

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5199087号
(P5199087)

(45) 発行日 平成25年5月15日 (2013.5.15)

(24) 登録日 平成25年2月15日 (2013.2.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 259/06 (2006.01)

C O 7 C 259/06 C S P

C O 7 D 207/16 (2006.01)

C O 7 D 207/16

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/401

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 7 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-524207 (P2008-524207)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月28日 (2006.7.28)
 (65) 公表番号 特表2009-505961 (P2009-505961A)
 (43) 公表日 平成21年2月12日 (2009.2.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/029465
 (87) 国際公開番号 W02007/016364
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)
 審査請求日 平成21年4月14日 (2009.4.14)
 (31) 優先権主張番号 60/704, 183
 (32) 優先日 平成17年7月29日 (2005.7.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/709, 481
 (32) 優先日 平成17年8月19日 (2005.8.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591002957
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
 イアビリティ・カンパニー
 GlaxoSmithKline LLC
 アメリカ合衆国19102ペンシルベニア
 州フィラデルフィア、ノース・シックス
 ティーンズ・ストリート200番、ワン・フ
 ランクリン・プラザ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

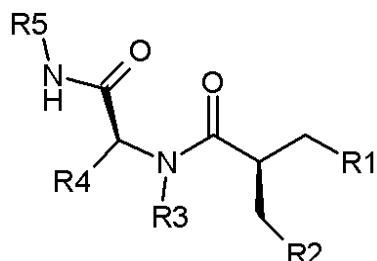
(54) 【発明の名称】 ペプチドデホルミラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

[式中:]

R 1 は、- N (O H) - C H O であり ;

R 2 は、

1) C₁ - C₆ - アルキル、および2) C₃ - C₇ - シクロアルキル

から選択され ;

ここで、該 C₁ - C₆ - アルキルは 1 ~ 3 個の R 6 基で置換されていてもよく ; 該 C₃ -

20

C_7 - シクロアルキルは 1 ~ 3 個の R_7 基で置換されていてもよく ;

R_3 および R_4 は一緒になって、同じ炭素原子に結合され得る 1 または 2 個の $C_1 - C_3$ - アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成するか ;
 或いは R_3 は、H であり、かつ R_4 は、 $C H_3 -$ 、 $(C H_3)_2 C H -$ 、 $(C H_3)_2 C H - C H_2 -$ 、 $(C H_3)_3 C -$ および $C H_3 C H_2 C H (C H_3) -$ から成る群から選択される基
 であり ;

R_5 は、

- 1) $-C(O)R_8$ 、
- 2) $-C(O)OR_8$ 、および
- 3) $-C(O)NR_8R_9$

10

から選択され ;

各 R_6 は独立して、

- 1) OH 、
- 2) CF_3 、
- 3) $-NR_9R_9$ 、
- 4) シアノ、
- 5) $-O-C_1-C_3$ - アルキル、
- 6) フェニル、
- 7) ヘテロアリール、
- 8) ヘテロシクロアルキル、
- 9) $-NHC(O)OC_1-C_6$ - アルキル、および
- 10) $-NHCOH$

20

から選択され ;

各 R_7 は独立して、

- 1) OH 、
- 2) ハロ、
- 3) シアノ、
- 4) ニトロ、
- 5) $-NR_9R_9$ 、
- 6) CF_3 、
- 7) $-NHC(O)CH_3$ 、
- 8) $-OCH_3$ 、
- 9) C_1-C_6 - アルキル、
- 10) ヘテロアリール、および
- 11) ヘテロシクロアルキル

30

から選択され ;

R_8 は、

- 1) C_1-C_6 - アルキル、
- 2) C_2-C_6 - アルケニル、
- 3) C_3-C_7 - シクロアルキル、
- 4) フェニル、
- 5) ヘテロアリール、および
- 6) ヘテロシクロアルキル

40

から選択され ;

ここで、該 C_1-C_6 - アルキルは 1 ~ 3 個の R_6 基で置換されていてもよく ; 該 C_3-C_7 - シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールは、1 ~ 3 個の R_7 基で各々置換されていてもよく ; 該ヘテロシクロアルキルは 1 ~ 3 個の R_{10} 基で置換されてもよく ;

各 R_9 は独立して、

- 1) H および
- 2) C_1-C_6 - アルキル

50

から選択され；および

各 R 1 0 は独立して、

- 1) OH、
- 2) C₁ - C₆ - アルキル、
- 3) フェニル、
- 4) NH₂、および
- 5) - C (O) O C₁ - C₆ - アルキル

から選択される]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

10

各 R 6 が独立して、

- 1) OH、
- 2) CF₃、
- 3) - NR₉R₉、
- 4) シアノ、
- 5) - OCH₃、
- 6) フェニル、および
- 7) ヘテロアリール；

から選択され；

各 R 1 0 が独立して、

20

- 1) OH、
- 2) C₁ - C₆ - アルキル、
- 3) フェニル、および
- 4) NH₂

から選択される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

R 2 が非置換 C₁ - C₆ - アルキルまたは C₃ - C₇ - シクロアルキルである、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

R 2 が非置換 n - ブチルまたはシクロペンチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

30

【請求項 5】

R 3 および R 4 が一緒になって 3, 3 - ジメチル - ピロリジニル環を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(4 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド；

N - アセチル - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド；

40

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (フェニルカルボニル) - L - プロリンアミド；

N - { [4 - (アセチルアミノ) フェニル] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルオキシ) アセチル] - L - プロリンアミド；

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリン] - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンカルボキサミド；

50

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

10

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(3 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 4 - モルホリンカルボキサミド ;

20

N - [(3 - シアノフェニル) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 4 - ピリジンカルボキサミド ;

30

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - { [(トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 6 - (4 - モルホリル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

40

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(エチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

50

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロペンチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

N - [(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 - チエニルカルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - プロペン - 1 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] カルバマート ;

N - [(シクロブチルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [トランス - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - { [(トランス - 3 - アミノシクロブチル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - メチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - メチル - 3 - ピロリジニル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - メチル - 3 - ピペリジニル [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] カルバマート (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

10

20

30

40

50

ル}プロパノイル)-N-({[1-(1-メチルエチル)-3-ピロリジニル]オキシ
カルボニル)-L-プロリンアミド(ジアステレオマーの混合物);

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-(4-イソオキサゾリルカルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-[(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルオキシ)カル
ボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-{ [(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-
4-イル)オキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-({[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]
オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-({[(1R)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]
オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-{ [4-(1-ピペラジニル)フェニル]カルボニル}-L-
プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-(2-メチルプロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-(3-メチルブタノイル)-L-プロリンアミド;

N-[1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]
]メチル}プロパノイル)-L-プロリル]-2-ピリジンカルボキサミド;

N-[1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]
]メチル}プロパノイル)-L-プロリル]-3-ピリジンカルボキサミド;

N-(シクロブチルカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホ
ルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-[(エチルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-(シクロプロピルカルボニル)-L-プロリンアミド;

N-(シクロペンチルアセチル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホ
ルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N-(シクロペンチルカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホ
ルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N-(シクロヘキシルカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホ
ルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

3-({[1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)ア
ミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリル]アミノ}カルボニル)-1-ピロリジン
カルボン酸1,1-ジメチルエチル(ジアステレオマーの混合物);

N-(シクロペンチルカルボニル)-1-((2R)-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)
]アミノ]メチル}ヘブタノイル)-L-プロリンアミド;

N-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-((2R)-2-{ [ホルミル(ヒドロ
キシ)アミノ]メチル}ヘブタノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ
ル}プロパノイル)-N-({[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}カルボニル)-
L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチ

10

20

30

40

50

ル}プロパノイル)-N-{[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-1-((2R)-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}ヘプタノイル)-L-プロリンアミド;

N-[(エチルアミノ)カルボニル]-1-((2R)-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}ヘプタノイル)-L-プロリンアミド;

N¹-(シクロペンチルカルボニル)-N²-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3-メチル-L-バリンアミド;

N²-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N¹-(2,2-ジメチルプロパノイル)-3-メチル-L-バリンアミド;

N²-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N¹-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-L-バリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

N-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N²-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N¹-[(エチルアミノ)カルボニル]-3-メチル-L-バリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-({[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

N-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N²-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3-メチル-N¹-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(プロピルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(2-プロペン-1-イルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(フェニルメチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロ

10

20

30

40

50

リンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(4 - フェニルブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド・塩酸塩；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 - フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド；

N - ({ [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

4 - [({ [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジンカルボン酸エチル；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピラジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (4 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(5 - ヒドロキシペンチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 2 - [5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド；

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) プロピル] アミ

10

20

30

40

50

ノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

10

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド・ギ酸塩 ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド・ギ酸塩 ;

20

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] プロピル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - ({ [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

30

N - (アミノカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - { [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

40

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

N - [(シクロブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N - ({ [2 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

50

ル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(2-オキセタニルメチル)オキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,3-ジメチル-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(メチルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

10

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(3-メチル-3-オキセタニル)メチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(3-オキセタニルオキシ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニルアミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

20

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(3-メチルブチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2-(4-ピリダジニル)エチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(1R)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

30

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2-(メチルオキシ)エチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

N-(アミノカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

40

N-{[(トランス-3-シアノシクロブチル)アミノ]カルボニル}-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド(トランス-ジアステレオマーの混合物);

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

50

N - ({ [2 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド・ギ酸塩 ;

N - [(シクロブチルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フルオロエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (メチルオキシ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - ({ [3 , 3 - ビス (エチルオキシ) プロピル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ; および

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 2 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、および 1 種または複数の医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規抗菌性化合物の使用、およびペプチドデホルミラーゼ阻害剤としてこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

細菌のイニシエーターであるメチオニル tRNA は、メチオニル tRNA ホルミルトランスフェラーゼ (FMT) により修飾され、ホルミル - メチオニル tRNA を生じさせる。次いで、ホルミルメチオニン (f-met) は、新たに合成されたポリペプチドの N - 末端に取り込まれる。次いで、ポリペプチドデホルミラーゼ (PDF または Def) は、一次翻訳産物を脱ホルミル化して、N - メチオニルポリペプチドを生じさせる。大部分の細胞内蛋白質は、メチオニンアミノペプチダーゼ (MAP) によりさらにプロセッシングされて、成熟ペプチドおよび遊離メチオニンを生じ、遊離メチオニンは再利用される。PDF および MAP はいずれも細菌増殖に必須であり、PDF は MAP 活性に必要とされる。

【0003】

ポリペプチドデホルミラーゼは、広範なゲノム配列情報が利用可能である全ての真正細菌において見出されている。PDF ホモログ間の配列多様性は大きく、関係の遠い配列間ではわずか 20 % の同一性しかない。しかし、活性部位周辺の保存性は非常に高く、活性部位金属を配位させるのに必要とされる、1 個のスチンおよび 2 個のヒスチジンを含む、幾つかの完全に保存された残基が存在する (Meinzel, T. ら., J. Mol. Biol. 267, 749 - 761, 1997)。

【0004】

PDF はインビトロでの細菌増殖に必須であることが示されており (Mazel, D. ら., EMBO J. 13 (4), 914 - 923, 1994)、真核生物の蛋白質合成に関与するとは考えられておらず (Rajagopalan ら., J. Am. Chem. Soc. 119, 12418 - 12419, 1997)、原核生物において広く保存されている (Kozak, M., Microbiol. Rev. 47, 1 - 45, 1983) ので、この酵素は魅力的な抗菌標的であることが認識されている。故に、PDF 阻害剤は広範囲の抗菌物質として役立つ可能性があり、幾つかの総説の主題となっている (Jain ら., Current Medicinal Chemistry, 12, 1607 - 1621, 2005; Johnson ら., Current Drug Targets: Infectious Disorders, 5, 39 - 52, 2005; Boularot ら., Current Opinion in Investigational Drugs, 5, 809 - 822, 2004; Giglione ら., Molecular Microbiology, 36, 1197 - 1205, 2000)。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、本明細書で以下に式 (I) により示される新規抗菌性化合物、および PDF 阻害剤としてのそれらの使用を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明の one の態様において、式 (I) :

【0007】

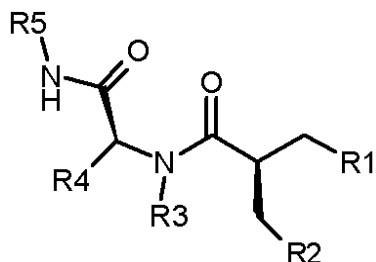
10

20

30

40

【化 1】



(I)

10

[式中 :

R 1 は、 $-C(O)-NH(OH)$ または $-N(OH)-CHO$ から選択され ;

R 2 は、

- 1) $C_1 - C_6$ - アルキル、
- 2) $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、
- 3) アリール、および
- 4) ヘテロアリール

から選択され ;

