-3}$ アルキルを表し；

20

$R^6$ が6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2,2' - ビチオフェン、(4 - クロロフェニル)エテン、5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン、6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェンを表す

式(I)で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

## 【0023】

本発明は、また、

$R^1$ がHまたは $C_{1-3}$ アルキル $CONR^aR^b$ を表し；

$R^2$ および $R^3$ のうち一方が $-C_{1-3}$ アルキルを表し、他方が水素を表し；

$R^4$ が $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキルOHまたは $C_{1-4}$ アルキルCNを表し；

30

$R^5$ が $-C_{2-4}$ アルキルOH、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルキル $OC_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキルCN、 $-C_{1-4}$ アルキル $CONR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$ アルキル $NR^aR^b$ 、 $-C_{2-4}$ アルキル $NHCOOC_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルキル $NHCONR^aR^b$ 、 $C_{2-4}$ アルキル $NHSO_2R^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、または基 $X-Y$ を表し；

$X$ が $-C_{1-3}$ アルキレン - または直接結合を表し；

$Y$ が $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリンもしくはヘキサメチレンイミンから選択されるCおよび/またはN原子が $-C_{1-3}$ アルキルにより置換されているもよい複素環基を表し；

$R^a$ および $R^b$ が独立して水素または $C_{1-3}$ アルキルを表し；

$R^6$ が6 - クロロナフチレンを表す

40

式(I)で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

## 【0024】

本発明は、また、

$R^1$ がHまたは $C_{1-3}$ アルキル $CONR^aR^b$ を表し；

$R^2$ および $R^3$ のうち一方が $-C_{1-3}$ アルキルを表し、他方が水素を表し；

$R^4$ が $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキルOHまたは $C_{1-4}$ アルキルCNを表し；

$R^5$ が $-C_{2-3}$ アルキルOH、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{2-3}$ アルキル $OCH_3$ 、 $-C_{1-3}$ アルキルCN、 $-C_{1-3}$ アルキル $CONH_2$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $N(CH_3)(CH_3)$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $NHCOCH_3$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $NHCONR^aR^b$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル $NHSO_2R^a$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、または基 $X-Y$ を表し；

50



X が - C<sub>1-3</sub> アルキレン - または直接結合を表し ;

Y が - C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、ピロリジン、ピリジン、  
、ピペリジンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される複素環基を表し ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が独立して水素または C<sub>1-3</sub> アルキルを表し ;

R<sup>6</sup> が 6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2, 2' - ビチオフェン、(4 - クロロフェ  
ニル)エテン、5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン、6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン  
を表す

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0025】

本発明は、また、

R<sup>1</sup> が H または C<sub>1-3</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> を表し ;

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち一方が - C<sub>1-3</sub> アルキルを表し、他方が水素を表し ;

R<sup>4</sup> が C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルキル OH または C<sub>1-4</sub> アルキル CN を表し ;

R<sup>5</sup> が - C<sub>2-3</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-3</sub> アルキル OCH<sub>3</sub>、- C<sub>1-3</sub> ア  
ルキル CN、- C<sub>1-3</sub> アルキル CONH<sub>2</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)、- C<sub>2-3</sub>  
アルキル NHCOCH<sub>3</sub>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-3</sub> アルキル NHSO<sub>2</sub>  
R<sup>a</sup>、- C<sub>1-3</sub> アルキル SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、または基 X - Y を表し ;

X が - C<sub>1-3</sub> アルキレン - または直接結合を表し ;

Y が - C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、ピロリジン、ピリジン  
、ピペリジンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される複素環基を表し ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が独立して水素または C<sub>1-3</sub> アルキルを表し ;

R<sup>6</sup> が 6 - クロロナフチレンを表す

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0026】

本発明は、また、

R<sup>1</sup> が H または CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> を表し ;

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち一方が - C<sub>1-3</sub> アルキルを表し、他方が水素を表し ;

R<sup>4</sup> が C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルキル OH または C<sub>1-4</sub> アルキル CN を表し ;

R<sup>5</sup> が - C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル OC<sub>1-3</sub> アルキル、-  
C<sub>1-4</sub> アルキル CN、- C<sub>1-4</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub>  
アルキル NHCO C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>2-4</sub> アルキル N  
HSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- C<sub>1-4</sub> アルキル SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、または基 X - Y を表し ;

X が - C<sub>1-3</sub> アルキレン - または直接結合を表し ;

Y が - C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、  
ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリンもしくはヘキサメチレン  
イミンから選択される C および / または N 原子が - C<sub>1-3</sub> アルキルにより置換されていて  
もよい複素環基を表し ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が独立して水素または C<sub>1-3</sub> アルキルを表し ;

R<sup>6</sup> が 6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2, 2' - ビチオフェン、(4 - クロロフェ  
ニル)エテン、5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン、6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン  
を表す

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0027】

本発明は、また、

R<sup>1</sup> が H または CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> を表し ;

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち一方が - C<sub>1-3</sub> アルキルを表し、他方が水素を表し ;

R<sup>4</sup> が C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルキル OH または C<sub>1-4</sub> アルキル CN を表し ;

R<sup>5</sup> が - C<sub>2-4</sub> アルキル OH、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル OC<sub>1-3</sub> アルキル、-  
C<sub>1-4</sub> アルキル CN、- C<sub>1-4</sub> アルキル CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub>  
アルキル NHCO C<sub>1-3</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルキル NHCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>2-4</sub> アルキル N

10

20

30

40

50

$\text{H S O}_2 \text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル $\text{S O}_2 \text{N R}^a \text{R}^b$ 、または基 $\text{X}-\text{Y}$ を表し；

$\text{X}$ が $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン - または直接結合を表し；

$\text{Y}$ が $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、モルホリンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される $\text{C}$ および/または $\text{N}$ 原子が $-\text{C}_{1-3}$ アルキルにより置換されていてもよい複素環基を表し；

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ が独立して水素または $\text{C}_{1-3}$ アルキルを表し；

$\text{R}^6$ が6 - クロロナフチレンを表す

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0028】

10

本発明は、また、

$\text{R}^1$ が $\text{H}$ または $\text{C H}_2 \text{C O N H}_2$ を表し；

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のうち一方が $-\text{C}_{1-3}$ アルキルを表し、他方が水素を表し；

$\text{R}^4$ が $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ アルキル $\text{O H}$ または $\text{C}_{1-4}$ アルキル $\text{C N}$ を表し；

$\text{R}^5$ が $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{O H}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{O C H}_3$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{C N}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{C O N H}_2$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N}(\text{C H}_3)(\text{C H}_3)$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H C O C H}_3$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H C O N R}^a \text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H S O}_2 \text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{S O}_2 \text{N R}^a \text{R}^b$ 、または基 $\text{X}-\text{Y}$ を表し；

$\text{X}$ が $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン - または直接結合を表し；

$\text{Y}$ が $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、ピロリジン、ピリジン、ピペリジンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される複素環基を表し；

20

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ が独立して水素または $\text{C}_{1-3}$ アルキルを表し；

$\text{R}^6$ が6 - クロロナフチレン、5' - クロロ - 2, 2' - ピチオフェン、(4 - クロロフェニル)エテン、5 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェン、6 - クロロ - 1 - ベンゾチオフェンを表す

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0029】

本発明は、また、

$\text{R}^1$ が $\text{H}$ または $\text{C H}_2 \text{C O N H}_2$ を表し；

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のうち一方が $-\text{C}_{1-3}$ アルキルを表し、他方が水素を表し；

30

$\text{R}^4$ が $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ アルキル $\text{O H}$ または $\text{C}_{1-4}$ アルキル $\text{C N}$ を表し；

$\text{R}^5$ が $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{O H}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{O C H}_3$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{C N}$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{C O N H}_2$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N}(\text{C H}_3)(\text{C H}_3)$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H C O C H}_3$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H C O N R}^a \text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル $\text{N H S O}_2 \text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル $\text{S O}_2 \text{N R}^a \text{R}^b$ 、または基 $\text{X}-\text{Y}$ を表し；

$\text{X}$ が $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン - または直接結合を表し；

$\text{Y}$ が $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、または、チオフェン、ピロリジン、ピリジン、ピペリジンもしくはヘキサメチレンイミンから選択される複素環基を表し；

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ が独立して水素または $\text{C}_{1-3}$ アルキルを表し；

$\text{R}^6$ が6 - クロロナフチレンを表す

40

式 (I) で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物を提供する。

#### 【0030】

本明細書で使用する場合、「アルキル」および「アルコキシ」なる用語は、直鎖状および分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル ( $-\text{C H}_3$ )、エチル ( $-\text{C}_2 \text{H}_5$ )、プロピル ( $-\text{C}_3 \text{H}_7$ ) およびブチル ( $-\text{C}_4 \text{H}_9$ ) が挙げられる。アルコキシ基の例としては、メトキシ ( $-\text{O C H}_3$ ) およびエトキシ ( $-\text{O C}_2 \text{H}_5$ ) が挙げられる。

#### 【0031】

本明細書使用する場合、「アルキレン」なる用語は、直鎖状および分枝鎖状の飽和炭化水素結合基を意味する。アルキレン基の例としては、メチレン ( $-\text{C H}_2-$ )、エチレン

50

( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) およびプロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) が挙げられる。

【0032】

本明細書で使用する場合、「アルケニレン」なる用語は、直鎖状及び分枝鎖状の不飽和炭化水素結合基を意味し、ここで、不飽和は、二重結合として存在するだけである。アルケニレン基の例としては、エテニレン( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) およびプロペニレン( $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ) が挙げられる。

【0033】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」なる用語としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0034】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル基」なる用語は、脂肪族環を意味する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0035】

本明細書で使用する場合、「複素環基」なる用語は、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する環を意味する。該複素環は、芳香族または非芳香族であってよく、すなわち、飽和されているか、部分もしくは完全不飽和されている。5員の基の例としては、チエニル、フラニル、ピロリジニルおよびイミダゾリルが挙げられる。6員の基の例としては、ピリジル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラジニルが挙げられる。7員の基の例としては、ヘキサメチレンイミニルが挙げられる。

【0036】

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される」なる用語は、医薬的使用に適当な化合物を意味する。

【0037】

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される誘導体」なる用語は、レシipientに投与されると式(I)で示される化合物またはその活性代謝物もしくは残基を(直接または間接的に)提供する能力を有する式(I)で示される化合物の医薬上許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、例えば、エステルまたはカルバメート、またはかかるプロドラッグの塩もしくは溶媒和物を意味する。好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物、エステル、カルバメートおよびリン酸エステルである。特に好ましい医薬上許容される誘導体は、塩、溶媒和物およびエステルである。最も好ましい医薬上許容される誘導体は塩および溶媒和物である。

【0038】

本発明の適当な塩としては、有機および無機の酸および塩基で形成されるものが挙げられる。医薬上許容される酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸のような鉱酸；ならびにクエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、シュウ酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびイセチオン酸のような有機酸から形成されるものが挙げられる。医薬上許容される塩基塩としては、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムの塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムの塩のようなアルカリ土類金属塩、ならびにイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンのような第一アミン、第二アミンおよび第三アミンの塩を含む有機塩基との塩が挙げられる。特に好ましい医薬上許容される塩としては、塩酸、トリフルオロ酢酸およびギ酸から形成される塩が挙げられる。

【0039】

有機化学の分野における当業者は、多くの有機化合物がそれらを反応させるかまたはそれらを沈殿または結晶化させる溶媒と複合体を形成し得ることを理解するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」

10

20

30

40

50

として知られている。式 (I) で示される化合物の溶媒和物は本発明の範囲内である。

【0040】

医薬における使用に適当な式 (I) で示される化合物の塩および溶媒和物は、対イオンまたは会合溶媒が医薬上許容されるものである。しかしながら、医薬上許容されない対イオンまたは会合溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば、式 (I) で示される他の化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物の製造における中間体としての使用に関して、本発明の範囲内である。

【0041】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」なる用語は、体内で、例えば、血液中での加水分解により、医薬効果を及ぼすその活性形態に変換される化合物を意味する。医薬上許容されるプロドラッグは、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche. ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、および D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載されている（各々、出典明示により本明細書の記載とする）。エステルは、それ自体で活性であり得、および/または、ヒトの体内でのインビボ条件下で加水分解可能である。適当な医薬上許容されるインビボ加水分解性エステル基としては、ヒトの体内で容易に分解して親酸またはその塩を残すものが挙げられる。

10

20

【0042】

本発明の好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

30

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

40

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソブチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)ブ

50

ロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - プロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル) - N - イソプロピル - ベータ - アラニンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド；

【0043】

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)

10

20

30

40

50

プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - N - メチルプロパンアミド・ギ酸塩；

【0044】

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シアノメチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (3 - メトキシプロピル)プロパンアミド；

10

20

30

40

50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - メトキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - ベンジル - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (チエン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

30

【 0 0 4 5 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル -

50

N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - N - メチルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - メチルプロパンアミド ;

30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

【 0 0 4 6 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

40

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド ;

50



(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

【0047】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 -

10

20

30

40

50

オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロペンチル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - フェニルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロヘキシルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