ここで、該 $C_1 - C_6$ - アルキルは所望により 1 ~ 3 個の R 6 基で置換されていてもよく ; 該 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは所望により 1 ~ 3 個の R 7 基で各々置換されていてもよく ;

20

【 0 0 0 8 】

R 3 および R 4 は一緒になって、同じ炭素原子に結合され得る 1 または 2 個の $C_1 - C_3$ - アルキル基で所望により置換されていてもよい 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、或いはまた、所望により、R 3 および R 4 は一緒になって、該 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環とのスピロ環系を形成してもよく ; 或いは R 3 は H および $C_1 - C_6$ - アルキルから選択され ; かつ R 4 は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、tert - ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンまたはグルタミンのアミノ酸側鎖であり ;

30

【 0 0 0 9 】

R 5 は、

- 1) $-C(O)R_8$ 、
- 2) $-C(O)OR_8$ 、および
- 3) $-C(O)NR_8R_9$

から選択され ;

【 0 0 1 0 】

各 R 6 は独立して、

- 1) OH、
- 2) CF_3 、
- 3) $-NR_9R_9$ 、
- 4) シアノ、
- 5) $-O-C_1 - C_3$ - アルキル、
- 6) フェニル、
- 7) ヘテロアリール、
- 8) ヘテロシクロアルキル、
- 9) $-NHC(O)OC_1 - C_6$ - アルキル、および
- 10) $-NHCOH$;

40

から選択され ;

【 0 0 1 1 】

50

各 R 7 は独立して、

- 1) OH、
- 2) ハロ、
- 3) シアノ、
- 4) ニトロ、
- 5) - NR₉R₉、
- 6) CF₃、
- 7) - NH C (O) CH₃、
- 8) - OCH₃、
- 9) C₁ - C₆ - アルキル、
- 10) ヘテロアリール、および
- 11) ヘテロシクロアルキル；

10

から選択され；

【 0 0 1 2 】

R 8 は、

- 1) C₁ - C₆ - アルキル、
- 2) C₂ - C₆ - アルケニル、
- 3) C₃ - C₇ - シクロアルキル、
- 4) フェニル、
- 5) ヘテロアリール、および
- 6) ヘテロシクロアルキル

20

から選択され；

ここで、該 C₁ - C₆ - アルキルは所望により 1 ~ 3 個の R 6 基で置換されていてもよく；該 C₃ - C₇ - シクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールは所望により 1 ~ 3 個の R 7 基で各々置換されていてもよく；および該ヘテロシクロアルキルは所望により 1 ~ 3 個の R 10 基で置換されていてもよく；

【 0 0 1 3 】

各 R 9 は独立して、

- 1) H および
- 2) C₁ - C₆ - アルキル

30

から選択され；および

【 0 0 1 4 】

各 R 10 は独立して、

- 1) OH、
- 2) C₁ - C₆ - アルキル、
- 3) フェニル、
- 4) NH₂、および
- 5) - C (O) OC₁ - C₆ - アルキル

から選択される]

の化合物が提供される。

40

【 0 0 1 5 】

一の実施態様において、R 1 は - N (OH) - CHO である。

【 0 0 1 6 】

別の実施態様において、R 2 は、非置換 C₁ - C₆ - アルキルまたは C₃ - C₇ - シクロアルキルである。

【 0 0 1 7 】

別の実施態様において、R 2 は、非置換 n - ブチルまたはシクロペンチルである。

【 0 0 1 8 】

別の実施態様において、R 3 および R 4 は一緒になって、1 または 2 個の C₁ - C₃ - アルキル基で所望により置換されていてもよいピロリジニル環を形成する。

50

【 0 0 1 9 】

別の実施態様において、R 3 および R 4 は一緒になって、3, 3 - ジメチル - ピロリジニル環を形成する。

【 0 0 2 0 】

別の実施態様において、R 3 および R 4 は一緒になって、非置換ピロリジニル環を形成する。

【 0 0 2 1 】

別の実施態様において、R 3 はHであり、かつR 4 はtert - ロイシンのアミノ酸側鎖である。

【 0 0 2 2 】

別の実施態様において、R 1 は - N (O H) - C H O であり、R 2 は非置換シクロペンチルであり、かつR 3 およびR 4 は一緒になって、非置換ピロリジニル環を形成する。

【 0 0 2 3 】

本発明において有用な化合物は、

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(4 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - アセチル - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (フェニルカルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - { [4 - (アセチルアミノ) フェニル] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルオキシ) アセチル] - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 4 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(3 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 4 - モルホリンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - [(3 - シアノフェニル) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 5 - ジフルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 5 】

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 4 - ピリジンカルボキサミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

N - { [(トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(エチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロペンチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 6 】

N - [(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 - チエニルカルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - プロペン - 1 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] カルバマート ;

N - [(シクロブチルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル -

10

20

30

40

50

2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - ({ [トランス - 4 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - { [(トランス - 3 - アミノシクロブチル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [4 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 7 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1 - メチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1 - メチル - 3 - ピロリジニル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - メチル - 3 - ピペリジニル [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - L - プロリル] カルバマート (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - ({ [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - ピロリジニル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物) ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - (4 - イソオキサゾリルカルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 8 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - ({ [(1 S) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - ({ [(1 R) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

10

20

30

40

50

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 - メチルプロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (3 - メチルブタノイル) - L - プロリンアミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 2 - ピリジンカルボキサミド ;

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (シクロブチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(エチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (シクロプロピルカルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - (シクロペンチルアセチル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N - (シクロペンチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

【 0 0 2 9 】

N - (シクロヘキシルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

3 - ({ [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] アミノ } カルボニル) - 1 - ピロリジンカルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (ジアステレオマーの混合物) ;

N - (シクロペンチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド ;

N - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(メチルオキシ) カルボニル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド ;

N - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド ;

N¹ - (シクロペンチルカルボニル) - N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 - メチル - L - バリンアミド ;

N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N¹ - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 3 - メチル - L - バリンアミド ;

【 0 0 3 0 】

N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N¹ - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } -

10

20

30

40

50

3 - メチル - L - バリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

N - [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N - [(ブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N¹ - [(エチルアミノ) カルボニル] - 3 - メチル - L - バリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [4 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

N - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド ;

N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 - メチル - N¹ - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - バリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(プロピルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - プロペン - 1 - イルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(フェニルメチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

【 0 0 3 1 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(4 - フェニルブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

10

20

30

40

50

ル}プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル)
- L - プロリンアミド・塩酸塩 ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - { [(3 - フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プ
ロリンアミド ;

N - ({ [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 -
((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プ
ロパノイル) - L - プロリンアミド ;

【 0 0 3 2 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

4 - [({ [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ)
アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 -
ピペリジンカルボン酸エチル ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル)
- L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピラジニル) エチル] アミノ } カルボニル)
- L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [2 - (4 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル)
- L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - { [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル } - L - プ
ロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - { [(5 - ヒドロキシペンチル) アミノ] カルボニル } - L -
プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } カルボニル
) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - [({ 2 - [5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 3 -
イル] エチル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド ;

【 0 0 3 3 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル) プロピル] アミ
ノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル
] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メ
チル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
ル}プロパノイル) - N - ({ [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } カルボニ
ル) - L - プロリンアミド ;

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

10

20

30

40

50

ル}プロパノイル)-N-{[(2-フェニルプロピル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド(ジアステレオマーの混合物);

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-({[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド・ギ酸塩;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

【0034】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-({[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド・ギ酸塩;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[({3-[(1-メチルエチル)オキシ]プロピル}アミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

N-({[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ}カルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

N-(アミノカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-3,3-ジメチル-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(3R)-テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド(ジアステレオマーの混合物);

N-[(シクロブチルアミノ)カルボニル]-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

【0035】

N-({[2-(6-アミノ-5-フルオロ-3-ピリジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{[(2-オキセタニルメチル)オキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,3-ジメチル-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル

10

20

30

40

50

ル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(メチルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-({ [(3-メチル-3-オキセタニル)メチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(3-オキセタニルオキシ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{ [(3S)-テトラヒドロ-3-フラニルアミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

10

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{ [(3-メチルブチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

【0036】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-({ [2-(4-ピリダジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-({ [(1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

20

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-({ [(1R)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-({ [2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

30

N-(アミノカルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

N-{ [(トランス-3-シアノシクロブチル)アミノ]カルボニル}-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{ [(1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド(トランス-ジアステレオマーの混合物);

【0037】

40

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-N-{ [(3S)-テトラヒドロ-3-フラニルオキシ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

N-({ [2-(6-アミノ-5-クロロ-3-ピリジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{ [(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド(ジアステレオマーの混合物);

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{ [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル

50

ル}プロパノイル)-N-{[(2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イルエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド・ギ酸塩;

N-[(シクロブチルオキシ)カルボニル]-1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-3,3-ジメチル-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド;

【0038】

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[(2-フルオロエチル)アミノ]カルボニル}-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[3-(メチルオキシ)プロピル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;

N-{[3,3-ビス(エチルオキシ)プロピル]アミノ}カルボニル)-1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド;

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-{[3-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ]プロピル]アミノ}カルボニル)-L-プロリンアミド;および

1-(2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(2-{[4-(ホルミルアミノ)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド

からなる群より選択される。

【0039】

本明細書で用いられる「アルキル」なる用語は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素ラジカルを言う。本明細書で用いられる「アルキル」の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書で用いられる「アルケニル」なる用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結

10

20

30

40

50

合を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを言う。本明細書で用いられる「アルケニル」の例は、エテニルおよびプロペニルを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 4 1 】

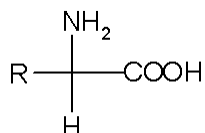
本明細書で用いられる「アルキニル」なる用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを言う。本明細書で用いられる「アルキニル」の例は、アセチレニルおよび 1 - プロピニルを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いられる「アミノ酸側鎖」なる用語は、以下の式 (I I) :

【 0 0 4 3 】

【 化 2 】



(I I)

で示されるアミノ酸の R - 基または官能基を言う。

【 0 0 4 4 】

例えば、「アミノ酸側鎖」または R - 基は、アラニンでは CH_3 であり、バリンでは $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ - であり、ロイシンでは $(\text{CH}_3)_2\text{CH} - \text{CH}_2$ - であり、tert - ロイシンでは $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ - であり、フェニルアラニンではフェニル - CH_2 - であり、メチオニンでは $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ - である。

【 0 0 4 5 】

本明細書で用いられる「アリール」なる用語は、芳香族炭化水素環を言う。アリール基は単環系または二環系である。単環式アリール環はフェニルを言う。二環式アリール環は、ナフチル、ならびにフェニルが 5、6 または 7 個の員原子を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル環に縮合している環を言う。アリール基は所望により、本明細書で定義される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 4 6 】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」なる用語は、特定数の員原子を有する飽和炭化水素環を言う。シクロアルキル基は単環系である。例えば、 C_3 - C_6 シクロアルキルは、3 ~ 6 個の員原子を有するシクロアルキル基を言う。シクロアルキル基は所望により、本明細書で定義される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。シクロアルキルは、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を含む。

【 0 0 4 7 】

本明細書で用いられる「ハロゲン」なる用語は、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br) またはヨウ素 (I) を言い、「ハロ」は、ハロゲンラジカル、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを言う。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、環の員原子として 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する芳香族環を言う。1 個以上のヘテロ原子を含有するヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロアリール基は所望により本明細書で定義される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基は単環系であるか、または縮合、スピロもしくは架橋二環系である。単環式ヘテロアリール環は、5 ~ 6 個の員原子を有する。二環式ヘテロアリール環は、7 ~ 11 個の員原子を有する。二環式ヘテロアリール環は、フェニルおよび単環式ヘテロシクロアルキル環が連結して、縮合、スピロもしくは架橋二環系を形成している環、ならびに単環式ヘテロアリール環および単環式シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環が連結して、縮合、スピロもしくは架橋二環系を形成している環を含む。ヘテロアリールは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル

10

20

30

40

50

、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プテリジニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、フロピリジニルおよびナフチリジニルを含む。

【0049】

本明細書で用いられる「ヘテロ原子」なる用語は、窒素、硫黄または酸素原子を言う。

【0050】

本明細書で用いられる「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、環の員原子として1～4個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和環を言う。しかし、ヘテロシクロアルキル環は芳香族ではない。1個以上のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル基は所望により、本明細書で定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、4～7個の員原子を有する単環系である。特定の実施態様において、ヘテロシクロアルキルは飽和している。他の実施態様において、ヘテロシクロアルキルは不飽和であるが、芳香族ではない。ヘテロシクロアルキルは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニルおよびアゼチジニルを含む。

【0051】

本明細書で用いられる「員原子」なる用語は、1つの鎖または環を形成する原子（複数可）を言う。1個以上の員原子が1つの鎖および環内に存在する場合、各員原子は、該鎖または環内の隣接する員原子に共有結合している。鎖または環上の置換基を構成する原子は、該鎖または環の員原子でない。