40

【 0 0 4 8 】

(2 S) - N - [2 - (アミノスルホニル)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - フェニルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - アリル - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル]プロパンアミド・ギ酸塩 ;

2 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]プロピルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - (2 - tert - ブトキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

【 0 0 4 9 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (3 - アミノプロピル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

10

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル } プロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - ( { (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - ( { (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

30

(2 S) - N - [3 - ( { (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)プロピル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [2 - (メチルアミノ)エチル]プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - イソプロピルプロパンアミド ;

40

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

50

## 【0050】

(2S) - N - { 3 - [(アミノカルボニル)アミノ]プロピル } - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(5' - クロロ - 2, 2' - ビチエン - 5 - イル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - [(3S) - 3 - ( { [(E) - 2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)エテニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - [(3S) - 3 - ( { [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)エテニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

2 - { [(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル]アミノ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパンアミド・塩酸塩 ;

(2S) - 2 - ((3S) - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 - ( { [(E) - 2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)エテニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 - ( { [(6 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)スルホニル]アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド。

## 【0051】

本発明のより好ましい化合物としては以下のものが挙げられる :

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド ;

10

20

30

40

50

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド;

【0052】

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)プロ  
パンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパ  
ンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)  
プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソブチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロ  
パンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-プロピル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロ  
パンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-3-イルメチル)  
プロパンアミド;

(2S)-N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-  
2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロ  
ピルプロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-イソプロピルプロパン  
アミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)プロパノイル)-N-イソプロピル-ベータ-アラニンア  
ミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルプロ  
パンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(シクロプロピルメチル)  
)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-イソブチルプロパンア  
ミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)プロパン  
アミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)  
プロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)  
プロパンアミド・ギ酸塩;

10

20

30

40

50

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルプロ  
パンアミド・ギ酸塩；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-2-イルメチル)  
プロパンアミド；

【0053】

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)プ  
ロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパ  
ンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)プ  
ロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパ  
ンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-  
N-メチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イルメ  
チル)プロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンア  
ミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルプロパンアミ  
ド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)  
プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-ピリジン-2-イルエチ  
ル)プロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピルプ  
ロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(シアノメチル)-N-イソプロピルプロパンアミ  
ド・ギ酸塩；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(3-メトキシプロピル)プロ  
パンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)プロパ  
ンアミド；

(2S)-N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2

10

20

30

40

50

- ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - ベンジル - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (チエン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

10

【 0 0 5 4 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

50



(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - N - メチルプロパンアミド・ギ酸塩 ; 10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

【 0 0 5 5 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド ; 20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ; 30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチルプロパンアミド ; 40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナ 50

フチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

#### 【 0 0 5 6 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロベンチル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2

10

20

30

40

50

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - フェニルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロヘキシルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

#### 【 0 0 5 7 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - (アミノスルホニル)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド ;

10

20

30

40

50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - フェニルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - アリル - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル]プロパンアミド・ギ酸塩 ;

2 - [[ (2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [[ (2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]プロピルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [[ (2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

# 【 0 0 5 8 】

(2 S) - N - (2 - tert - ブトキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (3 - アミノプロピル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2

10

20

30

40

50

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド;

10

(2S) - N - [ 2 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキシ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)エチル] - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - [ 2 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキシ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)エチル] - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - [ 3 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキシ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)プロピル] - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

20

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [ 2 - (メチルアミノ)エチル]プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [ 2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル} - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

30

(2S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル} - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

【0059】

(2S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル} - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド;

(2S) - N - { 3 - [(アミノカルボニル)アミノ]プロピル} - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

40

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (5' - クロロ - 2, 2' - ビチエン - 5 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2S) - 2 - [(3S) - 3 - ({ [(E) - 2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)エチル]ス

50

ルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-[(3S)-3-({[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]スルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-{(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-({[(E)-2-(5-クロロチエン-2-イル)エテニル]スルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-{(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-({[(6-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)スルホニル]アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド。

10

# 【0060】

本発明のさらにより好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる:

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパンアミド;

20

(2S)-N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル)-N-イソプロピル-ベータ-アラニンアミド;

30

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(シクロプロピルメチル)プロパンアミド;

# 【0061】

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルプロパンアミド・ギ酸塩;

40

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

50

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シアノメチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (3 - メトキシプロピル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - メトキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (チエン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

# 【 0 0 6 2 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3

10

20

30

40

50

- ヒドロキシプロピル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

【 0 0 6 3 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパンアミド ;

10

20

30

40

50



(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - N - [2 - (アミノスルホニル)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル]プロパンアミド・ギ酸塩 ;

2 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

3 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]プロピルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [[(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (3 - アミノプロピル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド・塩酸塩 ;

(2 S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロ

10

20

30

40

50

ピルプロパンアミド；

【 0 0 6 4 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル } プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - { 2 - [(メチルスルホニル)アミノ]エチル } プロパンアミド；

(2 S) - N - [2 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - N - [2 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - N - [3 - ({ (E) - アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル } アミノ)プロピル] - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [2 - (メチルアミノ)エチル] プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - N - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エチル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - N - { 3 - [(アミノカルボニル)アミノ]プロピル } - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(5' - クロロ - 2, 2' - ビチエン - 5 - イル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - [(3 S) - 3 - ({ [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)エチニル]スルホニル } アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - エチル - N - イソプロピルプロパン

10

20

30

40

50

アミド；

(2S) - 2 - ((3S) - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 - ({[(E) - 2 - (5 - クロロチエン - 2 - イル)エテニル]スルホニル}アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3 - ({[(6 - クロロ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)スルホニル]アミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド。

【0065】

別の態様において、本発明の好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド； 10

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド； 20

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド； 30

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソブチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - プロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド； 40

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2S) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド； 50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル) - N - イソプロピル - ベータ - アラニンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド ;

【 0 0 6 6 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド ;

10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - N - メチルプロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド ;

30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩 ;

40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩 ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド ;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド ;

50

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパ  
ンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)プ  
ロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパ  
ンアミド;

【0067】

10

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-  
N-メチルプロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イルメ  
チル)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンア  
ミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルプロパンアミ  
ド;

20

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)  
プロパンアミド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-ピリジン-2-イルエチ  
ル)プロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピルプ  
ロパンアミド;

30

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(シアノメチル)-N-イソプロピルプロパンアミ  
ド・ギ酸塩;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(3-メトキシプロピル)プロ  
パンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)プロパ  
ンアミド;

40

(2S)-N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-  
-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピ  
ルプロパンアミド;

(2S)-N-ベンジル-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]  
アミノ}-2-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(チエン-2-イルメチル)プ  
ロパンアミド;

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピルプ

50

ロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

10

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

【 0 0 6 8 】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド；

20

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

30

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド；

40

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド；

50

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - N - メチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - フェニルエチル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - メチルプロパンアミド；

【0069】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - N - メチルプロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (3 - ヒドロキシプロピル)プロパンアミド；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - エチルプロパンアミド・ギ酸塩；

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナ

10

20

30

40

50

フチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジプロピルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド;

【0070】

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩;

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロペンチル - N - メチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - メチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロペンチルプロパンアミド;

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - シクロプロピルプロパ

10

20

30

40

50



ンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド・ギ酸塩；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-フェニルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロペンチルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロヘキシルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロヘキシル-N-メチルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロプロピルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロブチルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド；

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド；

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド；

(2S)-N-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エチル}-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド。

#### 【0071】

式(I)で示される化合物は、第Xa因子阻害剤であり、第Xa因子阻害剤の投与によって寛解され易い臨床症状の治療に有用である。かかる症状としては、急性の血管疾患、例えば、冠動脈血栓症（例えば、心筋梗塞および不安定狭心症）、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管冠動脈形成術（PTCA）に付随する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓、末梢動脈閉塞が挙げられ、また、血管管腔狭小化（再狭窄）の予防、および心房細動に付随する血栓塞栓性現象（例えば、脳卒中発作）の予防；水腫およびPFA媒介炎症性疾患、例えば、成人呼吸ショック症候群、敗血症性ショックおよび再灌流障害において；肺線維症の治療；腫瘍転移の治療；パーキンソン病およびアルツハイマー病のような神経性疾患；ウイルス感染；カサバハ-メリット症候群；溶血尿毒症候群；関節炎；骨粗鬆症；例えば、透析、血液濾過、バイパスおよび血液製剤貯蔵における体外血液のための抗凝固剤として；血栓形成のリスクを減少させる際のプロテアーゼ、人工弁およびカテーテルのような侵入型装置のコーティングにおいても有用である。

#### 【0072】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の一の態様は、第 X a 因子阻害剤を必要とする、医療において使用するための、特に、ヒトを含む哺乳動物における臨床症状の寛解において使用するための式 (I) で示される化合物またはその生理学上許容される誘導体を提供する。

【0073】

別の態様において、本発明は、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患している、ヒトを含む哺乳動物の治療および / または予防のための方法であって、式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の有効量を該対象体に投与することを含む方法を提供する。

【0074】

別の態様において、本発明は、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状の治療用および / または予防用の薬物の製造のための式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

10

【0075】

好ましくは、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状は、冠動脈血栓症（例えば、心筋梗塞および不安定狭心症）、肺塞栓症、深部静脈血栓から選択され、また、心房細動に付随する血栓塞栓性現象（例えば、脳卒中発作）の予防にも有用である。

【0076】

治療には、急性の治療または予防および確立された症状の軽減が挙げられることが理解されるであろう。

【0077】

治療における使用のために、本発明の化合物をそのままの化学物質として投与することが可能である場合、医薬製剤として該活性成分を与えるのが好ましい。

20

【0078】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも 1 種類の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および / または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。該担体および / または賦形剤は、該製剤の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容」されなければならない。

【0079】

したがって、本発明は、さらに、少なくとも 1 種類の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および / または賦形剤を含む医薬製剤を提供する。該担体および / または賦形剤は、該製剤の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容」されなければならない。

30

【0080】

別の態様において、本発明は、療法において使用するための、特に、第 X a 因子阻害剤によって寛解され易い症状に罹患しているヒトまたは動物対象体の治療において使用するための、活性成分として少なくとも 1 種類の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体、ならびに医薬上許容される担体および / または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0081】

さらに、本発明は、少なくとも 1 種類の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を医薬上許容される担体および / または賦形剤と一緒に混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

40

【0082】

本発明に従って使用するための化合物は、経口投与、頬側投与、非経口投与、局所投与、直腸投与もしくは経皮投与用に、または（口または鼻のいずれかによる）吸入もしくはインサレーションによる投与に適した剤形で処方される。

【0083】

経口投与については、医薬組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（

50

例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ)；崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム)；または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)のような医薬上許容される賦形剤を用いて慣用手段により調製される錠剤またはカプセル剤の剤形を取り得る。錠剤は、当該技術分野にて周知の方法によりコーティングされ得る。経口投与用液体製剤は、例えば、液剤、シロップ剤または懸濁剤の剤形を取り得るか、またはそれらは、使用前に水または他の適当なビヒクルで復元するための乾燥製剤として提供され得る。かかる液体製剤は、好ましくは、懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化植物脂肪)、乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア)、非水性ビヒクル(例えば、扁桃油、油性エステル、エチルアルコールまたは精製植物油)、および保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくは

10

【0084】

経口投与用製剤は、活性化合物が放出制御されるように適当に処方され得る。

【0085】

頬側投与に関しては、当該組成物は、慣用手段で処方される錠剤またはロゼンジ剤の剤形を取り得る。

【0086】

本発明の化合物は、注射による、例えば、ボラス注射または持続注入による非経口投与のために処方され得る。注射用製剤は、保存剤を添加した、1回投与型剤形で、例えば、アンプルで、または複数回投与容器で提供され得る。当該組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤のような剤形を取り得、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤のような処方剤を含有し得る。別法として、活性成分は、使用前に、適当なビヒクル、例えば、滅菌無ピロジェン水で復元するための散剤の剤形であり得る。

20

【0087】

本発明の化合物は、インサフレーションおよび吸入による局所投与のために処方され得る。例えば、局所投与のための製剤の種類例としては、吸入器またはインサフレーターにおいて使用するためのスプレー剤およびエアゾール剤が挙げられる。

【0088】

外用散剤は、適当な散剤基剤、例えば、ラクトース、タルクまたはデンプンの助けをかりて形成される。スプレー組成物は、水性液剤もしくは懸濁剤として、または適当な噴射剤を使用して定量型吸入器のような加圧バックから送達されるエアゾール剤として処方され得る。

30

【0089】

本発明の化合物は、また、例えば、慣用的な坐剤基剤(例えば、カカオ脂または他のグリセリド)を含有する、坐剤または停留浣腸剤のような直腸組成物中に処方され得る。

【0090】

上記製剤に加えて、当該化合物は、また、デポー製剤として処方され得る。かかる長時間作用性製剤は、埋め込み(例えば、皮下、経皮または筋肉内)により、または筋肉注射により投与され得る。かくして、例えば、本発明の化合物は、適当な高分子物質または疎水性物質(例えば、許容される油中のエマルションとして)またはイオン交換樹脂を用いて、またはやや難溶性の誘導体として、例えば、やや難溶性の塩として処方され得る。

40

【0091】

ヒト(体重約70kg)への投与のための本発明の化合物の提唱される投与量は、遊離塩基の重量として表して、1回投与量あたり活性成分0.1mg~1g、好ましくは、1mg~500mgである。該1回投与量は、例えば、1日1~4回投与され得る。該投与量は投与経路によって異なるであろう。患者の年齢および体重ならびに治療しようとする症状の重篤度によって投与量をルーチン的に変動させる必要があることが理解されよう。該投与量は、投与経路によって異なるであろう。正確な投与量および投与経路は、最終的

50

には、主治医または獣医の裁量による。

【0092】

式(I)で示される化合物は、また、他の治療剤と組み合わせて使用され得る。かくして、本発明は、さらなる態様において、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体ならびにさらなる治療剤を含む組合せを提供する。

【0093】

式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体が同一の疾病状態に対して活性な第2の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の投与量は、当該化合物が単独で使用される場合のものとは異なってよい。本発明の化合物は、他の抗血栓剤、例えば、トロンビン阻害剤、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、プロスタサイクリン模倣薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、フィブリノーゲンアンタゴニスト、血栓溶解剤、例えば、組織プラスミノーゲンアクチベーターおよびストレプトキナーゼ、非ステロイド抗炎症薬、例えば、アスピリンなどと組み合わせて使用され得る。

10

【0094】

上記組合せは、好都合には、医薬製剤の剤形で使用するために提供され得、かくして、上記にて定義したような組合せおよび医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬製剤は本発明のさらなる態様を構成する。かかる組合せの個々の成分は、慣用経路により別々のまたは組み合わせた医薬製剤において連続的にまたは同時に投与され得る。

【0095】

投与が連続的である場合、まず、当該第Xa因子阻害剤または第2の治療剤のいずれかを投与することができる。投与が同時である場合、該組合せは、同一または異なる医薬組成物にて投与され得る。

20

【0096】

同一の製剤中にて配合される場合、2つの化合物は安定であり、互いにおよび他の処方成分と適合することが理解されよう。別々に処方される場合、それらは、好都合には、当該技術分野においてかかる化合物について知られているような方法で、好都合な処方物にて提供され得る。

【0097】

式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を同一の疾病状態に対して活性な第2の治療剤と組み合わせて使用する場合、各化合物の投与量は、該化合物を単独で使用する場合のものとは異なる。適当な投与量は、当業者により容易に理解されるであろう。治療に使用するために必要な本発明の化合物の量は、治療しようとする症状の性質ならびに患者の年齢および状態により様々であり、最終的には主治医または獣医の裁量によると思われる。

30

【0098】

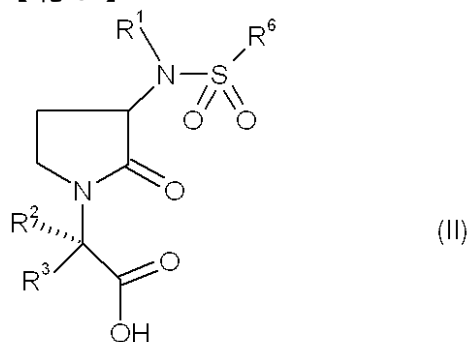
式(I)で示される化合物およびその医薬上許容される誘導体は、以下に記載する方法により製造され得る。該方法は、本発明のさらなる態様を構成する。以下の記載において、基は、特記しない限り、式(I)で示される化合物について上記にて定義したとおりである。

【0099】

本発明は、さらなる態様によると、式(II)で示される化合物を式(III)で示される化合物と反応させることを含む、式(I)で示される化合物の製造方法(A)を提供する：

40

## 【化 5】



10

適当には、該反応は、カップリング剤、例えば、1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩、H O B t (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール)、塩基、例えば、E t<sub>3</sub>N (トリエチルアミン)、および有機溶媒、例えば、D C M (ジクロロメタン) の存在下にて、適当には、室温で、行われ得る。

## 【0100】

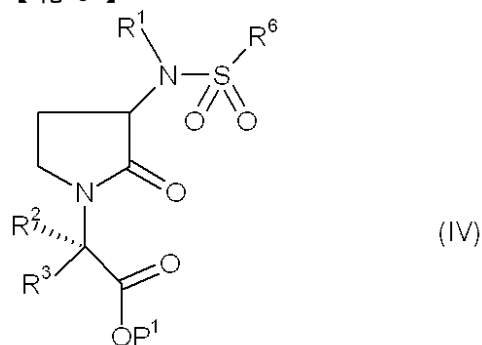
式 (I) で示される化合物は、前駆物質として、標準的な保護基によって保護されていてもよい式 (I) で示される他の化合物を使用して、内部転換により製造され得ることが当業者により理解されるであろう。例えば、R<sup>5</sup> が C<sub>1-3</sub> アルキル N H<sub>2</sub> である式 (I) で示される化合物は、当該技術分野で周知の方法 (例えば、March, J., Advanced Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> Edition 1992, John Wiley & Sons を参照) により、R<sup>5</sup> が別の置換基、例えば、- C<sub>2-4</sub> アルキル N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C<sub>2-4</sub> アルキル N H C O C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルキル N H C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、C<sub>2-4</sub> アルキル N H S O<sub>2</sub> R<sup>e</sup> である式 (I) で示される化合物に転換され得る。

20

## 【0101】

式 (II) で示される化合物は、式 (IV) :

## 【化 6】



30

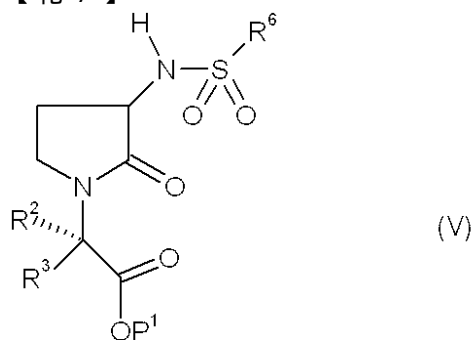
40

[ 式中、P<sup>1</sup> は、適当なカルボン酸保護基、例えば、t - ブチルである ]  
 で示される化合物から、標準的な条件下にて保護基を除去することにより製造され得る。例えば、P<sup>1</sup> が t - ブチルを表す場合、保護基の除去は、酸性条件下にて、例えば、D C M のような溶媒中にて T F A (トリフルオロ酢酸) を用いて、行われ得る。

## 【0102】

式 (IV) で示される化合物は、式 (V) で示される化合物を式 (VI) で示される化合物と反応させることにより製造され得る :

## 【化 7】



10



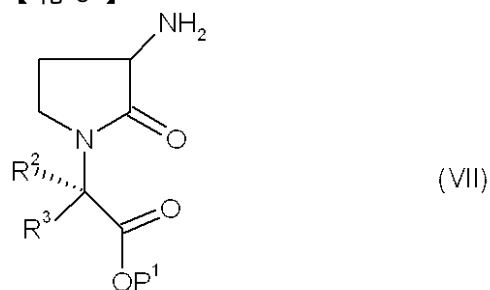
式中、 $P^1$ は上記定義と同じである。

適当には、 $X$ がハロゲン原子（例えば、臭素）のような脱離基である場合、該反応は、塩基、例えば、炭酸カリウムが存在下にて行われる。好ましくは、該反応は、適当な溶媒、例えば、DMF中にて、適当には、室温にて行われる。

## 【0103】

式(V)で示される化合物は、式(VII)で示される化合物を式(VIII)で示される化合物と反応させることにより製造され得る： 20

## 【化 8】



30

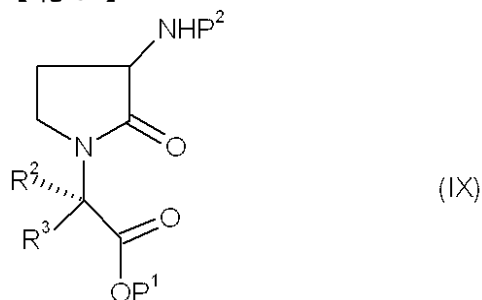


式中、 $T$ は、ハライド（好ましくは、クロリド）のような反応性基であり、 $P^1$ は、上記定義と同じである。該反応は、好都合には、塩基、例えば、ピリジンの存在下にて、適当な溶媒、例えば、DCM中にて、適当には、室温にて行われる。

## 【0104】

式(VII)で示される化合物は、式(IX)：

## 【化 9】



40

[ 式中、 $P^1$ は、上記定義と同じであり、 $P^2$ は、適当なアミン保護基、例えば、Cbz（ベンジルオキシカルボニル）を表す ]

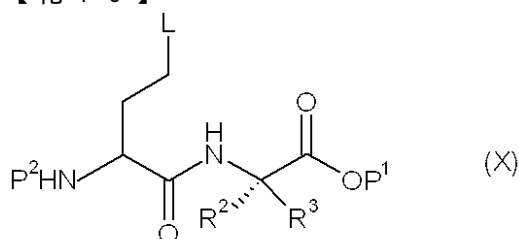
50

で示される化合物から、標準的な条件下にて保護基を除去することにより製造され得る。例えば、該保護基は、金属触媒、例えば、パラジウム / C の存在下での水素との反応により除去され得る。適当には、該反応は、アルコール溶媒、例えば、エタノール中にて、適当には、室温にて行われる。

【 0 1 0 5 】

式 ( I X ) で示される化合物は、式 ( X ) :

【 化 1 0 】



10

[ 式中、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は、上記定義と同じであり、Lは、脱離基、例えば、SMeRXを表す ]

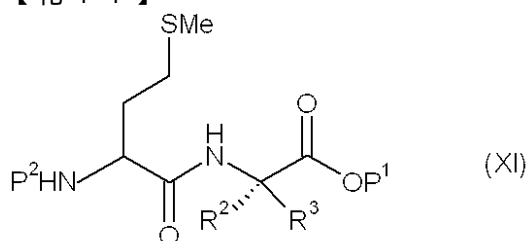
で示される化合物から、閉環により製造され得る。該閉環は、適当な溶媒、例えば、MeCN (アセトニトリル) 中にてDowex 2 x 8 400メッシュOH<sup>-</sup>樹脂で処理することにより行われ得る。別法として、閉環は、適当な溶媒、例えば、MeCN中にて炭酸カリウムで処理することにより行われ得る。一般に、Rは、アルキルまたはアラルキルを表し、Xは、ハライド、特に、ヨージド、またはスルフェートを表す。

20

【 0 1 0 6 】

LがSMeRXを表す式 ( X ) で示される化合物は、式 ( X I ) :

【 化 1 1 】



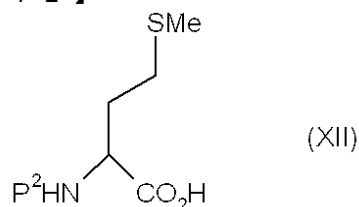
30

で示される化合物から、適当な溶媒、例えば、プロパノンまたはアセトニトリル中でのRXでの処理により形成され得る [ ここで、P<sup>1</sup>およびP<sup>2</sup>は上記定義と同じであり、RXは、SMe部分における硫黄をスルホニウム塩に転換させる能力を有する化合物 (例えば、MeI、ヨウ化ベンジル、またはMe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) である ]。アミンの保護は、この反応のためには好都合であるが、必須ではない。

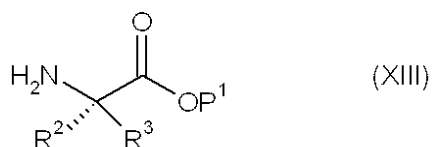
【 0 1 0 7 】

式 ( X I ) で示される化合物は、式 ( X I I ) で示される化合物を式 ( X I I I ) で示される化合物と反応させることにより製造され得る :

## 【化 1 2】



10



適当には、該反応は、カップリング剤、例えば、1 - [ 3 - (ジメチルアミノ)プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩、H O B t、塩基、例えば、E t<sub>3</sub>N、および有機溶媒、例えば、D C Mの存在下にて、適当には、室温で行われ得る。

## 【0 1 0 8】

式 ( I I I )、( V I )、( V I I I )、( X )、( X I )、( X I I ) および ( X I I I ) で示される化合物は、公知化合物であるか、および / または当該技術分野で周知の方法により製造され得る。

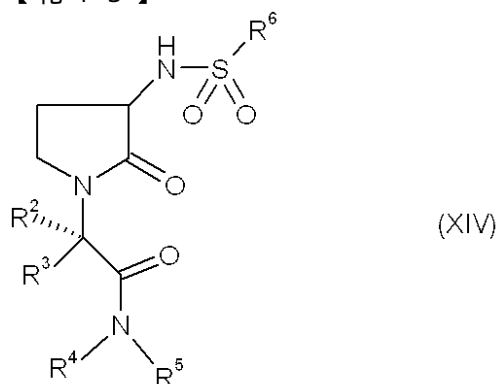
20

## 【0 1 0 9】

上記した種々の一般的な方法は、所望の化合物の段階的形成におけるいずれもの段階での所望の基の導入に有用であり得、これらの一般的な方法は、かかる多段階法において様々な方法で組み合わせることができることが理解されよう。多段階法における反応のシーケンスは、もちろん、使用される反応条件が最終生成物において望まれる分子における基に影響を及ぼさないように選択されるべきである。例えば、当業者は、適当な保護基を用いて、基 - R<sup>1</sup>、- S O<sub>2</sub> R<sup>6</sup>または - N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup>のいずれかへカップリングすることが式 ( I ) で示される化合物の製造における最終段階であり得ることを理解するであろう。したがって、本発明の別の態様において、式 ( I ) で示される化合物の製造における最終段階は、上記条件下にて式 ( X I V ) :