【0052】

本明細書で用いられる「所望により置換されていてもよい」なる用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールなどの基が置換されていなくてもよい、或いは本明細書で定義される1個または複数の置換基で置換されていてもよいことを示す。基に関して「置換された」とは、基内の員原子に連結した水素原子が置換されることを示す。「置換された」なる用語が、該置換が置換される原子および置換基の許容される価数に従って行われるべきこと、ならびに該置換が安定な化合物（すなわち、転位、環化または脱離などにより自発的に変化しない化合物）をもたらすこと、という暗黙の条件を含むことが理解されるべきである。特定の実施態様において、置換が原子の許容される価数に従って行われる限り、単一の原子が1個以上の置換基で置換されていてもよい。適当な置換基は、置換される基または所望により置換される基の各々について、本明細書で定義されている。

【0053】

当業者であれば、式Iで示される化合物の医薬上許容される塩が調製されてもよいことを理解できよう。実際、本発明の特定の実施態様において、式Iで示される化合物の医薬上許容される塩は、分子により良好な安定性または溶解性を付与し、それにより、投与形態への処方容易にするので、その遊離塩基または遊離酸よりも好ましくあってもよい。従って、本発明はさらに、式Iで示される化合物の医薬上許容される塩に関する。

【0054】

本明細書で用いられる「医薬上許容される塩」なる用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ所望されない毒性効果が最小である塩を言う。これらの医薬上許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイツで調製されてもよく、或いは、遊離酸または遊離塩基形態の精製された化合物を適当な塩基または酸と各々反応させることにより独立して調製されてもよい。

【 0 0 5 5 】

特定の実施態様において、式 I で示される化合物は、酸性官能基を含んでいてもよい。適当な医薬上許容される塩は、かかる酸性官能基の塩を含む。代表的な塩は、医薬上許容される金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛の塩；医薬上許容される金属カチオン、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛の炭酸塩および重炭酸塩；脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびシクロヘキシルアミンを含む医薬上許容される有機性一級、二級および三級アミンを含む。

10

【 0 0 5 6 】

特定の実施態様において、式 I で示される化合物は、塩基性官能基を含んでいてもよく、それ故に、適当な酸での処理により医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。適当な酸は、医薬上許容される無機酸および医薬上許容される有機酸を含む。代表的な医薬上許容される酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p - アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストラート、メタンスルホン酸塩（メシラート）、エタンスルホン酸塩（エシラート）、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシラート）、p - アミノベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩（トシラート）、およびナフタレン - 2 - スルホン酸塩を含む。

20

【 0 0 5 7 】

本明細書で用いられる「本発明の化合物」なる用語は、式 I で示される化合物およびその医薬上許容される塩の両方を意味する。

30

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、固体または液体形態で存在していてもよい。固体状態では、本発明の化合物は、結晶形態または非晶形態か、またはそれらの混合物として存在していてもよい。結晶形態である本発明の化合物について、当業者であれば、結晶化の間に溶媒分子が結晶格子中に取り込まれるものである医薬上許容される溶媒和物が形成されてもよいことが理解できよう。溶媒和物は、非水性溶媒、例えば、アセトン、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、tert - ブタノール、DMSO、酢酸、エタノールアミンおよび酢酸エチルを含んでいてもよく、或いはそれらは、結晶格子中に取り込まれる溶媒として水を含んでいてもよい。典型的には、結晶格子中へ取り込まれる溶媒が水である溶媒和物は、「水和物」と言われる。水和物は、化学量論的水和物、ならびに様々な量の水を含有する組成物を含む。本発明はかかる全ての溶媒和物を含む。

40

【 0 0 5 9 】

当業者であれば、その様々な溶媒和物を含む、結晶形態で存在する本発明の特定の化合物が多形性（すなわち、異なる結晶構造で生じる能力）を示してもよいことがさらに理解できよう。典型的には、これらの異なる結晶形態は、「多形体」として知られている。本発明は、かかる全ての多形体を含む。多形体は同じ化学組成を有するが、結晶固体状態のパッキング、幾何学的配置、および他の記載特性において異なる。故に、多形体は異なる物理的特性、例えば、形状、密度、硬度、変形能、安定性および溶解特性を有していてもよい。典型的には、多形体は、異なる融点、IRスペクトル、およびX - 線粉末回折パタ

50

ーンを示し、これらは同定のために用いられてもよい。当業者であれば、例えば、化合物の製造に用いられる反応条件または試薬を変更または調節することにより、異なる多形体が形成されてもよいことを理解できよう。例えば、温度、圧力または溶媒の変更により多形体をもたらしてもよい。加えて、特定条件下で、ある多形体は別の多形体へ自然に変換されてもよい。

【0060】

一般的な合成順序

以下の合成スキームに関連して、本発明の化合物および過程はより十分に理解されよう。該合成スキームは、本発明の化合物が調製されてもよい方法の単なる例示であり、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲の限定を意図するものではない。

10

【0061】

本発明の化合物は、WO 2003101442およびWO 2002070541において既に記載されている化合物を出発材料として用いて、以下のスキーム1に示すように調製され得る。好ましい方法において、カルボン酸(1)は、L-プロリンアミドとのEDCIカップリングに付され、本発明の化合物の調製について用途の広い中間体であるアミド(2)を得る。一級アミド(2)を、2~2.2当量の塩基および活性カルボン酸またはその誘導体、例えば、酸塩化物(これに限定されない)と反応させて、イミド誘導体(3)を得る。多数の塩基、例えば、アミン(例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミドが挙げられるが、これらに限定されない)に由来する塩基、アルカリ金属アルコキシド塩基、およびアルカリ金属水素化物塩基を用いてもよい。(3)のごとき化合物は、触媒の存在下で水素化されて、化合物(4)を得る。水素化のための好ましい触媒は硫酸バリウム(非還元型)上のパラジウムであり、これは、ヒドロキサム酸についてNikamら(Tetrahedron Letters 1995, 36, 197-200)により既に記載されており、N-O結合の還元開裂から生じる副産物を最小限とする。

20

【0062】

或いは、塩基の存在下で、中間体(2)をクロロギ酸塩、イミダゾリルカルボニルまたは同様の種と反応させて、アシルカルバマート化合物(5)を得ることができ、次いで、上記した水素化方法により、これを化合物(6)に変換することができる。

30

【0063】

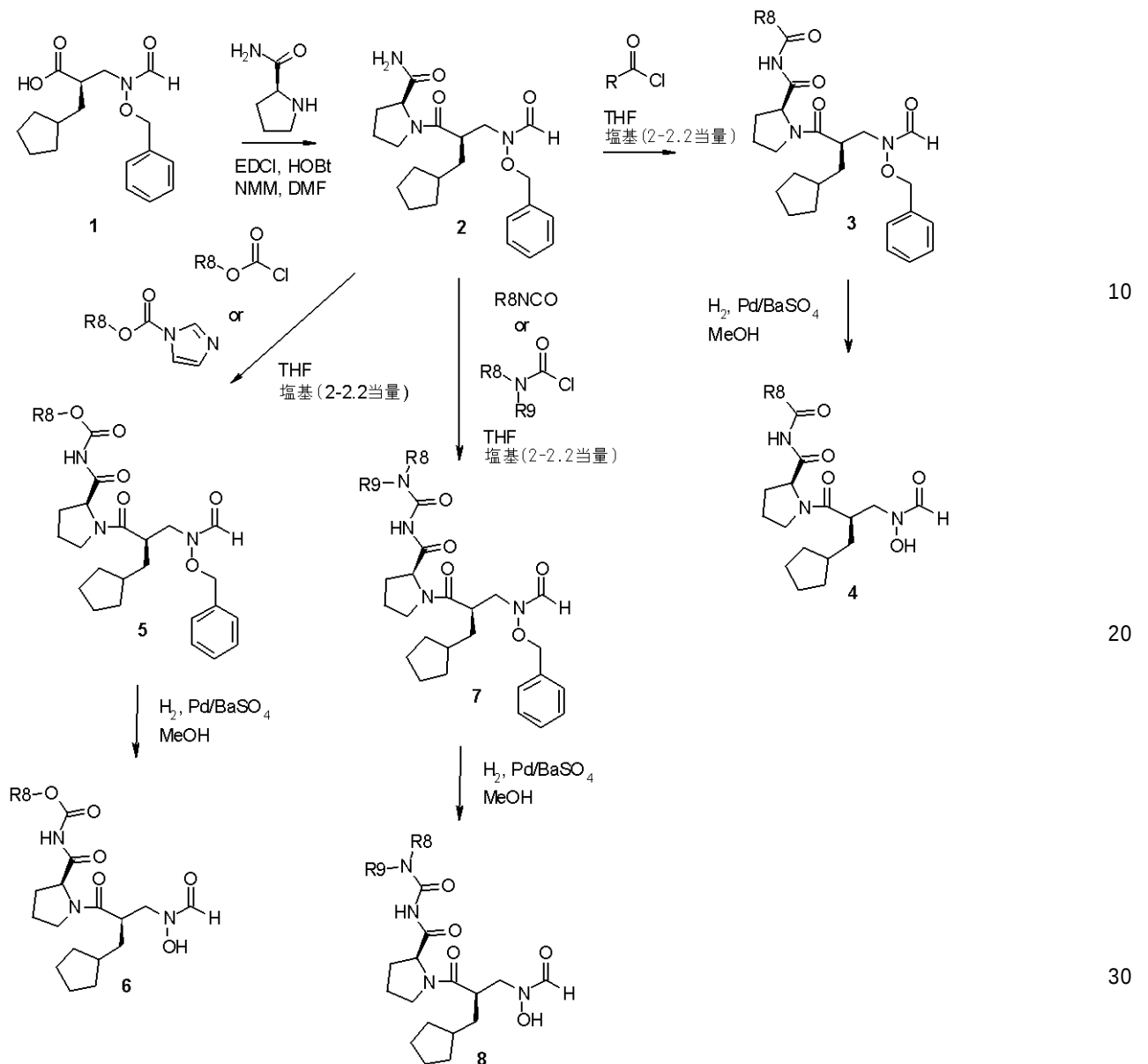
加えて、中間体(2)をイソシアネートまたは塩化カルバモイル(または同様の誘導体)および塩基と反応させて、化合物(7)を得てもよく、これを上記のように水素化して、アシル尿素化合物(8)を得ることができる。イソシアネートが(2)から(7)への変換に用いられる場合、反応を進行させるために塩基が必要とされなくてもよい。

【0064】

スキーム1

【0065】

【化 3】



【0066】

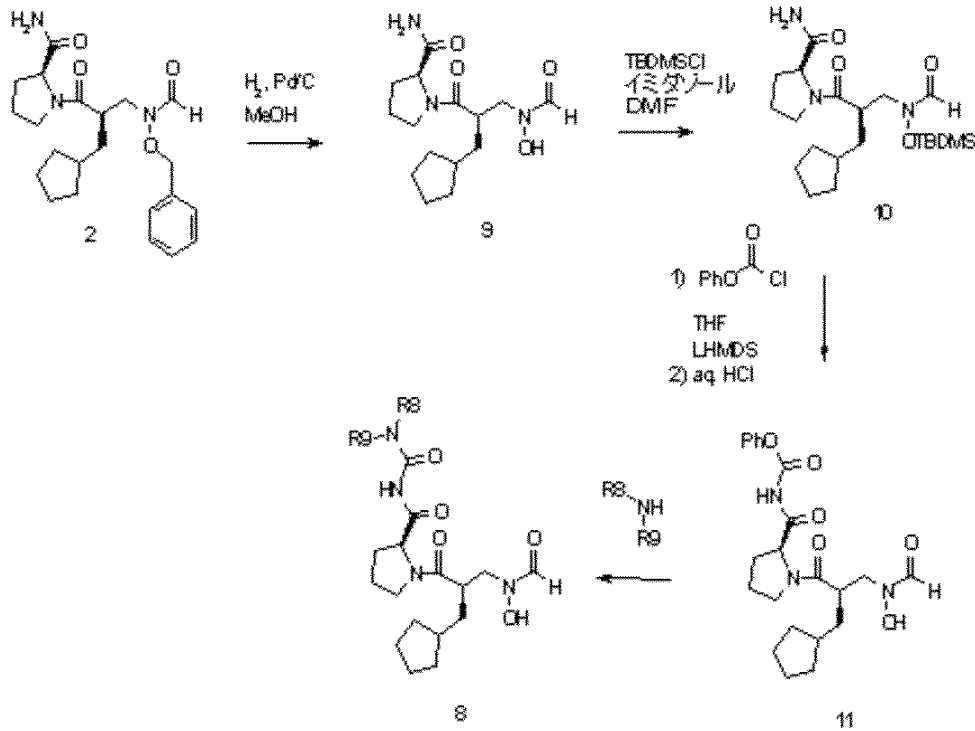
アシル尿素化合物(8)を調製するために代替的方法が考案された。該方法をスキーム2に示す。メタノール中、パラジウム触媒を用いて、中間体(2)を水素化して、化合物(9)を得、次いで、これをそのtert-ブチルジメチルシリルエーテル(TBDMS)、化合物(10)として保護する。2当量の塩基の存在下、化合物(10)をクロロギ酸フェニルと反応させ、次いで、水性酸でのクエンチングおよび処理をし、TBDMS基を除去する。これにより、アシル尿素の調製に有用な中間体である化合物(11)を得る。例えば、様々な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられるが、これらに限定されない)中、化合物(11)をアミンと反応させて、化合物(8)を得ることができる。該方法により、さらなる処置過程を必要とすることなく、反応混合物から生成物を直接単離することが可能となる。