30

## 【化 1 3】



40

で示される化合物を式 ( V I ) で示される化合物と反応させることによる基 - R<sup>1</sup> へのカップリングを含み得る。

適当には、X がハロゲン原子 (例えば、臭素) のような脱離基である場合、該反応は、塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下にて行われる。好ましくは、該反応は、適当な溶媒、例えば、D M F 中にて、適当には、室温で行われる。

## 【0 1 1 0】

式 ( X I V ) で示される化合物は、上記条件下にて、P<sup>1</sup> が水素である式 ( V ) で示さ

50

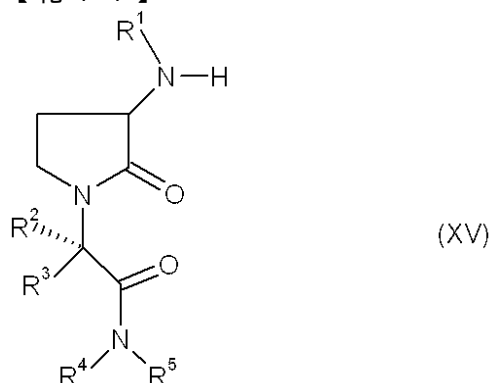


れる化合物を式 ( I I I ) で示される化合物と反応させることにより製造され得る。

【 0 1 1 1 】

本発明のさらなる態様において、式 ( I ) で示される化合物の製造における最終段階は、上記条件下にて式 ( X V ) :

【 化 1 4 】



10

で示される化合物を式 ( V I I I ) で示される化合物と反応させることによる基 - S O<sub>2</sub> R<sup>6</sup> へのカップリングを含み得る。

該反応は、塩基、例えば、ピリジンの存在下、適当な溶媒、例えば、D C M 中にて、適当には、室温で行われる。

20

【 0 1 1 2 】

式 ( X V ) で示される化合物は、上記条件下にて、式 ( V I I ) で示される化合物を式 ( V I ) で示される化合物と反応させ、次いで、脱保護し、式 ( I I I ) で示される化合物と反応させることにより製造され得る。

【 0 1 1 3 】

当業者は、式 ( I ) で示される化合物またはその溶媒和物の製造において、分子中の 1 個またはそれ以上の感受性基を保護して望ましくない副反応を防止することが必須および / または望ましいことを理解するであろう。本発明の使用に適当な保護基は、当業者に周知であり、慣用手段で使用され得る。例えば、“Protective groups in organic synthesis” by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または “Protecting Groups” by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照。適当なアミノ保護基の例としては、アシル型保護基 (例えば、ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル)、芳香族ウレタン型保護基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル (C b z) および置換 C b z)、脂肪族ウレタン型保護基 (例えば、9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c)、t - ブチルオキシカルボニル (B o c)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル) およびアルキルまたはアラキル型保護基 (例えば、ベンジル、トリチル、クロロトリチル) が挙げられる。適当な酸素保護基の例としては、例えば、トリメチルシリルまたは tert - ブチルジメチルシリルのようなアルキルシリル基; テトラヒドロピラニルまたは tert - ブチルのようなアルキルエーテル; またはアセテートのようなエステルが挙げられる。

30

40

【 0 1 1 4 】

式 ( I I )、( I V )、( V )、( V I I )、( I X )、( X I V ) および ( X V ) で示されるある種の化合物を包含するがそれらに限定されない、上記方法で使用される種々の中間化合物は、新規であり、したがって、本発明のさらなる態様を構成する。

【 0 1 1 5 】

ここで、如何なる場合も本発明の範囲を限定しようとするものではない以下の実施例により本発明をさらに例示する。

【 0 1 1 6 】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示によ

50

り本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【実施例】

【0117】

略語

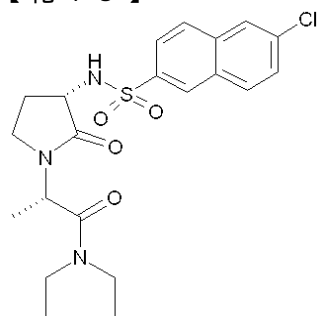
B O C	t - ブチルオキシカルボニル
C b z または Z	ベンジルオキシカルボニル
T H F	テトラヒドロフラン
D C M	ジクロロメタン
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
b r	幅広い
m	多重項
q	四重項
s	一重項
t	三重項

10

【0118】

実施例 1

【化 1 5】



20

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジエチルプロパンアミド

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパン酸 (0.015 g) の DMF (1 ml) 中溶液に 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.015 g)、H O B T (0.01 g) およびトリエチルアミン (0.007 ml) を添加し、該混合物を室温で 30 分間攪拌した。ジエチルアミン (0.007 ml) を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。該混合物を減圧濃縮し、残留物を質量指定分取 h.p.l.c. により精製して無色油状物として標記化合物 (0.008 g) を得た。

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 452

H.p.l.c. (1) R t 3.21 分

【0119】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した：

40

【0120】

実施例 2

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 515

H.p.l.c. (1) R t 2.75 分

【0121】

実施例 3

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2

50

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 438

H.p.l.c.(1) Rt 2.98分

【0122】

実施例4

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2-フェニルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 514

H.p.l.c.(1) Rt 3.48分

【0123】

実施例5

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2-フェニルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 528

H.p.l.c.(1) Rt 3.59分

【0124】

実施例6

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N,N - ジプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 480

H.p.l.c.(1) Rt 3.48分

【0125】

実施例7

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 464

H.p.l.c.(1) Rt 3.32分

【0126】

実施例8

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (2-ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 515

H.p.l.c.(1) Rt 2.77分

【0127】

実施例9

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 501

H.p.l.c.(1) Rt 2.81分

【0128】

実施例10

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 529

H.p.l.c.(1) Rt 2.75分

10

20

30

40

50

## 【0129】

## 実施例 1 1

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソブチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  543

H.p.l.c.(1) Rt 3.35分

## 【0130】

## 実施例 1 2

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-プロピル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  529

H.p.l.c.(1) Rt 3.22分

## 【0131】

## 実施例 1 3

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  529

H.p.l.c.(1) Rt 2.90分

## 【0132】

## 実施例 1 4

(2S)-N-(2-アゼパン-1-イルエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  563

H.p.l.c.(1) Rt 2.83分

## 【0133】

## 実施例 1 5

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  491

H.p.l.c.(1) Rt 3.23分

## 【0134】

## 実施例 1 6

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル)-N-イソプロピル-ベータ-アラニンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  509

H.p.l.c.(1) Rt 2.97分

## 【0135】

## 実施例 1 7

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  482

H.p.l.c.(1) Rt 3.05分

## 【0136】

10

20

30

40

50

## 実施例 18

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(シクロプロピルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 503

H.p.l.c.(1) Rt 3.30分

【0137】

## 実施例 19

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-イソブチルプロパンアミド

10

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 505

H.p.l.c.(1) Rt 3.37分

【0138】

## 実施例 20

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 424

H.p.l.c.(1) Rt 2.89分

【0139】

20

## 実施例 21

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 452

H.p.l.c.(1) Rt 3.08分

【0140】

## 実施例 22

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルプロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 454

H.p.l.c.(1) Rt 2.78分

【0141】

## 実施例 23

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 463

H.p.l.c.(1) Rt 2.95分

【0142】

## 実施例 24

40

(2S)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 467

H.p.l.c.(1) Rt 2.73分

【0143】

## 実施例 25

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-メチルプロパンアミド

50

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  495

H.p.l.c.(1) Rt 2.84分

【0144】

実施例26

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  507

H.p.l.c.(1) Rt 2.32分

【0145】

実施例27

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  523

H.p.l.c.(1) Rt 2.30分

【0146】

実施例28

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  537

H.p.l.c.(1) Rt 2.33分

【0147】

実施例29

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  536

H.p.l.c.(1) Rt 2.33分

【0148】

実施例30

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  495

H.p.l.c.(1) Rt 2.32分

【0149】

実施例31

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  529

H.p.l.c.(1) Rt 3.17分

【0150】

実施例32

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  529

10

20

30

40

50

H.p.l.c.(1) Rt 2.92分

【0151】

実施例33

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 501

H.p.l.c.(1) Rt 3.06分

【0152】

実施例34

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 515

H.p.l.c.(1) Rt 2.69分

【0153】

実施例35

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 501

H.p.l.c.(1) Rt 2.75分

【0154】

実施例36

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-N-メチルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 504

H.p.l.c.(1) Rt 2.61分

【0155】

実施例37

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 541

H.p.l.c.(1) Rt 2.51分

【0156】

実施例38

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 469

H.p.l.c.(1) Rt 2.86分

【0157】

実施例39

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 469

H.p.l.c.(1) Rt 2.94分

10

20

30

40

50

## 【0158】

## 実施例 40

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)  
プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 536

H.p.l.c.(1) Rt 2.38分

## 【0159】

## 実施例 41

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)  
プロパンアミド

10

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 543

H.p.l.c.(1) Rt 2.48分

## 【0160】

## 実施例 42

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-N-イソプロピル  
プロパンアミド

20

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 496

H.p.l.c.(1) Rt 3.07分

## 【0161】

## 実施例 43

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-(シアノメチル)-N-イソプロピル  
プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 477

H.p.l.c.(1) Rt 3.1分

## 【0162】

## 実施例 44

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(3-メトキシプロピル)  
プロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 510

H.p.l.c.(1) Rt 3.16分

## 【0163】

## 実施例 45

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-  
-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)  
プロパンアミド

40

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 496

H.p.l.c.(1) Rt 3.13分

## 【0164】

## 実施例 46

(2S)-N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-  
-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキシピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル  
プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 523

H.p.l.c.(1) Rt 2.9分

## 【0165】

50



## 実施例 4 7

(2 S) - N - ベンジル - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 528

H.p.l.c.(1) Rt 3.47分

【0166】

## 実施例 4 8

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (チエン - 2 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 534

H.p.l.c.(1) Rt 3.43分

【0167】

## 実施例 4 9

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 496

H.p.l.c.(1) Rt 2.95分

【0168】

## 実施例 5 0

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 482

H.p.l.c.(1) Rt 2.93分

【0169】

## 実施例 5 1

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 545

H.p.l.c.(1) Rt 2.30分

【0170】

## 実施例 5 2

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 545

H.p.l.c.(1) Rt 2.37分

【0171】

## 実施例 5 3

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 545

H.p.l.c.(1) Rt 2.59分

【0172】

## 実施例 5 4

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 503

H.p.l.c.(1) Rt 3.18分

【0173】

実施例55

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 502

H.p.l.c.(1) Rt 3.19分

【0174】

実施例56

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 554

H.p.l.c.(1) Rt 2.53分

【0175】

実施例57

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソブチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 505

H.p.l.c.(1) Rt 3.25分

【0176】

実施例58

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 572

H.p.l.c.(2) Rt 10.8分

【0177】

実施例59

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 586

H.p.l.c.(2) Rt 10.96分

【0178】

実施例60

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 525

H.p.l.c.(2) Rt 10.5分

【0179】

実施例61

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル -

10

20

30

40

50

N - (ピリジン - 2 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 586

H.p.l.c.(1) Rt 3.05分

【0180】

実施例62

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 558

H.p.l.c.(1) Rt 2.94分

10

【0181】

実施例63

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 558

H.p.l.c.(1) Rt 2.78分

【0182】

実施例64

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)プロパンアミド

20

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 572

H.p.l.c.(1) Rt 2.64分

【0183】

実施例65

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 558

30

H.p.l.c.(1) Rt 2.68分

【0184】

実施例66

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-N-メチルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 561

H.p.l.c.(1) Rt 2.57分

【0185】

実施例67

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)プロパンアミド

40

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 572

H.p.l.c.(1) Rt 2.73分

【0186】

実施例68

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)プロパンアミド

50

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 571

H.p.l.c.(1) Rt 3.34分

【0187】

実施例69

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-フェニルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 585

H.p.l.c.(1) Rt 3.44分

【0188】

実施例70

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 481

H.p.l.c.(1) Rt 2.78分

【0189】

実施例71

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 509

H.p.l.c.(1) Rt 2.95分

【0190】

実施例72

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 511

H.p.l.c.(1) Rt 2.70分

【0191】

実施例73

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 539

H.p.l.c.(1) Rt 2.83分

【0192】

実施例74

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 520

H.p.l.c.(1) Rt 2.83分

【0193】

実施例75

(2S)-N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 524

10

20

30

40

50

H.p.l.c.(1) Rt 2.66分

【0194】

実施例76

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 552

H.p.l.c.(1) Rt 2.74分

【0195】

実施例77

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 539

H.p.l.c.(1) Rt 2.79分

【0196】

実施例78

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 564

H.p.l.c.(1) Rt 2.27分

【0197】

実施例79

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 580

H.p.l.c.(1) Rt 2.25分

【0198】

実施例80

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 594

H.p.l.c.(1) Rt 2.29分

【0199】

実施例81

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 552

H.p.l.c.(1) Rt 2.28分

【0200】

実施例82

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 598

H.p.l.c.(1) Rt 2.38分

10

20

30

40

50

## 【0201】

## 実施例 8 3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 526

H.p.l.c.(1) Rt 2.76分

## 【0202】

## 実施例 8 4

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 526

H.p.l.c.(1) Rt 2.83分

## 【0203】

## 実施例 8 5

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 593

H.p.l.c.(1) Rt 2.33分

## 【0204】

## 実施例 8 6

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 610

H.p.l.c.(2) Rt 10.35分

## 【0205】

## 実施例 8 7

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロナフタ-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 495

H.p.l.c.(1) Rt 2.96分

## 【0206】

## 実施例 8 8

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロナフタ-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N,N-ジエチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 509

H.p.l.c.(1) Rt 3.08分

## 【0207】

## 実施例 8 9

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロナフタ-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N,N-ジプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 537

H.p.l.c.(1) Rt 3.22分

## 【0208】

10

20

30

40

50

## 実施例 9 0

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 523

H.p.l.c.(1) Rt 3.17分

【0209】

## 実施例 9 1

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (ピリダ - 4 - イルメチル)プロパンアミド

10

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 586

H.p.l.c.(1) Rt 2.67分

【0210】

## 実施例 9 2

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - シアノエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 548

H.p.l.c.(1) Rt 3.07分

20

【0211】

## 実施例 9 3

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - N - イソプロピルプロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 620

H.p.l.c.(1) Rt 2.65分

【0212】

## 実施例 9 4

(2 S) - N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 2 - ((3 S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキシエチル)[(6 - クロロナフタ - 2 - イル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 580

H.p.l.c.(1) Rt 2.87分

【0213】

## 実施例 9 5

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロベンチル - N - メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 478

H.p.l.c.(1) Rt 3.23分

40

【0214】

## 実施例 9 6

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 506

H.p.l.c.(1) Rt 3.45分

【0215】

## 実施例 9 7

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - メチルプロパンアミド

50

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 492

H.p.l.c.(1) Rt 3.34分

【0216】

実施例98

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロペンチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 517

H.p.l.c.(1) Rt 3.25分

【0217】

実施例99

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 489

H.p.l.c.(1) Rt 3.09分

【0218】

実施例100

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 564

H.p.l.c.(1) Rt 2.40分

【0219】

実施例101

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-フェニルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 501

H.p.l.c.(1) Rt 3.34分

【0220】

実施例102

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロペンチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 574

H.p.l.c.(1) Rt 3.11分

【0221】

実施例103

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロヘキシルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 531

H.p.l.c.(1) Rt 3.34分

【0222】

実施例104

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロヘキシル-N-メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 549

H.p.l.c.(1) Rt 3.19分

10

20

30

40

50



## 【0223】

## 実施例105

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  546

H.p.l.c.(1) Rt 2.96分

## 【0224】

## 実施例106

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-シアノエチル)-N-シクロブチルプロパンアミド

10

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  503

H.p.l.c.(1) Rt 3.18分

## 【0225】

## 実施例107

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド

20

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  527

H.p.l.c.(1) Rt 2.79分

## 【0226】

## 実施例108

(2S)-2-((3S)-3-(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-シクロプロピル-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  584

H.p.l.c.(1) Rt 2.70分

## 【0227】

## 実施例109

(2S)-N-[2-(アミノスルホニル)エチル]-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  545

H.p.l.c.(1) Rt 3.06分

## 【0228】

## 実施例110

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)プロパンアミド

40

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  606

H.p.l.c.(1) Rt 2.6分

## 【0229】

## 実施例111

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  608

H.p.l.c.(1) Rt 2.55分

## 【0230】

50

## 実施例 1 1 2

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 549

H.p.l.c.(1) Rt 2.64分

【0231】

## 実施例 1 1 3

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)プロパンアミド

10

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 551

H.p.l.c.(1) Rt 2.57分

【0232】

## 実施例 1 1 4

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - シクロヘキシル - N - エチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 563

H.p.l.c.(1) Rt 3.29分

20

【0233】

## 実施例 1 1 5

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 587

H.p.l.c.(1) Rt 3.01分

【0234】

## 実施例 1 1 6

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { (2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - エチル - N - フェニルプロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 557

H.p.l.c.(1) Rt 3.16分

【0235】

## 実施例 1 1 7

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - N - メチルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 530

H.p.l.c.(1) Rt 3.16分

40

【0236】

## 実施例 1 1 8

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 484

H.p.l.c.(1) Rt 2.79分

【0237】

## 実施例 1 1 9

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2

50

- オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 518

H.p.l.c.(1) Rt 3.1分

【0238】

実施例120

(2S) - N - アリル - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 527

H.p.l.c.(1) Rt 2.86分

【0239】

実施例121

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - N - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル]プロパンアミド・ギ酸塩

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 578

H.p.l.c.(1) Rt 2.53分

【0240】

実施例122

2 - [[ (2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル] (イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸tert - ブチル

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 638

H.p.l.c.(1) Rt 3.28分

【0241】

実施例123

3 - [[ (2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル] (イソプロピル)アミノ]プロピルカルバミン酸tert - ブチル

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 595

H.p.l.c.(1) Rt 3.47分

【0242】

実施例124

2 - [[ (2S) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル)プロパノイル] (シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸tert - ブチル

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 592

H.p.l.c.(1) Rt 3.53分

【0243】

実施例125

(2S) - 2 - ((3S) - 3 - {(2 - アミノ - 2 - オキソエチル)[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 495

H.p.l.c.(1) Rt 3.01分

【0244】

実施例126

(2S) - N - (2 - tert - ブトキシエチル) - 2 - ((3S) - 3 - {[ (6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ} - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリジン - 4

10

20

30

40

50

- イルメチル)プロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  587

H.p.l.c.(1) Rt 3.08分

【0245】

実施例127

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド・ギ酸塩

実施例126(0.058g)をDCM(2ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3ml)を添加した。室温で4時間攪拌した後、該混合物を減圧濃縮し、残留物を質量指定分取h.p.l.c.により精製して白色固体として標記化合物(0.003g)を得た。 10

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  531

H.p.l.c.(1) Rt 2.54分

【0246】

実施例128

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩

実施例124(0.12g)を4N塩酸：ジオキサン(1:1、5ml)に溶解し、室温で4時間攪拌した。次いで、該混合物を減圧濃縮して、ベージュ色の固体として標記化合物(0.9g)を得た。 20

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  538

H.p.l.c.(1) Rt 2.5分

【0247】

同様の化学および実施例125を使用して、以下ものを製造した：

【0248】

実施例129

(2S)-N-(3-アミノプロピル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド・塩酸塩 30

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  495

H.p.l.c.(1) Rt 2.56分

【0249】

実施例130

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(シクロプロピルメチル)プロパンアミド・塩酸塩

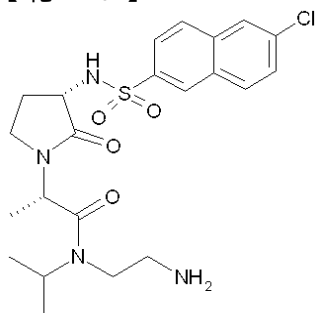
質量スペクトル：測定値： $MH^+$  493

H.p.l.c.(1) Rt 2.54分

【0250】 40

実施例131

## 【化 16】



10

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル(0.21g)をDCM(4ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(4ml)を添加した。該混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いで、減圧濃縮した。残留物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液とDCMとの間で分配させ、有機層を分取し、(硫酸マグネシウムにて)乾燥させ、減圧濃縮した。残留物をSPE(シリカ; DCM、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノールおよびメタノール:10%アンモニア水で溶離)を使用して精製して白色固体として標記化合物(0.124g)を得た。

20

質量スペクトル: 測定値:  $MH^+$  481

H.p.l.c.(1) Rt 2.5分

## 【0251】

## 実施例133

(2S)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

中間体26および塩化アンモニウム、ならびに実施例1に記載の合成方法を使用して、標記化合物を製造した。

30

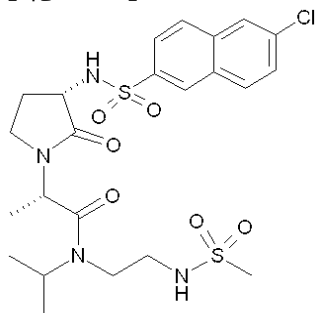
質量スペクトル: 測定値:  $MH^+$  493

H.p.l.c.(1) Rt 2.94分

## 【0252】

## 実施例134

## 【化 17】



40

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}プロパンアミド

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド(0.04g)を0にてDCM(3ml)に溶解し、ピリジン(0.027ml)お

50

よび塩化メシル ( 0.03 ml ) で処理した。該反応混合物を室温にし、次いで、室温で 3 時間撹拌した。さらなる DCM ( 3 ml ) を添加し、次いで、塩酸 ( 5 ml ) を添加した。有機層を分取し、( 硫酸マグネシウムにて ) 乾燥させ、減圧濃縮した。残留物を、SPE ( シリカ ; DCM、ジエチルエーテル、酢酸エチル : 10% NH<sub>3</sub> 水溶液で溶離 ) を使用して精製してガム状物として標記化合物 ( 0.024 g ) を得た。

質量スペクトル : 測定値 : MH<sup>+</sup> 559

H.p.l.c. ( 1 ) Rt 3.08 分

#### 【 0253 】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した :

#### 【 0254 】

##### 実施例 135

( 2S ) - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - イソプロピル - N - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル } プロパンアミド

質量スペクトル : 測定値 : MH<sup>+</sup> 616

H.p.l.c. ( 1 ) Rt 2.98 分

#### 【 0255 】

##### 実施例 136

( 2S ) - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - イソプロピル - N - { 3 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] プロピル } プロパンアミド

質量スペクトル : 測定値 : MH<sup>+</sup> 573

H.p.l.c. ( 1 ) Rt 3.12 分

#### 【 0256 】

##### 実施例 137

( 2S ) - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - ( シクロプロピルメチル ) - N - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル } プロパンアミド

質量スペクトル : 測定値 : MH<sup>+</sup> 571

H.p.l.c. ( 1 ) Rt 3.15 分

#### 【 0257 】

##### 実施例 138

( 2S ) - N - [ 2 - ( { ( E ) - アミノ [ オキシド ( オキシ ) ヒドラゾノ ] メチル } アミノ ) エチル ] - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - イソプロピルプロパンアミド

( 2S ) - N - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - イソプロピルプロパンアミド ( 0.035 g ) をエタノール ( 2 ml ) に溶解し、S - メチル - ニトロ - イソチオ尿素 ( 0.022 g ) で処理し、室温で 18 時間撹拌した。該混合物を減圧濃縮し、残留物を質量指定分取 h.p.l.c. により精製して白色固体として標記化合物 ( 0.019 g ) を得た。

質量スペクトル : 測定値 : MH<sup>+</sup> 568

H.p.l.c. ( 1 ) Rt 3.07 分

#### 【 0258 】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した :

#### 【 0259 】

##### 実施例 139

( 2S ) - N - [ 2 - ( { ( E ) - アミノ [ オキシド ( オキシ ) ヒドラゾノ ] メチル } アミノ ) エチル ] - 2 - ( ( 3S ) - 3 - { ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) [ ( 6 - クロロ - 2 - ナフチル ) スルホニル ] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) - N - イソプロピルプロパ

10

20

30

40

50

## ンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  625

H.p.l.c.(1) Rt 2.97分

【0260】

実施例140

(2S)-N-[3-({(E)-アミノ[オキシド(オキソ)ヒドラゾノ]メチル}アミノ)プロピル]-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  582

H.p.l.c.(1) Rt 3.06分

【0261】

実施例141および実施例142

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]プロパンアミドおよび(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-イソプロピルプロパンアミド

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド(0.06g)をギ酸(2ml)に溶解し、0℃に冷却し、ホルムアルデヒド(2ml)でゆっくりと処理した。該混合物を50℃に18時間加熱し、室温に冷却し、次いで、炭酸水素ナトリウム溶液でpH8に塩基性化した。水性混合物をDCMで抽出し、合わせて(硫酸マグネシウムにて)乾燥させた有機抽出物を減圧濃縮した。残留物を、SPE(シリカ; DCM:メタノール:アンモニア水(200:5:2))で溶離)を使用して精製して実施例143(0.027g)および実施例144(0.017g)を共に無色のガム状物として得た。

実施例141

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  494

H.p.l.c.(1) Rt 2.61分

実施例142

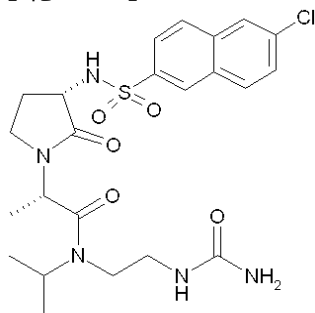
質量スペクトル：測定値： $MH^+$  508

H.p.l.c.(1) Rt 2.62分

【0262】

実施例143

【化18】



(2S)-N-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エチル}-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド(0.02g)をTHF(2ml)に溶解し、N-メチルモルホリン(0.183ml)