【0067】

スキーム2

【0068】

【化 4】

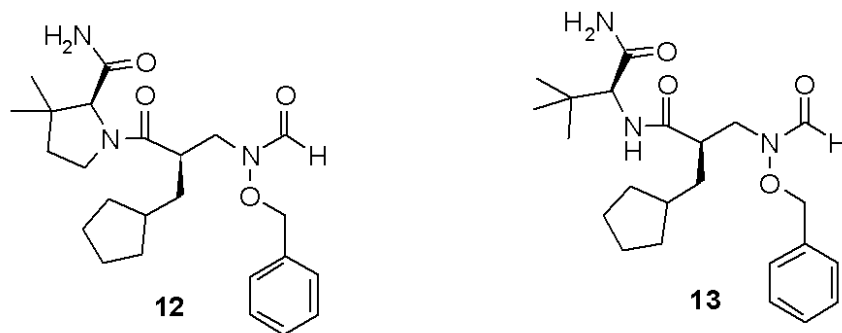


【 0 0 6 9 】

スキーム 1 および 2 に示した上記方法を用いて、様々な R 3 および R 4 基を含む本発明の化合物を調製することができる。例えば、(1) から (2) の調製において、tert-L-ロイシンの置換、または L-プロリンアミドでは 3, 3-ジメチル-L-プロリンアミドの置換により、各々、中間体 (1 2) および (1 3) を得、これらは、スキーム 1 および 2 に示される方法により、本発明の化合物に変換され得る。

【 0 0 7 0 】

【化 5】



【 0 0 7 1 】

3, 3-ジメチル-L-プロリンアミドの調製方法をスキーム 3 に示す。市販の 3-メチル-2-ピロリジノン (1 4) は tert-ブチルジメチルシリル (T B D M S) エーテル (1 5) として保護でき、ヨウ化メチルを用いてこれをアルキル化して、(1 6) を得る。窒素保護基を除去して、化合物 (1 7) を得、次いで、ベンジルオキシカルボニル基で置換して、化合物 (1 8) を得る。アミドカルボニルの還元により化合物 (1 9) を得、これを酸性メタノールで処置して、(2 0) を調製する。化合物 (2 0) をトリメチルシリルシアニドおよび三フッ化ホウ素エーテルで処理して、化合物 (2 1) を調製することができ、Katritzkyらの方法 (Synthesis, 1989, 12, 949-950) を用いて、触媒炭酸カリウムと共に、ジメチルスルホキシド中の過酸化水素で処理することにより、化合物 (2 1) を化合物 (2 2) へ変換する。次いで、分取用キラル HPLC を用いてラセミ体 (2 2) を分割して、エナンチオマー的に純粋な化合物 (

40

50

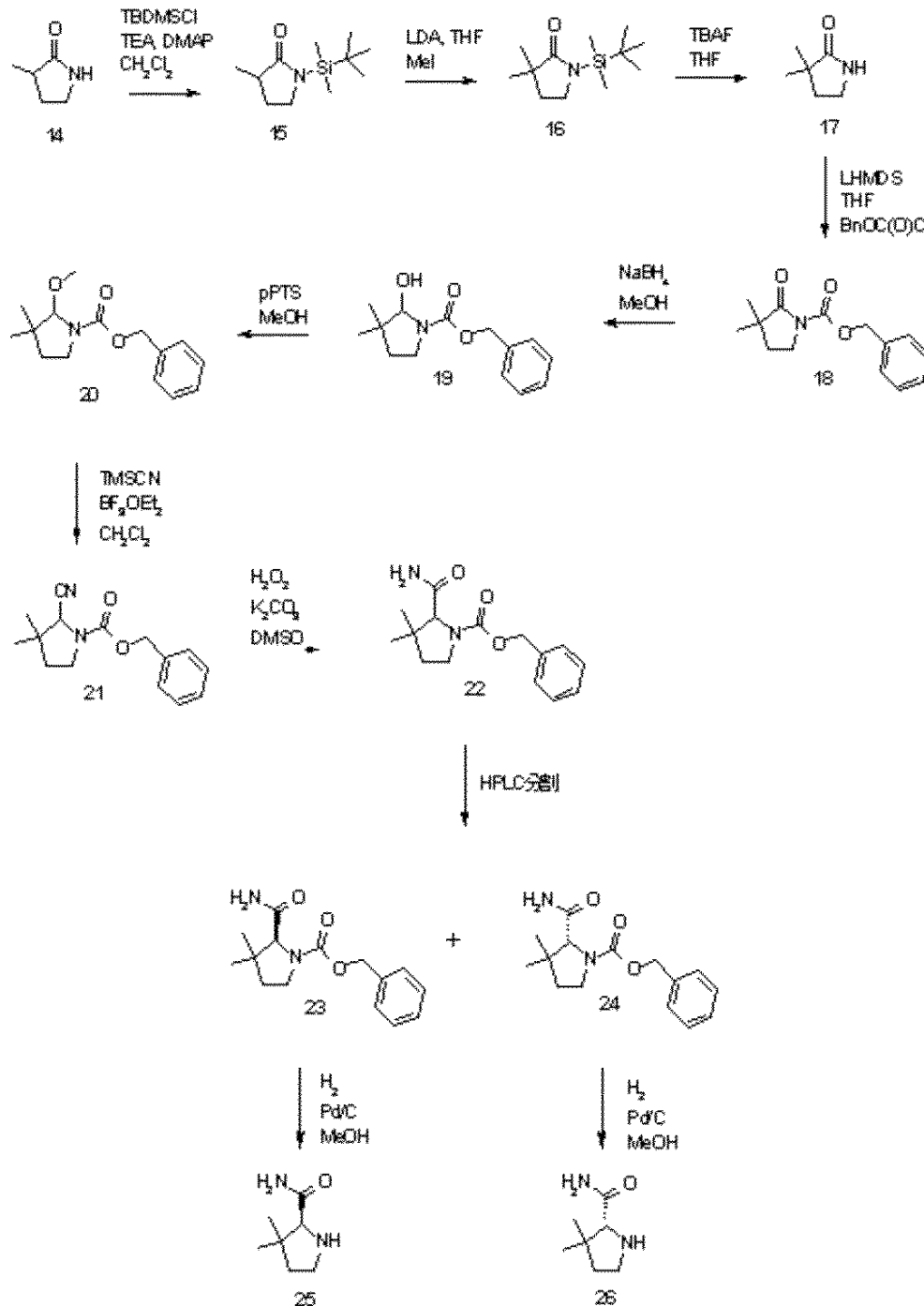
23) および (24) を得、次いで、メタノール中、パラジウム触媒を用いて、これを水素化して、3,3-ジメチル-L-プロリンアミド(25) および 3,3-ジメチル-D-プロリンアミド(26) を各々得る。

【0072】

スキーム3

【0073】

【化6】



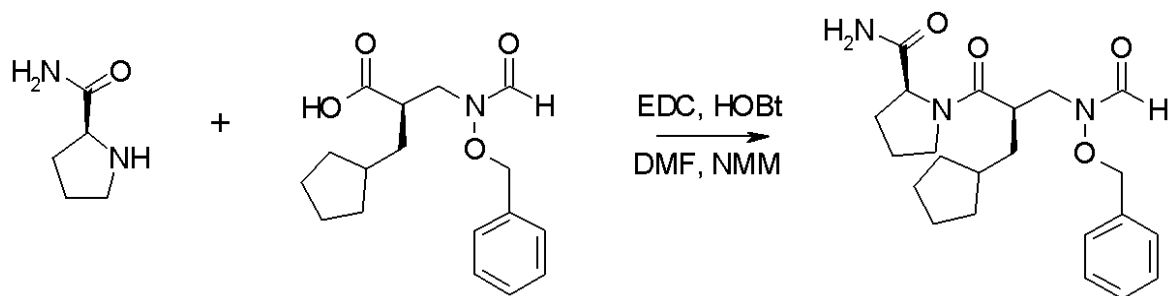
【0074】

実験手順：

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(フェニルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

【0075】

【化 7】



【 0 0 7 6 】

10

攪拌しながら、(2R)-3-シクロペンチル-2-({ホルミル[(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパン酸 (WO 2003101442, 38.2g, 0.125mol)、L-プロリンアミド (14.3g, 0.125mol)、N-メチルモルホリン (34.4mL, 0.313mol) および HOBt (18.65g, 0.138mol) を DMF (400mL) 中に溶解した。EDC (26.46g, 0.138mol) を少しずつ加え、溶液を室温で3時間攪拌した。DMFの大部分を真空除去し、残りを酢酸エチル (1L) で希釈した。この溶液を、0.5Mの冷HCl溶液 (200mL)、水 (200mL) で2回、飽和水性NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、次いで、MgSO₄で乾燥した。濾過および蒸発の後、攪拌しながら、粗物質を熱酢酸エチル (約150mL) 中に溶解した。溶液を熱いままに保ち、溶液が濁るまで、ヘキサン (約150mL) を加えた。攪拌しながら、徐々に室温へ冷却し、濃いスラリーを得た。固体を濾過で取り出し、1:1の酢酸エチル:ヘキサンで洗浄し、次いで、ヘキサンで洗浄した。乾燥後、生成物1-[(2R)-3-シクロペンチル-2-({ホルミル[(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパノイル] - L-プロリンアミドを白色固体として得た (34.4g, 収率69%)。LC/MS m/z 402 (MH⁺)

20

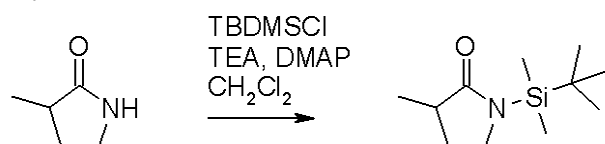
【 0 0 7 7 】

1-[(2R)-3-シクロペンチル-2-({ホルミル[(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパノイル] - 3,3-ジメチル-L-プロリンアミド

【 0 0 7 8 】

【化 8】

30



【 0 0 7 9 】

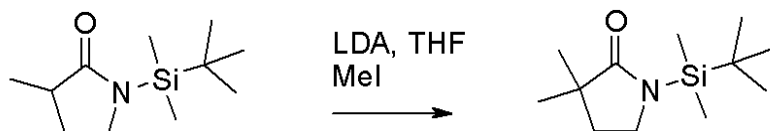
アルゴン下、オープン乾燥した500mLのフラスコ中、3-メチル-2-ピロリジノン (0.186mol, 18.4g) を200mLの塩化メチレン中に溶解した。この溶液へ、トリエチルアミン (0.223mol, 22.6g)、ジメチルアミノピリジン (0.019mol, 2.27g)、および塩化t-ブチルジメチルシリル (0.204mol, 30.8g) を加えた。この混合物を20℃で18時間攪拌し、その後、これを500mLの水へ注ぎ、有機相を分け、水 (2×100mL)、ブライン (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。得られた粗油状物を400gのシリカ (EtOAc/ヘキサン) で精製し、35.0g (88%) の1-[(1,1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] - 3-メチル-2-ピロリジノン、透明油状物を得た。LCMS (ESI⁺) = 214 m/z (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40-3.25 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.20-1.18 (d, 3H, J = 7.06 Hz), 0.95 (s, 9H), 0.29-0.27 (d, 6H, J = 6.70 Hz)。

40

【 0 0 8 0 】

50

【化 9】



【0081】

セプタムおよび温度計装着の、オープン乾燥した1000mlの三口フラスコ中、ジイソプロピルアミン(0.177mol, 17.9g)および300mlのTHFを加えた。溶液を0℃に冷却し、攪拌しながら、5分間かけて、n-ブチルリチウム(0.193mol, 77.1ml, ヘキサン中2.5M溶液)を加えた。30分後、反応液を-78℃に冷却し、反応温度を-60℃以下に保ちながら、1-[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]-3-メチル-2-ピロリジノン(0.161mol, 34.3g)の80mlのTHF中溶液を滴下して加えた。完了したら、反応液を20℃に温めた。1時間後、反応液を-78℃に冷却し、10分間かけて、ヨードメタン(0.177mol, 25.1g)の10mlのTHF中溶液を滴下して加えた。反応液を20℃に温め、16時間攪拌し、その後、300mlの飽和NH₄Clを加えた。水相を酢酸エチル(2×150ml)で抽出し、有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗油状物を400gのシリカ(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、29.9g(82%)の1-[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]-3,3-ジメチル-2-ピロリジノンを淡黄色油状物として得た。LCMS(ESI⁺) = 228 m/z (M⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.27 (t, 2H, J = 6.68 Hz), 1.90-1.87 (t, 2H, J = 6.79 Hz), 1.15 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.28 (s, 6H)。

【0082】

【化10】

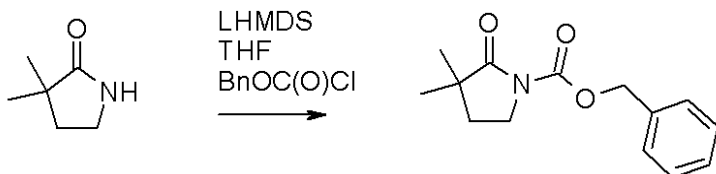


【0083】

アルゴン下、オープン乾燥した1000mlのフラスコ中、1-[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]-3,3-ジメチル-2-ピロリジノン(0.129mol, 29.4g)を250mlのTHF中に溶解した。得られた溶液を5℃に冷却し、30分間かけて、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.194mol, 194ml, THF中1M溶液)を加えた。これには、それほどの発熱は伴わなかった。反応液を20℃に温め、2時間攪拌し、その後、それを濃縮した。得られた粗油状物を400gのシリカ(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、8.13g(56%)の3,3-ジメチル-2-ピロリジノンを白色固体として得た。LCMS(ESI⁺) = 114 m/z (M⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (br. s, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.99-1.95 (t, 2H, J = 6.83 Hz), 1.18 (s, 6H)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 183.87, 39.61, 38.75, 36.44, 24.27。

【0084】

【化11】



【0085】

10

20

30

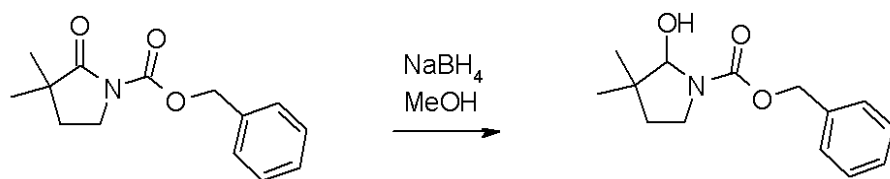
40

50

アルゴン下、オープン乾燥した1000mlのフラスコ中、3,3-ジメチル-2-ピロリジノン(0.0718mol, 8.13g)を200mlのTHF中に溶解した。得られた溶液を-78℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド(0.0790mol, 79ml, THF中1M溶液)を15分間かけて加えた。攪拌を30分間続け、その間に、クロロギ酸ベンジル(0.0790mol, 13.5g)を加え、反応液を室温に温めておき、16時間攪拌した。混合物を全量の1/3に濃縮し、500mlの酢酸エチルで希釈し、1MのHCl(2×200ml)、水(1×200ml)、およびブライン(1×100ml)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗い残りを120gのシリカ(酢酸エチル/ヘキサン)上で精製することにより、12.3g(69%)の3,3-ジメチル-2-オキソ-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを淡黄色油状物として得た。LCMS(ESI⁺) = 248 m/z (M⁺), 270 m/z (MNa⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.77-3.73 (t, 2H, J = 6.96 Hz), 1.91-1.88 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 1.23 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 178.83, 151.86, 135.35, 128.60, 128.34, 128.10, 68.00, 42.79, 42.16, 32.95, 24.28.

【0086】

【化12】

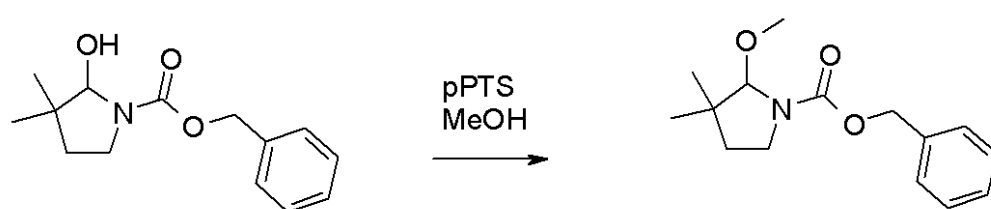


【0087】

500mlのフラスコ中、3,3-ジメチル-2-オキソ-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチル(0.0494mol, 12.2g)を100mlのメタノール中に溶解した。混合物を-10℃に冷却し、内部温度を-5℃以下に維持しながら、攪拌しながら、ホウ化水素ナトリウム(0.247mol, 9.35g)を慎重に少しずつ加えた。添加後、TLC(90:10のCHCl₃:EtOAc)により、反応が完了したことを確認した。混合物を、クラッシュ・アイスを伴う500mlの飽和水性NH₄Clに注ぎ、16時間攪拌し、その後、水相をEt₂O(2×200ml)で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、11.8g(96%)の2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを透明油状物として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS(ESI⁺) = 232 m/z ([M-OH]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 回転異性体 δ 7.39-7.33 (m, 5H), 5.25-5.14 (m, 2H), 4.99および4.92 (s, 1H), 3.61-3.38 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

【0088】

【化13】



【0089】

500mlのフラスコ中、2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチル(0.0475mol, 11.8g)を100mlのメタノール中に

10

20

30

40

50

溶解した。触媒 p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (0 . 0 0 4 7 5 m o l , 1 . 1 9 g) を加え、反応液を 2 0 ℃ で 4 5 分間攪拌した。反応液をトリエチルアミン (3 m l) でクエンチし、濃縮した。得られた粗油状物を 1 2 0 g のシリカ (クロロホルム / 酢酸エチル) で精製し、1 1 . 2 g (9 0 %) の 3 , 3 - ジメチル - 2 - (メチルオキシ) - 1 - ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを透明油状物として得た。LCMS (ESI⁺) = 286 m/z (MNa⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 回転異性体 δ 7.39 - 7.32 (m, 5H), 5.24 - 5.13 (m, 2H), 4.68 および 4.57 (s, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.9 (s, 3H)。

【0090】

【化14】

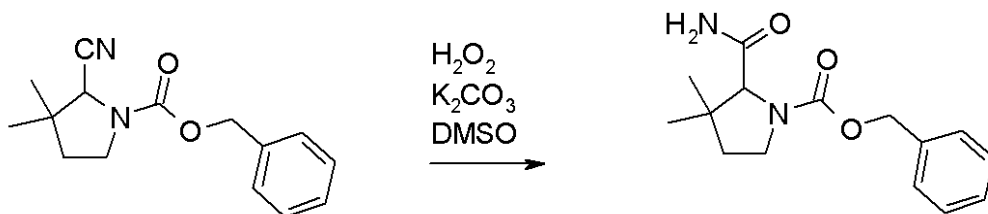


【0091】

アルゴン下、500 ml のフラスコ中、3,3-ジメチル-2-(メチルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチル (0.0426 mol, 11.2 g) を 200 ml の塩化メチレン中に溶解した。溶液を -78 ℃ に冷却した後、トリメチルシリルシアニド (0.0640 mol, 6.32 g) を加え、次いで、三フッ化ホウ素エーテル (0.0640 mol, 9.09 g) を加えた。1 時間攪拌した後、反応を飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、20 ℃ に温めておいた。2 時間強力攪拌した後、水相を分け、塩化メチレン (2 × 100 ml) で抽出した。全有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、10.8 g (98%) の 2-シアノ-3,3-ジメチル-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチルを透明油状物として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS (ESI⁺) = 259 m/z (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 回転異性体 δ 7.44 - 7.35 (m, 5H), 5.21 および 5.20 (s, 2H), 4.26 および 4.17 (s, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

【0092】

【化15】



【0093】

200 ml のフラスコ中、2-シアノ-3,3-ジメチル-1-ピロリジンカルボン酸フェニルメチル (0.0414 mol, 10.7 g) を 30 ml のジメチルスルホキシド中に溶解した。攪拌しながら、炭酸カリウム (0.0155 mol, 2.14 g) を加え、反応液を 10 ℃ に冷却した。内部温度をモニタリングしながら、発熱を最小限にするために、30% の過酸化水素 (5.5 ml) の水性溶液を慎重に加えた。反応液が気体を発生しなくなった後、それを 20 ℃ に温めておき、2 時間攪拌した。反応液を 300 ml の水で希釈し、塩化メチレン (3 × 100 ml) で抽出した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、12.2 g (定量, 最小の DMSO 混入) の透明油状物を得た。LC

10

20

30

40

50

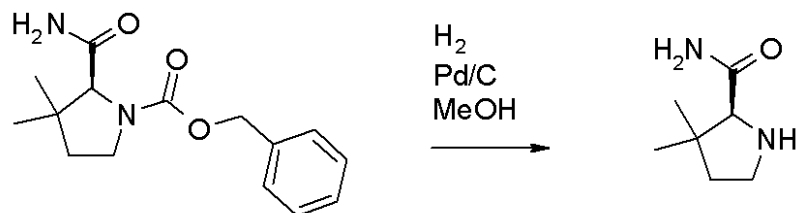
MS (ESI⁺) = 277 m/z (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - , 回転異性体 δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.12 - および 5.85 (bs, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 6H)

【0094】

ラセミ体物質を分取用キラルHPLC (Chiralpak AD 20 μ; 77 × 240 mm, 3 × 4 g の注入, 95 : 5 のアセトニトリル : イソプロパノール, 300 mL / 分, 220 nm で の uv 検出) により分割して、5.5 g の光学的に純粋な (99% ee) (2R) - 2 - (アミノカルボニル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - ピロリジンカルボン酸フェニルメチル (保持時間 = 2.8 分間) を透明無色油状物として、および 5.3 g の (2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - ピロリジンカルボン酸フェニルメチル (保持時間 = 5.8 分間, [α]_D + 28.8° (c = 1.0, メタノール)) を無色油状物として得た。以下の条件: 95 : 5 のアセトニトリル : イソプロパノール、1.0 mL / 分、220 nm で の uv 検出下で、エナンチオマー純度を分析用キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 4.6 × 150 mm) により評価した。保持時間 (分間) は、(R) - エナンチオマー = 2.6、(S) - エナンチオマー = 4.9 だった。

【0095】

【化16】

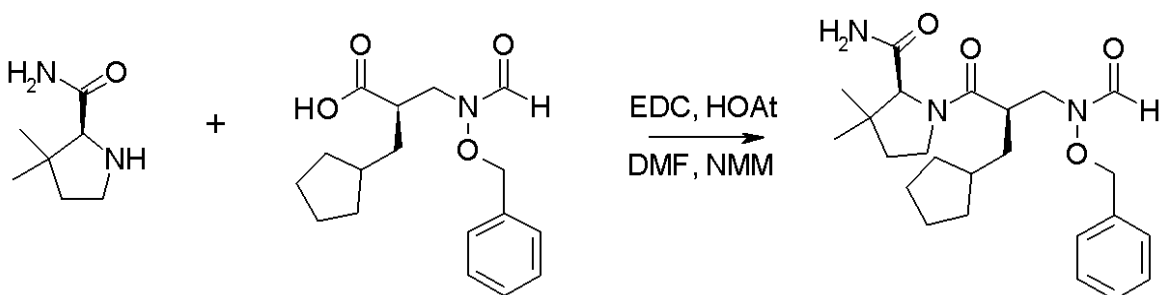


【0096】

200 mL のフラスコ中、20 で、(2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - ピロリジンカルボン酸フェニルメチル (0.0192 mol, 5.3 g) を 80 mL のメタノール中に溶解した。10% の Pd / C (Degussa 型, 0.53 g) を加え、混合物を H₂ 雰囲気下で 5 時間攪拌した。触媒を濾過し、反応液を濃縮し、2.8 g (定量) の 3, 3 - ジメチル - L - プロリンアミドを白色固体として得た。LCMS (ESI⁺) = 143 m/z (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 回転異性体 δ 7.20 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.50 (bs, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). [α]_D + 1.2° (c = 0.5, メタノール)

【0097】

【化17】



【0098】

アルゴン下、オープン乾燥した 100 mL のフラスコ中、攪拌しながら、3, 3 - ジメチル - L - プロリンアミド (0.0174 mol, 2.46 g)、(2R) - 3 - シクロ