）で処理し、次いで、カルバミン酸フェニル（0.034 g）で処理し、得られた混合物を還流下にて18時間加熱した。該反応混合物を減圧濃縮し、残留物をメタノールでトリチュレートした。得られた懸濁液を濾過し、濾液をSPE（シリカ；DCM、酢酸エチル、メタノール、メタノール：10% NH<sub>3</sub>水溶液で溶離）を使用して分取して不純物を含む標記化合物の試料を得、これを、さらに、質量指定分取h.p.l.c.を使用して精製して油状物として標記化合物（0.01 g）を得た。

質量スペクトル：測定値： $MH^{-1}$  522

H.p.l.c. (1) Rt 2.90分

【0263】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した：

10

【0264】

実施例144

(2S)-N-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エチル}-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^{+}$  581

H.p.l.c. (1) Rt 2.78分

【0265】

実施例145

(2S)-N-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エチル}-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(シクロプロピルメチル)プロパンアミド

20

質量スペクトル：測定値： $MH^{+}$  536

H.p.l.c. (1) Rt 2.96分

【0266】

実施例146

(2S)-N-{3-[(アミノカルボニル)アミノ]プロピル}-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-イソプロピルプロパンアミド

実施例131（0.03 g）を乾燥THF（3 ml）に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.039 ml）およびカルバミン酸フェニル（0.047 g）で処理し、次いで、還流下にて4時間加熱した。冷却した反応混合物を減圧濃縮し、残留物を、質量指定分取h.p.l.c.を使用して精製して薄黄色固体として標記化合物（0.014 g）を得た。

30

質量スペクトル：測定値： $MH^{-1}$  535

H.p.l.c. (1) Rt 2.95分

【0267】

実施例147

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(シクロプロピルメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド

40

中間体20（0.05 g）を乾燥THF（5 ml）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（0.028 g）を添加した。室温で4時間撹拌した後、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド（0.014 g）を添加した。1時間後、該混合物を減圧濃縮し、残留物をDCMと水との間で分配した。分取した有機成分を（硫酸マグネシウムにて）乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をSPE（シリカ；シクロヘキサン：酢酸エチル（20：1～1：1）で溶離）を使用して部分精製して不純物を含む標記化合物の試料を得た。さらに、質量指定分取h.p.l.c.を使用して精製して無色のガム状物として標記化合物（0.014 g）を得た。

質量スペクトル：測定値： $MH^{+}$  494

50



H.p.l.c.(1) Rt 3.06分

【0268】

実施例148

(2S)-2-((3S)-3-{[(5'-クロロ-2,2'-ピチエン-5-イル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

中間体25および5'-クロロ-2,2'-ピチオフェン-5-スルホニルクロリド、ならびに中間体4の製造例に記載した化学を使用して標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 504

H.p.l.c.(1) Rt 3.41分

10

【0269】

同様の化学を使用して、以下ものを製造した：

【0270】

実施例149

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 472

H.p.l.c.(1) Rt 3.21分

20

【0271】

実施例150

(2S)-2-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-クロロチエン-2-イル)エテニル]スルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 448

H.p.l.c.(1) Rt 3.05分

【0272】

実施例151

(2S)-2-[(3S)-3-({[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]スルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

30

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 442

H.p.l.c.(1) Rt 3.09分

【0273】

実施例152

2-{[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル]アミノ}エチルカルバミン酸tert-ブチル

2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、および実施例1に記載した合成方法を使用して、標記化合物を製造した。

40

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 539

H.p.l.c.(1) Rt 3.15分

【0274】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した：

【0275】

実施例153

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)プロパンアミド

50

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  507

H.p.l.c.(1) Rt 2.42分

【0276】

実施例154

(2S)-N-(2-アミノエチル)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパンアミド・塩酸塩

実施例152(0.281g)をDCM(3ml)に溶解し、ジオキサン中4MのHCl(3ml)を添加した。該混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、減圧濃縮して白色固体として標記化合物(0.247g)を得た。

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  439

H.p.l.c.(1) Rt 2.35分

【0277】

実施例155

(2S)-2-((3S)-{(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-({[(E)-2-(5-クロロチエン-2-イル)エテニル]スルホニル}アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

実施例150、および中間体6について記載した合成方法を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  505

H.p.l.c.(1) Rt 2.92分

【0278】

同様の化学および実施例149を使用して、以下ものを製造した：

【0279】

実施例156

(2S)-2-((3S)-{(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-({[(6-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)スルホニル]アミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-エチル-N-イソプロピルプロパンアミド

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  529

H.p.l.c.(1) Rt 3.09分

【0280】

中間体1

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-メチオニル-D-アラニンtert-ブチル

Z-保護L-メチオニン(10g)をDMF(200ml)に溶解し、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(8.13g)を添加し、次いで、HOBt(5.72g)およびトリエチルアミン(19.7ml)を添加した。該混合物を1時間攪拌し、次いで、L-アラニンtert-ブチルエステル(7.7g)を添加し、18時間攪拌し続けた。該混合物を減圧下にて蒸発させ、ジエチルエーテルと水との間で分配させた。分取した有機相を塩酸(1M)、炭酸水素ナトリウム飽和溶液および食塩水で洗浄し、(硫酸マグネシウムにて)乾燥させ、減圧濃縮して、橙色の油状物として標記化合物(11.9g)を得た。これは放置すると結晶化した。

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  411

【0281】

中間体2

(2S)-2-((3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸tert-ブチル

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-メチオニル-D-アラニンtert-ブチル(11.9g)のアセトン(75ml)中溶液をヨウ化メチル(18ml)で処理し、室温で72時間攪拌した。次いで、該反応混合物を減圧濃縮して、橙色の固体を得た。これをアセトニトリル(200ml)に溶解した。Dowex(OH<sup>-</sup>型)樹脂(19.42g)を添加し、該混合物を室温で18時間攪拌した。該混合物を濾過し、樹脂を酢酸エチルで洗

10

20

30

40

50

浄した。濾液を減圧下にて蒸発させて黄色油状物を得た。これを *Biota*ge™ クロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル（3：2）で溶離）により精製して、無色油状物として標記化合物（2.92 g）を得た。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 363

【0282】

中間体3

(2S)-2-[(3S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]プロパン酸 tert-ブチル

(2S)-2-((3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル (2.82 g)、10%パラジウム-炭 (0.300 g) およびエタノール (150 ml) の混合物を水素雰囲気下にて18時間撹拌した。該反応混合物を *Harbolite*™ で濾過し、濾液を減圧濃縮して薄黄色油状物として標記化合物 (1.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>4</sub>MeOD) : 4.56 (1H, q)、3.57 (1H, dd)、3.49 - 3.35 (2H, 2xm)、2.48 - 2.39 (1H, m)、1.88 - 1.77 (1H, m)、1.47 (9H, s)、1.40 (3H, d) ppm。

【0283】

中間体4

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル

(2S)-2-[(3S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル]プロパン酸 tert-ブチル (1.8 g) のDCM (75 ml) 中溶液を6-クロロナフチルスルホニルクロリド<sup>1</sup> (2.28 g) およびピリジン (0.705 ml) で処理し、室温で72時間撹拌した。該混合物を水で洗浄し、減圧濃縮して油状物を得、これを *Biota*ge™ クロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル（3：1）で溶離）により精製して白色固体として標記化合物 (2.31) を得た。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 453

【0284】

中間体5

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル (0.643 g) をDCM (19 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (19 ml) を添加した。該混合物を室温で2.5時間撹拌し、次いで、減圧濃縮した。無水DCM (4 ml) を添加し、該溶液を減圧蒸発させた。DCMを反復添加し、減圧濃縮して白色泡沫体として標記化合物 (0.56 g) を得た。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 397

【0285】

中間体6

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキソエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル (1.31 g) のDMF (22 ml) 中溶液を炭酸カリウム (0.786 g) で処理し、次いで、2-プロモアセトアミド (0.48 g) で処理し、得られた混合物を室温で22時間撹拌した。さらに2-プロモアセトアミド (0.4 g) および炭酸カリウム (0.4 g) を添加し、該混合物を室温で24時間撹拌した。該反応混合物を減圧蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水との間で分配させた。分取した有機層を水で洗浄し、(硫酸マグネシウムにて) 乾燥させ、減圧下にて蒸

10

20

30

40

50

発させて白色泡沫体として標記化合物 ( 1.4 g ) を得た。

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  510

【0286】

中間体 7

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸

(2S)-2-((3S)-3-{(2-アミノ-2-オキシエチル)[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 tert-ブチル (1.4 g) を DCM (35 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (35 ml) を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下にて蒸発させた。該残留物を無水ジクロロメタンと共沸させ、次いで、高真空下にて乾燥させた。残留する粘稠油をジエチルエーテルでトリチュレートして白色固体として標記化合物 (1.23 g) を得た。 10

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  454

【0287】

中間体 8

2-(イソプロピルアミノ)エチルカルバミン酸 tert-ブチル

N-イソプロピルエチレンジアミン (1.25 ml) を乾燥 DCM (50 ml) に溶解し、0 に冷却し、ジ炭酸ジ-tert-ブチル (1.09 g) およびトリエチルアミン (1.39 ml) で処理した。得られた混合物を室温で90分間攪拌し、次いで、減圧下にて蒸発させた。残留物を SPE (シリカ; DCM: MeOH:  $NH_3$  水溶液 (100: 8: 1) で溶離) を使用して精製して、薄黄色の油状物として標記化合物 (0.85 g) を得た。 20

T.l.c. (DCM: MeOH:  $NH_3$  水溶液、200: 5: 2)  $R_f$  0.2

【0288】

同様の化学を使用して、以下ものを製造した：

【0289】

中間体 9

3-(イソプロピルアミノ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

T.l.c. (DCM: MeOH:  $NH_3$  水溶液、200: 5: 2)  $R_f$  0.25

【0290】

中間体 10

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)プロパン酸 (0.198 g) の DMF (10 ml) 中溶液に 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (0.321 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.174 ml) を添加し、該混合物を室温で30分間攪拌した。2-(イソプロピルアミノ)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (0.202 g) を添加し、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。該混合物を減圧濃縮し、残留物を DCM と炭酸水素ナトリウム飽和溶液との間で分配させた。有機層を分取し、(硫酸マグネシウムにて) 乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して油状物を得、これを、SPE (シリカ; シクロヘキサン: 酢酸エチル (20: 1~1: 2) で溶離) を使用して精製して、無色のガム状物として標記化合物 (0.210 g) を得た。 40

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  581

【0291】

中間体 11

3-(シクロプロピルメチル-アミノ)-プロピオニトリル

8~10 の温度を維持するために氷浴中にて攪拌および冷却しながら、アミノメチルシクロプロパン (0.651 g) にアクリロニトリル (0.614 ml) を添加した。得ら 50

れた混合物を室温で15時間攪拌して、黄色油状物として標記化合物(1.02g)を得た。

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  125

【0292】

中間体12

N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパン-2-アミン

4-ブロモメチルピリジン(1g)をTHF：エタノール(5：1)に懸濁させ、0～5℃に冷却した。イソプロピルアミン(1.01ml)を添加し、得られた混合物を室温にした。24時間後、該混合物を減圧濃縮し、残留物を、SPE(シリカ；DCM：メタノール(1：1、3：7、1：4)およびメタノールで溶離)を使用して精製して、不純物を含む標記化合物の試料を得た。SPE(シリカ；DCM、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノールで溶離)を使用してさらに精製して、白色固体として標記化合物(0.25g)を得た。

10

質量スペクトル：測定値： $MH^+$  151

【0293】

中間体13

ヘキサメチレンイミンアセトニトリル

クロロアセトニトリル(73g)のベンゼン(500ml)中溶液に無水炭酸ナトリウム(52g)を添加し、次いで、ヘキサメチレンイミン(96g)のベンゼン(250ml)中溶液を添加した。該混合物を攪拌し、還流下にて4時間加熱し、氷浴中にて冷却し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物を蒸留により精製して油状物として標記化合物(117g)を得た。

20

沸点108～112℃、17mmHg

【0294】

中間体14

1-アミノ-2-ヘキサメチレンイミノエタン

水素化アルミニウムリチウム(16.5g)の乾燥ジエチルエーテル(200ml)中攪拌懸濁液にヘキサメチレンイミンアセトニトリル(60g)の乾燥ジエチルエーテル(200ml)中溶液を定常還流を維持するような速度でゆっくりと添加した。該添加は1.5時間のうちに完了し、次いで、該混合物を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を氷浴中にて冷却し、メタノール(10ml)、水酸化ナトリウム溶液(10N、10ml)および水(40ml)で処理し、室温で18時間放置した。有機層を分取し、水酸化カリウムペレットと一緒に攪拌し、濾過し、減圧濃縮した。残留物を蒸留により精製して油状物として標記化合物(44.4g)を得た。