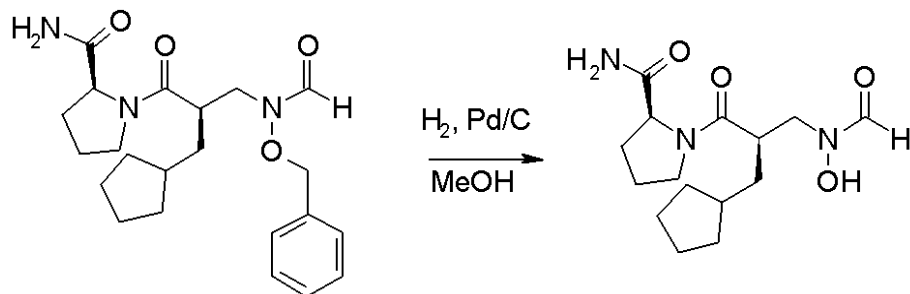
ペンチル - 2 - ({ ホルミル [(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパン酸 (WO 2003101442 , 0.0174 mol , 5.30 g)、および 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0.0191 mol , 2.60 g) を 25 ml の DMF 中に溶解した。この溶液へ、N - メチルモルホリン (0.0522 mol , 5.28 g)、次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.0191 mol , 3.67 g) を加えた。反応液を 20 で 16 時間攪拌し、その後、それを 300 ml の水で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を 100 ml の 1 M HCl、次いで、ブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色油状物を得、これを 90 g のシリカ (クロロホルム / メタノール / 水) 上で精製して、4.72 g (63 %) の 1 - [(2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - ({ ホルミル [(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパノイル] - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミドを白色固体として得た。LCMS (ESI⁺) = 430 m/z (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) - 回転異性体 δ 8.20 - 7.86 (m, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 6.01 - 5.50 (m, 2H), 5.05 - 4.70 (m, 2H), 3.89 - 3.56 (m, 4H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.40 (m, 10H), 1.13 - 1.06 (m, 6H), 1.02 - 0.84 (m, 2H)

【0099】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(フェニルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

【0100】

【化18】

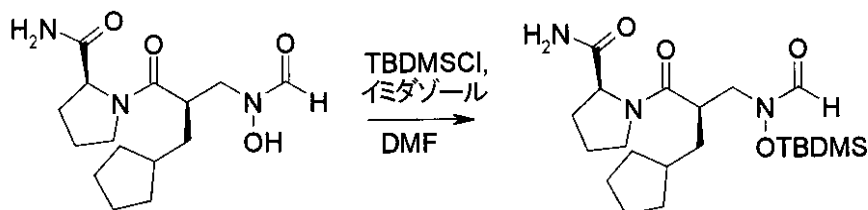


【0101】

1 - [(2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - ({ ホルミル [(フェニルメチル) オキシ] アミノ } メチル) プロパノイル] - L - プロリンアミド (24 g , 0.060 mol) を MeOH (500 mL) 中に溶解し、脱気した。触媒 (10 % の Pd / C , Degussa 型 , 湿式 , 2.4 g) を加え、混合物を水素バルーン下で 3 時間攪拌した。脱気した後、懸濁液をセライトから濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。得られた泡沫体を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解し、トルエン (約 500 mL) で希釈した。次いで、この溶液を濃縮して、スラリー (約 100 mL) を得、ヘキサン (200 mL) で希釈した。濾過、ヘキサンでの洗浄、乾燥により、生成物 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド (21 g , 収率 113 %) を得た。過度の収率は残留トルエンに起因する。LC/MS m/z 312 (MH⁺)

【0102】

【化 19】



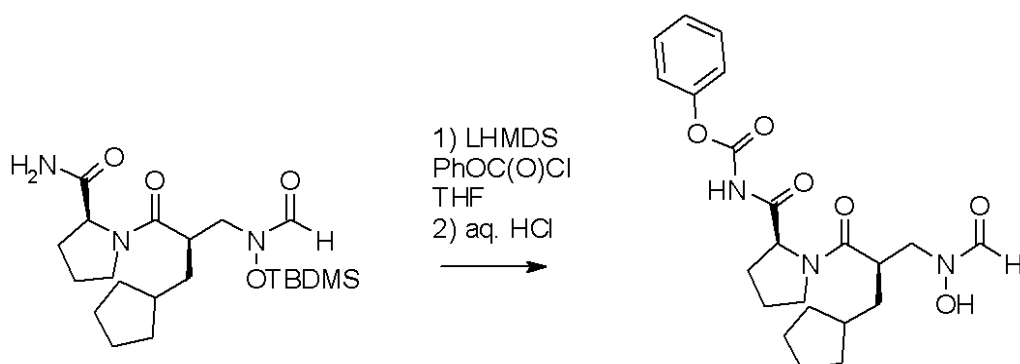
【0103】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド (18 g , 0 . 058 mol) を DMF (150 mL) 中に溶解し、イミダゾール (11 . 8 g , 0 . 176 mol) を加えた。溶液を 0 に冷却し、TBSCl (13 . 1 g , 0 . 087 mol) を少しずつ加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、室温に温めておき、氷水 (400 mL) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。この溶液を蒸発させて、白色油性の塊を得、これをトリチュレートし、エーテル (100 mL) 中で 1 時間スラリーとし、微細な懸濁液を得た。ヘキサン (50 mL) を加え、懸濁液を濾過し、2 : 1 のエーテル : ヘキサン、次いで、ヘキサン単独で洗浄した。乾燥した後、1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [{ [(1 , 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } (ホルミル) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミドを綿毛状の白色固体として得た (収率 71% , 17 . 4 g) 。 LC / MS m / z 312 ((MH - TBDMS) H⁺) 。

¹H NMR (400 MHz , d₆ - DMSO) : δ 7 . 81 (bs , 1 H) ; 7 . 27 (bs , 1 H) ; 6 . 83 (bs , 1 H) ; 4 . 17 (m , 1 H) ; 3 . 59 - 3 . 70 (m , 2 H) ; 3 . 53 (m , 1 H) ; 3 . 32 (m , 1 H) ; 3 . 04 (bs , 1 H) ; 1 . 85 - 2 . 05 (m , 2 H) ; 1 . 64 - 1 . 85 (m , 5 H) ; 1 . 35 - 1 . 64 (m , 5 H) ; 1 . 22 (m , 1 H) ; 1 . 06 (m , 2 H) ; 0 . 93 (s , 9 H) ; 0 . 15 (s , 6 H)

【0104】

【化 20】



【0105】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [{ [(1 , 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } (ホルミル) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド (4 . 25 g , 0 . 010 mol) を THF (40 mL) 中に溶解し、攪拌しながら、- 78 に冷却した。クロロギ酸フェニル (1 . 38 mL , 0 . 011 mol) を加え、次いで、THF (22 mL , 0 . 022 mol) 中の 1 M の LHMDS を滴下して加えた。添加後、反応液を - 78 で 2 時間攪拌し、次いで、2 N の HCl (20 mL) でクエンチし、室温に温めておいた。ブライン (20 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥

した。濾過および蒸発により、粗油状物を得、これをエーテル (50 mL)、次いで、ヘキサン (50 mL) で処理して、生成物を濃いガムとして沈殿させた。2 ~ 3 時間攪拌することによりかき混ぜた後、ガムは自由流動性の固体となった。生成物を濾過し、1 : 1 のエーテル : ヘキサン、ヘキサンで洗浄し、次いで、乾燥させて、1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - {[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(フェニルオキシ)カルボニル] - L - プロリンアミドを白色固体 (3.93 g, 収率 91%) として得た。LC/MS m/z 432 (MH^+)

【0106】

本発明の化合物を調製するための一般的手順：

以下の手順は一般的であり、イミド (4) を調製するために一級アミドに適用され得る。酸塩化物をクロロギ酸塩または 1H - イミダゾール - 1 - カルボン酸アルキルで置換することにより、アシルカルバメート (6) を得る。酸塩化物を塩化カルバモイルで置換することにより、尿素 (8) [ここで、R8 および R9 は共に水素ではない] を得る。

【0107】

1 - [3 - シクロペンチル - 2 - ({ホルミル[(フェニルメチル)オキシ]アミノ}メチル)プロパノイル] - L - プロリンアミド (0.5 mmol, 200 mg) を 2 mL の THF 中に溶解した。溶液を -78 °C に冷却し、塩化 4 - フルオロベンゾイル (0.55 mmol, 65 μ L) を加えた。LiHMDS (THF 中 1 M, 1.1 mmol, 1 mL) を滴下して加えた。溶液を 30 分間攪拌し、その後、飽和水性塩化アンモニウム溶液でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、0.5 ~ 8 % の MeOH / CHCl₃ 中、クロマトグラフィーに付した。化合物を正確に収率 69% (180 mg) で得た。

【0108】

1 - [3 - シクロペンチル - 2 - ({ホルミル[(フェニルメチル)オキシ]アミノ}メチル)プロパノイル] - N - [(4 - フルオロフェニル)カルボニル] - L - プロリンアミド (0.34 mmol, 180 mg) を MeOH (3 mL) 中に溶解し、溶液を脱気した。10 % の Pd/C または Pd/BaSO₄ (36 mg) を加え、バルーンを介して懸濁液に H₂ をチャージした。反応液を H₂ 雰囲気下で 1 時間攪拌し、次いで、濾過し、濃縮し、1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - {[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(4 - フルオロフェニル)カルボニル] - L - プロリンアミド (実施例 1) を定量的な収率で得た。

【0109】

以下の 2 つの一般的手順は尿素 (8) [ここで、R8 または R9 は水素である] の調製を説明する。

【0110】

イソシアネートの使用：

密封チューブ中、1 - [(2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - ({ホルミル[(フェニルメチル)オキシ]アミノ}メチル)プロパノイル] - L - プロリンアミド (401 mg, 1 mmol) およびイソシアネート (1.5 mmol) のトルエン (5 mL) 中攪拌溶液を 12 時間 110 °C に加熱するか、或いはマイクロ波反応器中、180 °C で 2 時間加熱した。冷却後、生成物を分取用逆相 HPLC またはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0111】

アミンの使用：

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - {[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(フェニルオキシ)カルボニル] - L - プロリンアミド (108 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリルまたはアルコール (0.5 mL) 中攪拌溶液へ、アミン (0.25 mmol) を加えた。反応が完了したら、生成物を分取用逆相 HPLC またはシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【実施例】

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

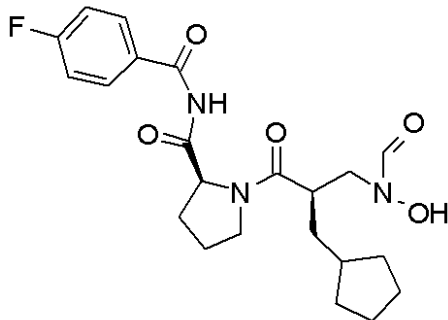
一般的に上記方法を用いて以下の実施例を調製した：

【 0 1 1 3 】

実施例 1：

【 0 1 1 4 】

【 化 2 1 】



10

【 0 1 1 5 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(4 - フルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 434 (MH +)

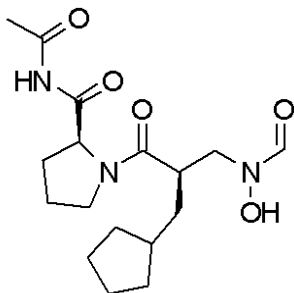
20

【 0 1 1 6 】

実施例 2：

【 0 1 1 7 】

【 化 2 2 】



30

【 0 1 1 8 】

N - アセチル - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

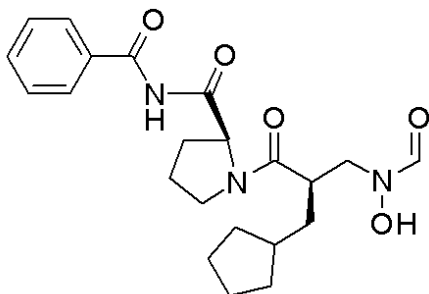
LC - MS m / z 354 (MH +)

【 0 1 1 9 】

実施例 3：

【 0 1 2 0 】

【 化 2 3 】



40

【 0 1 2 1 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

50

ル}プロパノイル)-N-(フェニルカルボニル)-L-プロリンアミド

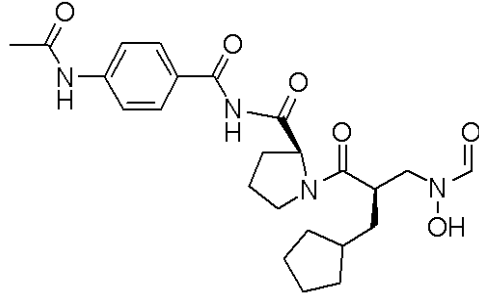
LC-MS m/z 416 (MH+)

【0122】

実施例4:

【0123】

【化24】



10

【0124】

N-{[4-(アセチルアミノ)フェニル]カルボニル}-1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド

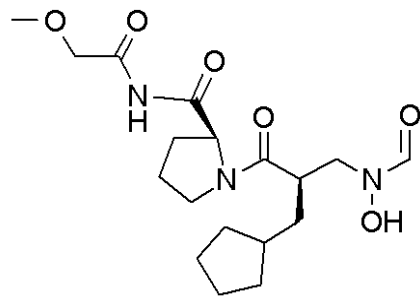
LC-MS m/z 473 (MH+)

【0125】

実施例5:

【0126】

【化25】



30

【0127】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(メチルオキシ)アセチル]-L-プロリンアミド

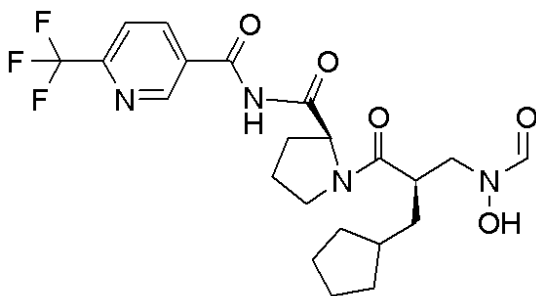
LC-MS m/z 384 (MH+)

【0128】

実施例6:

【0129】

【化26】



40

【0130】

N-[1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリン]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジ

50

ンカルボキサミド

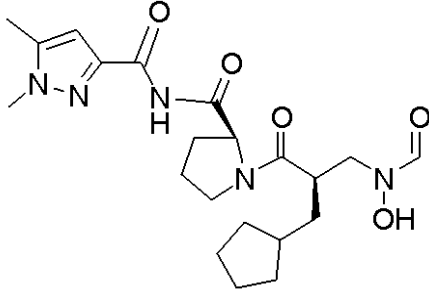
LC - MS m / z 485 (MH+)

【0131】

実施例 7 :

【0132】

【化27】



10

【0133】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 434 (MH+)

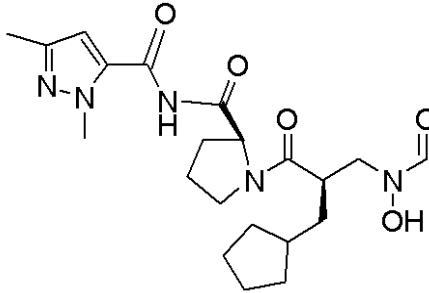
【0134】

20

実施例 8 :

【0135】

【化28】



30

【0136】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)カルボニル] - L - プロリンアミド

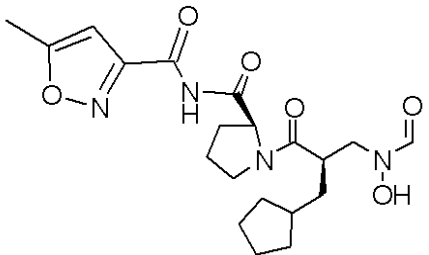
LC - MS m / z 434 (MH+)

【0137】

実施例 9 :

【0138】

【化29】



40

【0139】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル

50

ル}プロパノイル)-N-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルボニル]-L-
 プロリンアミド

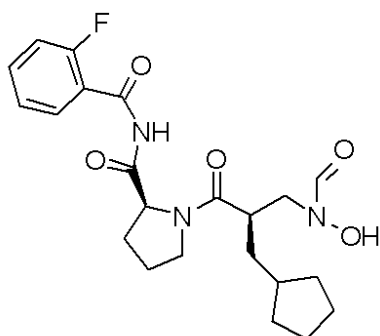
LC-MS m/z 421 (MH+)

【0140】

実施例10:

【0141】

【化30】



10

【0142】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(2-フルオロフェニル)カルボニル]-L-プロリンアミド

20

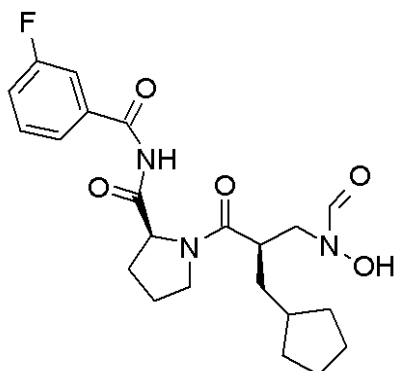
LC-MS m/z 434 (MH+)

【0143】

実施例11:

【0144】

【化31】



30

【0145】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-L-プロリンアミド

40

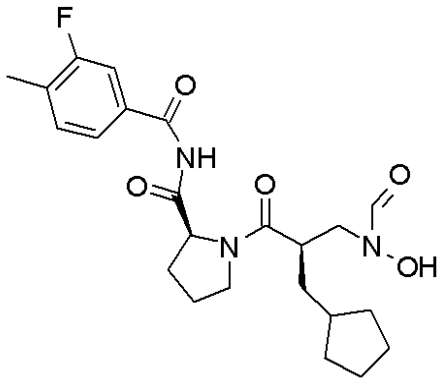
LC-MS m/z 434 (MH+)

【0146】

実施例12:

【0147】

【化 3 2】



10

【 0 1 4 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 448 (MH⁺)

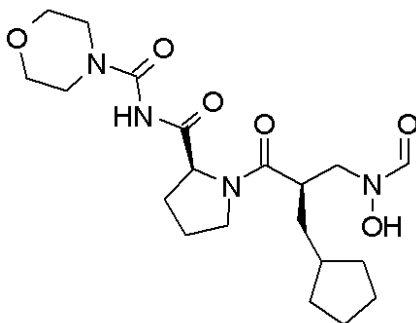
【 0 1 4 9】

実施例 13 :

【 0 1 5 0】

20

【化 3 3】



30

【 0 1 5 1】

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 4 - モルホリンカルボキサミド

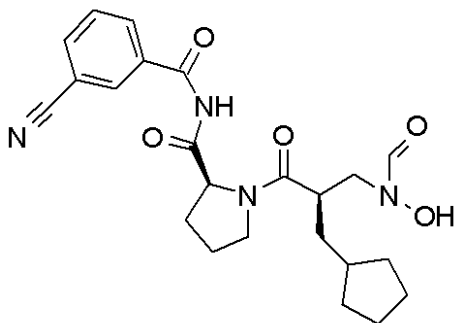
LC - MS m/z 425 (MH⁺)

【 0 1 5 2】

実施例 14 :

【 0 1 5 3】

【化 3 4】



40

【 0 1 5 4】

N - [(3 - シアノフェニル) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

50

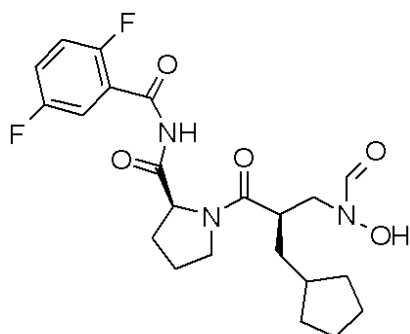
LC - MS m / z 441 (MH+)

【0155】

実施例15：

【0156】

【化35】



10

【0157】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(2,5 - ジフルオロフェニル)カルボニル] - L - プロリンアミド

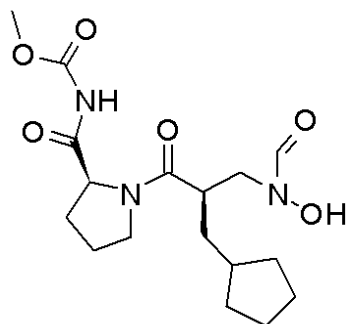
LC - MS m / z 452 (MH+)

【0158】

実施例16：

【0159】

【化36】



30

【0160】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(メチルオキシ)カルボニル] - L - プロリンアミド

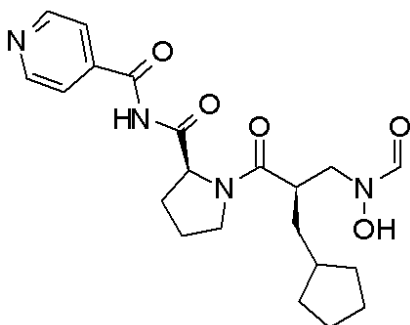
LC - MS m / z 370 (MH+)

【0161】

実施例17：

【0162】

【化37】



40

【0163】

50

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリン] - 4 - ピリジンカルボキサミド

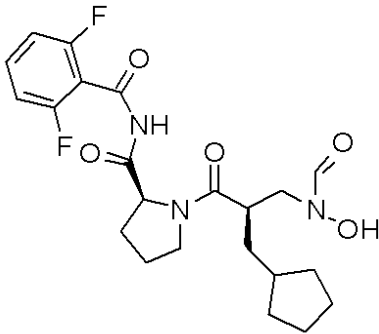
LC - MS m / z 417 (MH +)

【 0164 】

実施例 18 :

【 0165 】

【 化 38 】



10

【 0166 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 6 - ジフルオロフェニル) カルボニル] - L - プロリンアミド

20

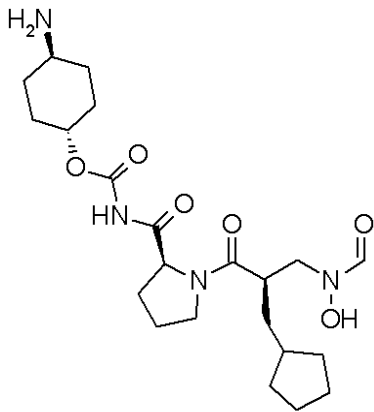
LC - MS m / z 452 (MH +)

【 0167 】

実施例 19 :

【 0168 】

【 化 39 】



30

【 0169 】

N - { [(トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

40

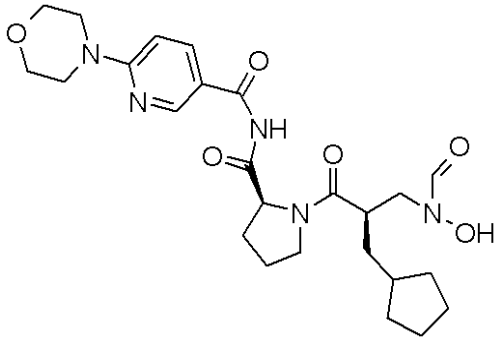
LC - MS m / z 453 (MH +)

【 0170 】

実施例 20 :

【 0171 】

【化 4 0】



10

【 0 1 7 2】

N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド

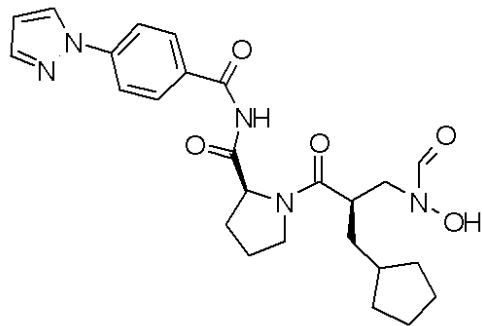
LC - MS m / z 502 (MH +)

【 0 1 7 3】

実施例 2 1 :

【 0 1 7 4】

【化 4 1】



20

【 0 1 7 5】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド

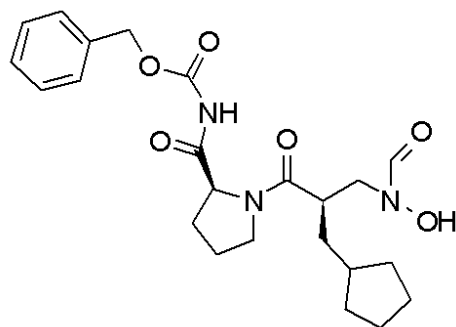
LC - MS m / z 482 (MH +)

【 0 1 7 6】

実施例 2 2 :

【 0 1 7 7】

【化 4 2】



40

【 0 1 7 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリン

50

アミド

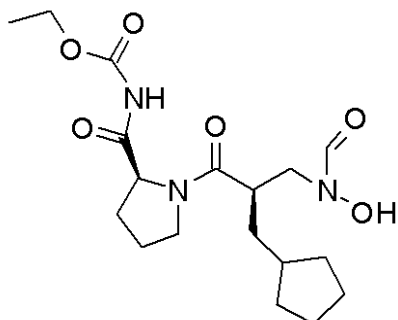
LC-MS m/z 446 (MH⁺)

【0179】

実施例 23:

【0180】

【化 43】



10

【0181】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(エチルオキシ)カルボニル] - L - プロリンアミド

LC-MS m/z 384 (MH⁺)

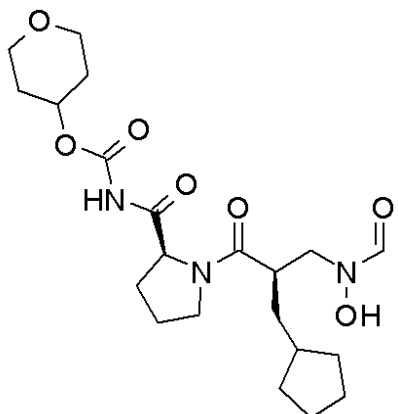
【0182】

20

実施例 24:

【0183】

【化 44】



30

【0184】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)カルボニル] - L - プロリンアミド

LC-MS m/z 440 (MH⁺)

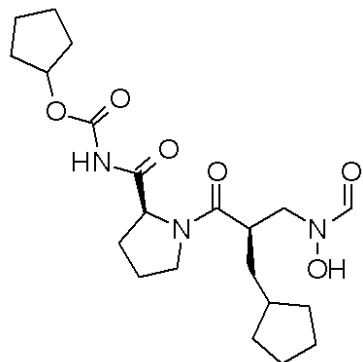
40

【0185】

実施例 25:

【0186】

【化 4 5】



10

【 0 1 8 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロペンチルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