30

沸点86～90℃、17mmHg

【0295】

中間体15

N-(2-ヘキサメチレンイミノエチル)-N-イソプロピルアミン

1-アミノ-2-ヘキサメチレンイミノエタン(14.2g)、アセトン(7g)および酸化白金(0.4g)のエタノール(50ml)中混合物を室温および室圧で24時間水素添加した。該溶液をCelite<sup>TM</sup>で濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を蒸留して油状物として標記化合物(13.85g)を得た。

40

沸点102～106℃、17mmHg

【0296】

中間体16

N-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)プロパン-2-アミン

ピラゾリル-3-カルボキシアルデヒド(0.06g)、イソプロピルアミン(0.081ml)および酢酸(0.072ml)の乾燥DCM(4ml)中混合物に0.1でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.2g)を添加し、得られた溶液を室温で72時間攪拌した。水酸化ナトリウム溶液(2M)を添加し、該溶液をDCMで抽出した。合わせ

50

た有機抽出物を疎水性フリットで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を、S P E (シリカ; メタノールおよびメタノール: 10%アンモニア水で溶離) を使用して精製してガム状物として標記化合物 (0.074 g) を得た。

G C M S :  $MH^+$  151

【0297】

同様の化学を使用して、以下のものを製造した:

【0298】

中間体 17

N - (ピリジン - 4 - イルメチル)プロパ - 2 - エン - 1 - アミン

G C M S :  $MH^+$  149

10

【0299】

中間体 18

2 - [(シクロプロピルメチル)アミノ]エチルカルバミン酸 tert - ブチル

N - (2 - オキシエチル)カルバミン酸 tert - ブチル (1 g) を乾燥メタノール (40 ml) に溶解し、シクロプロパンメチルアミン (0.709 ml) および 4 モレキュラーシーブ (1 g) で処理し、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0.38 g) を添加し、該反応を室温でさらに 18 時間攪拌した。水酸化ナトリウム (2 N、3 ml) を添加し、該混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を水酸化ナトリウム溶液 (2 N) と酢酸エチルとの間で分配させた。分取した有機層を (硫酸マグネシウムにて) 乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、無色の油状物として標記化合物 (1 g) を得た。

20

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 4.95 (1 H, br. s)、3.23 (2 H, dt)、2.75 (2 H, t)、2.47 (2 H, d)、1.45 (9 H, s)、0.95 (1 H, m)、0.47 (2 H, m)、0.12 (2 H, m) ppm。

【0300】

中間体 19

2 - { [tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ } - N - (シクロプロピルメチル)エタンアミン

(tert - ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド (0.98 g) を乾燥メタノール (40 ml) に溶解し、次いで、シクロプロパンメチルアミン (0.634 ml) で処理し、次いで、4 モレキュラーシーブ (1 g) で処理した。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (0.340 g) を添加した。室温でさらに 18 時間攪拌した後、水酸化ナトリウム (2 N) を添加し、該混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を水酸化ナトリウム (2 N) と酢酸エチルとの間で分配させた。分取した水性層をさらに酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機成分を (硫酸マグネシウムにて) 乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、黄色油状物として標記化合物 (0.78 g) を得た。

30

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 3.70 (2 H, t)、2.70 (2 H, t)、2.75 (2 H, t)、2.47 (2 H, d)、0.95 (1 H, m)、0.88 (9 H, s)、0.47 (2 H, m)、0.10 (2 H, m)、0.05 (6 H, s) ppm。

40

【0301】

中間体 20

(2 S) - N - (2 - { [tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ } エチル) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (シクロプロピルメチル)プロパンアミド

中間体 5 および 19、ならびに実施例 1 の製造について記載されたものと同様の化学を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル: 測定値:  $MH^+$  609

【0302】

中間体 21

50

[[ (2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]酢酸 tert - ブチル

(イソプロピルアミノ)酢酸 tert - ブチルおよび中間体 5、ならびに実施例 1 の製造について記載されたものと同様の化学を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 553

【0303】

中間体 22

2 - tert - ブトキシ - N - (ピリジン - 4 - イルメチル)エタンアミン

4 - ピリジンカルボキシアルデヒドおよび O - tert - ブチルエタノールアミン、ならびに中間体 16 について記載された合成方法を使用して、標記化合物の粗製試料を製造し、これを合成シーケンスの次工程に直接使用した。

【0304】

中間体 23

(2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパン酸

中間体 2、および中間体 5 について記載された方法を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 307

【0305】

中間体 24

(3 S) - 1 - { (1 S) - 2 - [エチル(イソプロピル)アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエチル } - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカルバミン酸ベンジル

中間体 23 およびエチルイソプロピルアミン、ならびに実施例 1 の製造について記載されたものと同様の化学を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 376

【0306】

中間体 25

(2 S) - 2 - [(3 S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] - N - エチル - N - イソプロピルプロパンアミド

中間体 24、および中間体 3 について記載された合成方法を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 242

【0307】

中間体 26

[[ (2 S) - 2 - ((3 S) - 3 - { [(6 - クロロ - 2 - ナフチル)スルホニル]アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロパノイル](イソプロピル)アミノ]酢酸

中間体 21、および実施例 131 に記載された化学を使用して、標記化合物を製造した。

質量スペクトル：測定値：MH<sup>+</sup> 496

【0308】

参考文献

1. Klimkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. PCT Int. Appl. (2000)、WO 0039092。

【0309】

第 X a 因子の阻害についてのインビトロアッセイ (1)

本発明の化合物 (実施例 1 ~ 147) を、色素原基質として N - - ベンジルオキシカルボニル - D - Arg - Gly - Arg - p - ニトロアニリドを使用して、色素生産性アッセイにおいてヒト第 X a 因子を阻害する能力によりインビトロで測定したそれらの第 X a 因子阻害活性について試験した。ジメチルスルホキシド中 10 mM 原液から化合物を適

10

20

30

40

50

当な濃度に希釈した。アッセイは、ヒト第 X a 因子（最終濃度  $0.0015 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）を含有する、 $50 \text{ mM}$  トリス -  $\text{HCl}$ 、 $150 \text{ mM}$   $\text{NaCl}$ 、 $5 \text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$  からなるバッファー（ $\text{pH} 7.4$ ）を使用して室温で行った。化合物および酵素を 15 分間プレインキュベートした後、該基質を添加した（最終濃度  $200 \mu\text{M}$ ）。30 分後にダイズトリプシン阻害剤または  $\text{H-D-PHE-PRO-ARG-クロロメチルケトン}$  を添加して反応を停止させた。BioTek EL340 または Tecan SpectraFluor Plus プレートリーダーを使用して、 $405 \text{ nm}$  での吸光度をモニターした。Activity Base<sup>R</sup> および XLFit<sup>R</sup> を使用してデータを分析して  $\text{IC}_{50}$  値を得た。

Ki 値の算出：

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{基質}] / K_m)$$

上記アッセイについての Ki 値は、 $\text{IC}_{50}$  値を 7 で割ることにより得ることができる。

10

#### 【0310】

第 X a 因子の阻害についてのインビトロアッセイ（2）

本発明の化合物（実施例 148 ~ 156）を、蛍光発生的基質として Rhodamine 110、ビス - (CBZ - グリシリルグリシリル - L - アルギニンアミド) を使用して蛍光発生性アッセイにおいてヒト第 X a 因子を阻害する能力により測定したそれらの第 X a 因子阻害活性について試験した。ジメチルスルホキシド中  $10 \text{ mM}$  原液から化合物を適当な濃度に希釈した。アッセイは、ヒト第 X a 因子（最終濃度  $0.0003 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）を含有する、 $50 \text{ mM}$  トリス -  $\text{HCl}$ 、 $150 \text{ mM}$   $\text{NaCl}$ 、 $5 \text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$  からなるバッファー（ $\text{pH} 7.4$ ）を使用して室温で行った。化合物および酵素を 15 分間プレインキュベートした後、該基質を添加した（最終濃度  $10 \mu\text{M}$ ）。3 時間後に  $\text{H-D-PHE-PRO-ARG-クロロメチルケトン}$  を添加して反応を停止させた。LJL - Analyt 蛍光光度計を使用して、 $485 \text{ nm}$  励起 /  $535 \text{ nm}$  発光と共に蛍光をモニターした。Activity Base<sup>R</sup> および XLFit<sup>R</sup> を使用してデータを分析して  $\text{IC}_{50}$  値を得た。

20

Ki 値の算出：

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{基質}] / K_m)$$

上記アッセイについての Ki 値は、 $\text{IC}_{50}$  値を 1.6 で割ることにより得ることができる。

30

#### 【0311】

上記した第 X a 因子についてのインビトロアッセイの 1 つにより試験した合成実施例の化合物の全て（実施例 1 ~ 156）が  $4 \mu\text{M}$  未満の  $\text{IC}_{50}$  値を示した。

好ましくは、化合物は、 $1 \mu\text{M}$  未満の Ki 値を有しており、より好ましくは、化合物は、 $200 \text{ nM}$  未満の Ki 値を有しており、最も好ましくは、 $20 \text{ nM}$  未満の Ki 値を有している。

#### 【0312】

プロトンピン時間（PT）の測定方法

クエン酸ナトリウム溶液中に血液を回収して（9 : 1 の割合）、最終濃度  $0.38\%$  のクエン酸塩を得る。クエン酸処理した血液試料を 4 にて  $1200 \times g$  で 20 分間遠心分離して血漿を得る。

40

電磁ボールベアリングを入れたプラスチックキュベット中にて  $37^\circ\text{C}$  で PT 試験を行う。クエン酸処理した血漿  $50 \mu\text{L}$ 、および、所望の最終濃度の 7 倍の濃度の、対照用の  $2.8\% \text{ DMSO}$   $25 \mu\text{L}$  または試験化合物  $25 \mu\text{L}$ （ $\text{DMSO}$  に溶解し、水および  $2.8\% \text{ DMSO}$  で希釈してアッセイにおいて最終的に  $0.4\% \text{ DMSO}$  を得る）を各キュベットにピペットで入れる。この混合物を  $37^\circ\text{C}$  で 1 分間インキュベートした後、トロンボプラスチン混合物（凍結乾燥ウサギトロンボプラスチンおよび塩化カルシウムを含んでおり、製造者 [Sigma] の使用説明書に従って蒸留水中にて復元する） $100 \mu\text{L}$  を添加した。トロンボプラスチン混合物の添加時にタイマーを自動的にスタートさせ、血漿が凝固するまで続ける。凝固までの時間を記録した（ヒト血漿の正常な範囲は  $10 \sim 13$  秒である）。

50



## 【0313】

プロトロンビン時間 (PT) の測定方法 - 試験 2

クエン酸ナトリウム溶液中に血液を回収して (9 : 1 の割合)、最終濃度 0.38 % のクエン酸塩を得る。クエン酸処理した血液試料を 4 にて 1200 x g で 20 分間遠心分離して血漿を得る。

プラスチックカセット中に 37 で、MCA 210 Microsample Coagulation Analyzer (Bio/Data Corporation) を使用して PT 試験を行う。アッセイに関して、(10 % DMSO 中 1 mM 原液および血漿から調製した) 0.1 ~ 100  $\mu$ M の範囲の濃度の試験化合物を含有する血漿 25  $\mu$ l および Thromboplastin C Plus (Dade Berhing) 25  $\mu$ l を自動的にカセット中に注入する。Thromboplastin C Plus の添加後、装置で測定し、凝固までの時間を記録する (ヒト血漿の正常な範囲は 10 ~ 13 秒である)。

10

## 【0314】

一般的な精製および分析方法

LC / MS 法 (1)

Supelcosil LCABZ + PLUS カラム (3  $\mu$ m、3.3 cm x 4.6 mm ID) にて、流速 3 ml / 分で、0 - 0.7 分 : 0 % B ; 0.7 - 4.2 分 : 0 100 % B ; 4.2 - 5.3 分 : 100 % B ; 5.3 - 5.5 分 : 100 0 % B の勾配溶離 (系 1) を使用して、水中の 0.1 % HCO<sub>2</sub>H および 0.01 M 酢酸アンモニウム (溶媒 A)、および水中の 95 % アセトニトリルおよび 0.05 % HCO<sub>2</sub>H (溶媒 B) で溶離して分析 HPLC を行った。Fisons VG Platform 質量分析計にてエレクトロスプレー陽イオン化法 [ES + ve で MH<sup>+</sup> および M(NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 分子イオンを得る] またはエレクトロスプレー陰イオン化法 [ES - ve で (M - H)<sup>-</sup> 分子イオンを得る] を用いて質量スペクトル (MS) を記録した。

20

## 【0315】

LC / MS 法 (2)

Waters Xterra RP<sub>18</sub> カラム (3  $\mu$ m、15 cm x 2.1 mm ID) にて、20 の溶媒 A (0.1 % HCO<sub>2</sub>H および水) および溶媒 B (100 % アセトニトリル、0.1 % HCO<sub>2</sub>H および レセルピン 2.5  $\mu$ g · ml<sup>-1</sup>) で溶離して方法 2 を行った。流速 0.4 ml / 分で、0 - 2.0 分 : 0 % B ; 2.0 - 18.0 分 : 0 - 100 % B ; 18.0 - 20.0 分 : 100 % B ; 20.0 - 22.0 分 : 100 - 0 % B ; 22.0 - 30.0 分 : 0 % B の勾配溶離を行った。Micromass QTOF 2 分光計にてエレクトロスプレー陽イオン化 [ES + ve で MH<sup>+</sup> を得る] を使用して質量スペクトル (MS) を記録した。

30

## 【0316】

注意 : 上記実施例および中間体における括弧内の数字、例えば、H.p.l.c.(1) は、使用した LC / MS 法を特定している。

## 【0317】

外部標準としてテトラメチルシランを使用し、Bruker DPX 400 MHz 分光計を使用して <sup>1</sup>H nmr スペクトルを記録した。

40

Biotage<sup>TM</sup> クロマトグラフィーは、Dyax Corporation により販売されている装置 (Flash 40i または Flash 150i のいずれか)、および KPSil でプレバックされたカートリッジを使用して行われる精製を意味する。

質量指定オートプレッブは、流速 8 ml · 分<sup>-1</sup> で、0 - 1.0 分 : 5 % B ; 1.0 - 8.0 分 : 5 30 % B ; 8.0 - 8.9 分 : 30 % B ; 8.9 - 9.0 分 : 30 95 % B ; 9.0 - 9.9 分 : 95 % B ; 9.9 - 10 分 : 95 0 % B の勾配溶離条件 (系 2) を使用して、水中の 0.1 % HCO<sub>2</sub>H および 95 % MeCN、5 % 水 (0.5 % HCO<sub>2</sub>H) を用いて HPLCABZ + 5  $\mu$ m カラム (5 cm x 10 mm i.d.) にて高速液体クロマトグラフィーにより物質を精製する方法を意味する。目的の質量の検出時に VG Platform Mass Spectrometer により Gilson 202 - フラクショ

50

ンコレクターを始動させた。

疎水性フリットは、W h a t m a n により販売されている管での濾過を意味する。

S P E ( 固相抽出法 ) は、International Sorbent Technology Ltd. により販売されているカートリッジを意味する。

T L C ( 薄層クロマトグラフィー ) は、シリカゲル 6 0 F <sub>254</sub> でコーティングされた Merck により販売されている T L C プレートの使用を意味する。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 02/05134															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D207/26 C07D401/12 C07D403/12 C07D409/12 C07D405/12 C07D409/14 A61K31/4025 A61K31/4015 A61P7/02 A61P9/10																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 99 62904 A (CHOI SLEDESKI YONG MI ;GONG YONG (US); LEVELL JULIAN (US); PAULS H) 9 December 1999 (1999-12-09) examples 80,81 claims 31-34</td> <td>1,11-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 01 19795 A (DIMENSIONAL PHARM INC ;MARUGAN SANCHEZ JUAN JOSE (US); HALL JONATH) 22 March 2001 (2001-03-22) example 45 table 3 claims 16-18</td> <td>1,11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 95 35313 A (NUTT RUTH F ;CORVAS INT INC (US); LEVY ODILE E (US); RIPKA WILLIAM) 28 December 1995 (1995-12-28) example 35 examples A-D</td> <td>1,11</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/--</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 99 62904 A (CHOI SLEDESKI YONG MI ;GONG YONG (US); LEVELL JULIAN (US); PAULS H) 9 December 1999 (1999-12-09) examples 80,81 claims 31-34	1,11-14	X	WO 01 19795 A (DIMENSIONAL PHARM INC ;MARUGAN SANCHEZ JUAN JOSE (US); HALL JONATH) 22 March 2001 (2001-03-22) example 45 table 3 claims 16-18	1,11	X	WO 95 35313 A (NUTT RUTH F ;CORVAS INT INC (US); LEVY ODILE E (US); RIPKA WILLIAM) 28 December 1995 (1995-12-28) example 35 examples A-D	1,11	-/--		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 99 62904 A (CHOI SLEDESKI YONG MI ;GONG YONG (US); LEVELL JULIAN (US); PAULS H) 9 December 1999 (1999-12-09) examples 80,81 claims 31-34	1,11-14															
X	WO 01 19795 A (DIMENSIONAL PHARM INC ;MARUGAN SANCHEZ JUAN JOSE (US); HALL JONATH) 22 March 2001 (2001-03-22) example 45 table 3 claims 16-18	1,11															
X	WO 95 35313 A (NUTT RUTH F ;CORVAS INT INC (US); LEVY ODILE E (US); RIPKA WILLIAM) 28 December 1995 (1995-12-28) example 35 examples A-D	1,11															
-/--																	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report															
7 February 2003		20/02/2003															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seitner, I															

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB 02/05134

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 01208 A (BASF AG) 21 January 1993 (1993-01-21) example 4 page 1 ----	1,11
Y	WO 98 16523 A (COR THERAPEUTICS INC) 23 April 1998 (1998-04-23) page 24 claim 44 ----	1,11
Y	WO 00 47563 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO) 17 August 2000 (2000-08-17) example 19 page 47 claims 15,16 ----	1,11
Y	WO 01 79261 A (CORVAS INT INC ;ARALDI GIAN LUCA (US); SEMPLE JOSEPH EDWARD (US)) 25 October 2001 (2001-10-25) figures 9,10,34A claims 84,85 ----	1,11
Y	SEMPLE J E: "Design, synthesis, and evolution of a novel, selective, and orally bioavailable class of thrombin inhibitors: P1-argininal derivatives incorporating P3-4 lactam sulfonamide moieties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 23, 1996, pages 4531-4536, XP002081550 ISSN: 0022-2623 abstract scheme 1 figure 1; table 1 ----	1,11
A	SEMPLE J E ET AL: "Rational design and synthesis of a novel, selective class of thrombin inhibitors: P1-argininal derivatives incorporating P3-P4 quaternary lactam dipeptide surrogates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 18, 23 September 1997 (1997-09-23), pages 2421-2426, XP004136456 ISSN: 0960-894X abstract figure 1 -----	1,11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB 02/05134**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claim 13 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/05134

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9962904	A	09-12-1999	AU	4329899 A		20-12-1999
			BR	9910899 A		09-10-2001
			CA	2333994 A1		09-12-1999
			EP	1086099 A1		28-03-2001
			JP	2002517393 T		18-06-2002
			NO	20005912 A		31-01-2001
			WO	9962904 A1		09-12-1999
			US	6281227 B1		28-08-2001
			US	2002013310 A1		31-01-2002
<hr/>						
WO 0119795	A	22-03-2001	AU	7480800 A		17-04-2001
			BR	0013926 A		23-07-2002
			CN	1373755 T		09-10-2002
			EP	1212300 A1		12-06-2002
			NO	20021224 A		13-05-2002
			WO	0119795 A1		22-03-2001
			US	6469029 B1		22-10-2002
<hr/>						
WO 9535313	A	28-12-1995	US	5714499 A		03-02-1998
			US	5932733 A		03-08-1999
			AT	176241 T		15-02-1999
			AU	2905495 A		15-01-1996
			CA	2192211 A1		28-12-1995
			DE	69507614 D1		11-03-1999
			EP	0765339 A1		02-04-1997
			JP	10503177 T		24-03-1998
			WO	9535313 A1		28-12-1995
			AU	700808 B2		14-01-1999
			AU	2863095 A		15-01-1996
			BR	9508048 A		18-11-1997
			CA	2192210 A1		28-12-1995
			CN	1151166 A		04-06-1997
			EP	0802923 A1		29-10-1997
			JP	10503176 T		24-03-1998
			NO	965353 A		17-02-1997
			NZ	288940 A		28-01-1999
			WO	9535311 A1		28-12-1995
			US	5703208 A		30-12-1997
			US	6034215 A		07-03-2000
<hr/>						
WO 9301208	A	21-01-1993	DE	4121947 A1		07-01-1993
			AT	166065 T		15-05-1998
			CA	2112580 A1		21-01-1993
			DE	59209327 D1		18-06-1998
			DK	668869 T3		07-10-1998
			WO	9301208 A1		21-01-1993
			EP	0668869 A1		30-08-1995
			ES	2115673 T3		01-07-1998
			JP	3330600 B2		30-09-2002
			JP	6509076 T		13-10-1994
			MX	9203910 A1		01-01-1993
			US	5489583 A		06-02-1996
			<hr/>			
WO 9816523	A	23-04-1998	US	6262047 B1		17-07-2001
			AU	720513 B2		01-06-2000
			AU	4980997 A		11-05-1998
			EP	0937073 A2		25-08-1999
			JP	2001504810 T		10-04-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/05134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9816523	A	WO 9816523 A2	23-04-1998
WO 0047563	A	17-08-2000	
		AU 2630000 A	29-08-2000
		CA 2361919 A1	17-08-2000
		EP 1175405 A1	30-01-2002
		JP 2002536437 T	29-10-2002
		WO 0047563 A1	17-08-2000
		US 6344450 B1	05-02-2002
WO 0179261	A	25-10-2001	
		AU 5540801 A	30-10-2001
		WO 0179261 A1	25-10-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/501	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 38/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 38/55	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 41/00	
A 6 1 P 41/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	C 0 7 D 207/26	C S P
C 0 7 D 207/26	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 K 1/02	
C 0 7 K 1/02	A 6 1 K 37/02	
// C 0 7 M 7:00	A 6 1 K 37/64	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 アラン・デイビッド・ボースウィック

イギリス、エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウ  
ッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マシュー・キャンベル

イギリス、エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウ



- ッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 チュエン・チャン  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ヘンリー・アンダーソン・ケリー  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ナイジェル・ポール・キング  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 サバス・クリーンソウス  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 アンドリュー・マクマートリー・メイソン  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 シュテファン・ゼンガー  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ポール・ウィリアム・スミス  
イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、ニュー・フロンティアーズ・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ナイジェル・スティーブン・ワトソン  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ロバート・ジョン・ヤング  
イギリス、エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

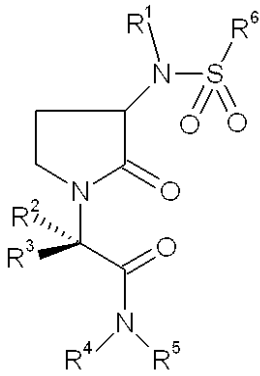
F ターム(参考)	4C063	AA01	BB07	BB09	CC04	CC10	CC12	CC19	CC22	CC25	CC34
		CC54	CC73	CC92	CC94	DD03	EE01				
	4C069	AB13	AB19	BB02	BB52	BC34	CC09	CC20			
	4C084	AA02	AA06	AA07	BA01	BA11	BA14	CA59	DC32	NA14	ZA15
		ZA16	ZA36	ZA39	ZA40	ZA44	ZA54	ZA59	ZB11	ZB26	ZC02
		ZC20	ZC41								
	4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC08	BC17	BC21	BC31	BC36	BC38
		BC41	BC48	BC50	BC73	GA02	GA04	GA06	GA07	GA08	GA09
		GA16	MA01	MA04	MA05	NA14	ZA15	ZA16	ZA36	ZA39	ZA40
		ZA44	ZA54	ZA59	ZB11	ZB26	ZC02	ZC20	ZC41		
	4H045	AA10	AA20	AA30	BA10	BA11	DA56	EA20	FA10	FA30	

#### 【要約の続き】

アルファではない) ; Yは - C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル、または、O、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有しており、Cおよび/またはN原子が - C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>アルキルOH、ハロゲン、- CN、- CF<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub>Hおよび - OHにより置換されていてもよい5員、6員または7員の芳香族または非芳香族複素環基を表し ; R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は独立して水素または - C<sub>1-4</sub>アルキルを表し ; R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は独立して水素または - C<sub>1-4</sub>アルキルを表すか、またはそれらが結合しているN原子と一緒にO、NまたはSから選択されるヘテロ原子によって置換されていてもよい5員、6員または7員の非芳香族複素環基を形成し ; R<sup>e</sup>は - C<sub>1-4</sub>アルキルまたは - CF<sub>3</sub>を表し ; R<sup>f</sup>はNO<sub>2</sub>またはCNを表し ; R<sup>g</sup>は(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)から選択される基を表し ; Zは、任意の置換基ハロゲンを表し ; alkはアルキレンまたはアルケニレンを表し ; TはSまたはNから選択されるヘテロ原子を表す。本発明はまた式(I)で示される化合物の製造

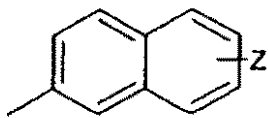
方法、式 ( I ) で示される化合物を含有する医薬組成物、および医薬における、特に、第 X a 因子阻害剤を必要とする臨床症状の寛解における式 ( I ) で示される化合物の使用に関する。

【化 1】

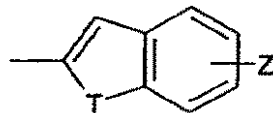


( I )

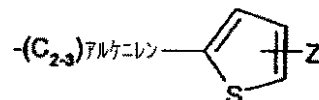
【化 2】



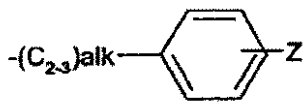
(i)



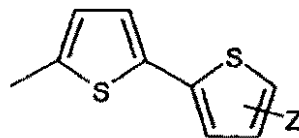
(ii)



(iii)



(iv)



(v)