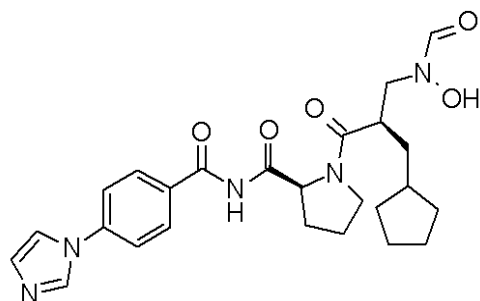
LC - MS m / z 424 (MH +)

【 0 1 8 8】

実施例 26 :

【 0 1 8 9】

【化 4 6】



20

【 0 1 9 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド

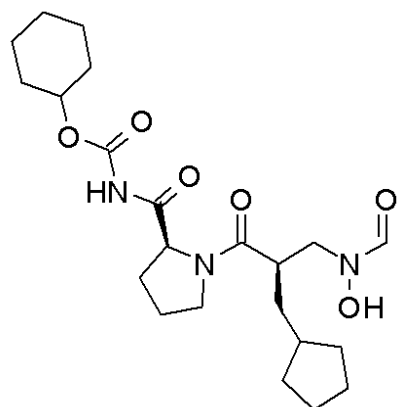
LC - MS m / z 482 (MH +)

【 0 1 9 1】

実施例 27 :

【 0 1 9 2】

【化 4 7】



40

【 0 1 9 3】

50

N - [(シクロヘキシルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

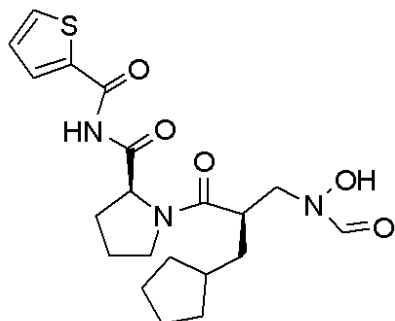
LC - MS m / z 438 (MH +)

【 0194 】

実施例 28 :

【 0195 】

【 化 48 】



10

【 0196 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 - チエニルカルボニル) - L - プロリンアミド

20

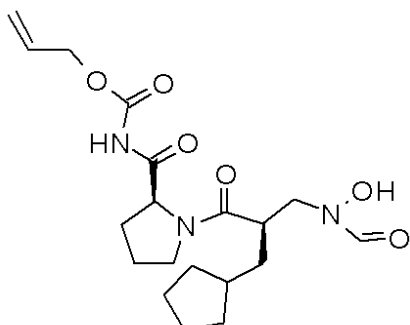
LC - MS m / z 422 (MH +)

【 0197 】

実施例 29 :

【 0198 】

【 化 49 】



30

【 0199 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - プロペン - 1 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 396 (MH +)

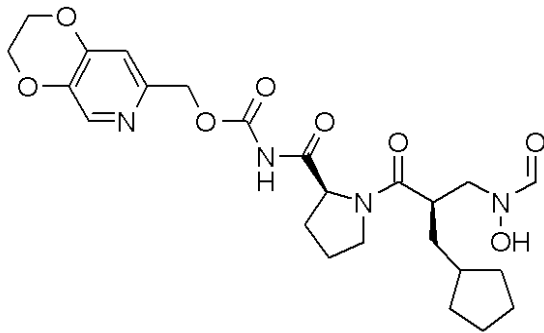
【 0200 】

40

実施例 30 :

【 0201 】

【化 5 0】



10

【 0 2 0 2】

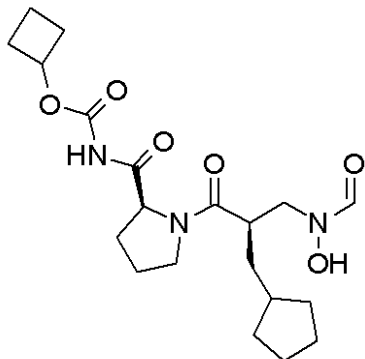
2, 3 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イルメチル [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] カルバマート
LC - MS m / z 505 (MH +)

【 0 2 0 3】

実施例 3 1 :

【 0 2 0 4】

【化 5 1】



20

【 0 2 0 5】

N - [(シクロブチルオキシ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド
LC - MS m / z 410 (MH +)

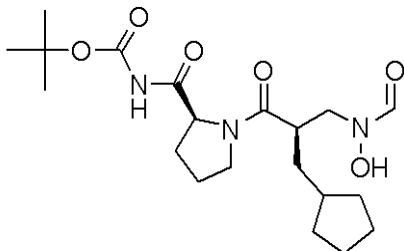
30

【 0 2 0 6】

実施例 3 2 :

【 0 2 0 7】

【化 5 2】



40

【 0 2 0 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド
LC - MS m / z 412 (MH +)

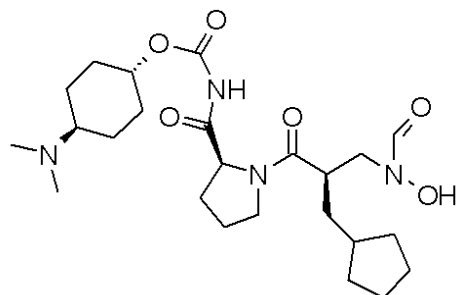
50

【 0 2 0 9 】

実施例 3 3 :

【 0 2 1 0 】

【 化 5 3 】



10

【 0 2 1 1 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [トランス - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド

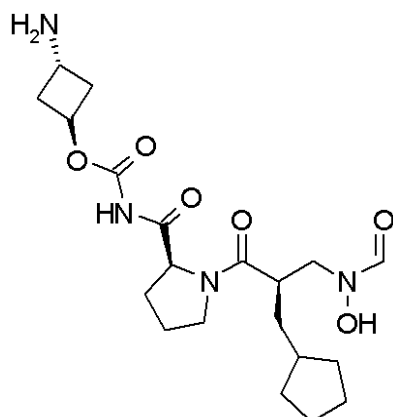
LC - MS m / z 481 (MH +)

【 0 2 1 2 】

実施例 3 4 :

【 0 2 1 3 】

【 化 5 4 】



20

30

【 0 2 1 4 】

N - { [(トランス - 3 - アミノシクロブチル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 425 (MH +)

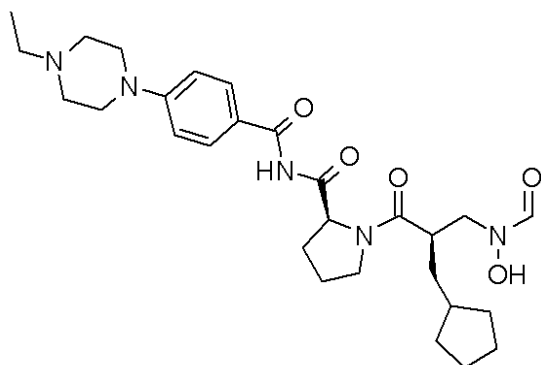
【 0 2 1 5 】

実施例 3 5 :

【 0 2 1 6 】

40

【化 5 5】



10

【 0 2 1 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド

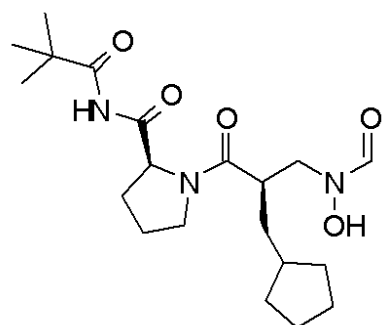
LC - MS m / z 528 (MH +)

【 0 2 1 8】

実施例 3 6 :

【 0 2 1 9】

【化 5 6】



20

【 0 2 2 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - L - プロリンアミド

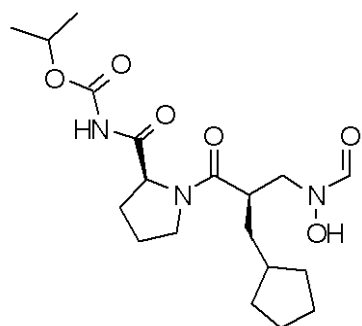
LC - MS m / z 396 (MH +)

【 0 2 2 1】

実施例 3 7 :

【 0 2 2 2】

【化 5 7】



40

【 0 2 2 3】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - メチルエチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

50

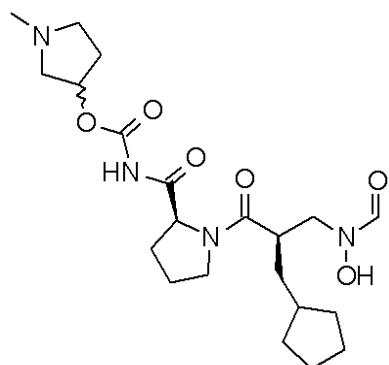
LC - MS m / z 398 (MH+)

【0224】

実施例38：

【0225】

【化58】



10

【0226】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1 - メチル - 3 - ピロリジニル)オキシ]カルボニル} - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物)

LC - MS m / z 439 (MH+)

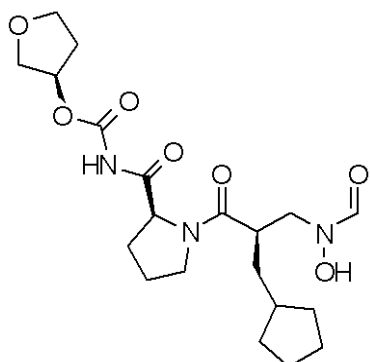
20

【0227】

実施例39：

【0228】

【化59】



30

【0229】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(3R) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ]カルボニル} - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 426 (MH+)

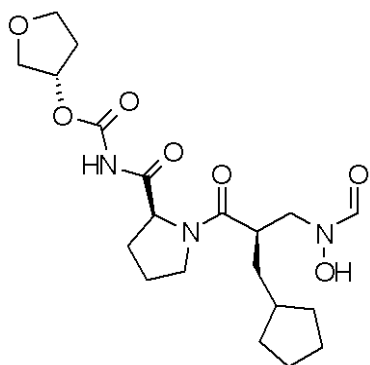
【0230】

実施例40：

【0231】

40

【化 6 0】



10

【 0 2 3 2】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

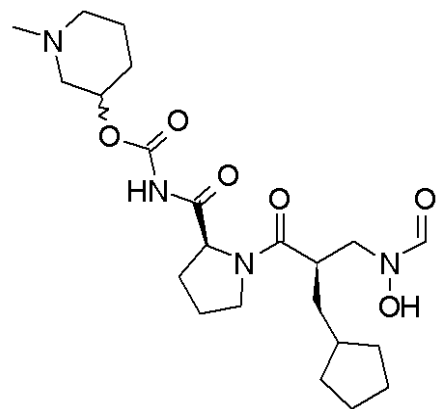
LC - MS m / z 426 (MH +)

【 0 2 3 3】

実施例 4 1 :

【 0 2 3 4】

【化 6 1】



20

30

【 0 2 3 5】

[1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] カルバミン酸 1 - メチル - 3 - ピペリジニル (ジアステレオマーの混合物)

LC - MS m / z 453 (MH +)

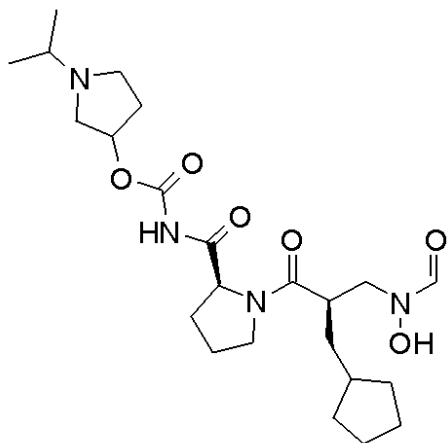
【 0 2 3 6】

実施例 4 2 :

【 0 2 3 7】

40

【化 6 2】



10

【 0 2 3 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [1 - (1 - メチルエチル) - 3 - ピロリジニル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物)

LC - MS m / z 467 (MH +)

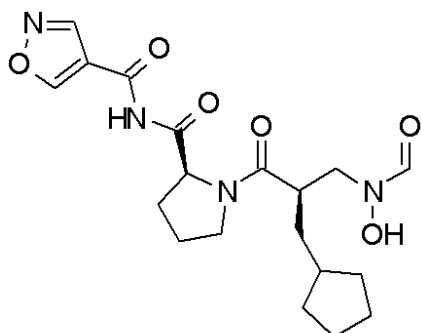
【 0 2 3 9】

20

実施例 4 3 :

【 0 2 4 0】

【化 6 3】



30

【 0 2 4 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (4 - イソオキサゾリルカルボニル) - L - プロリンアミド

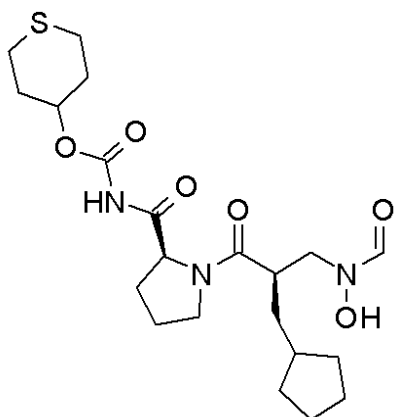
LC - MS m / z 407 (MH +)

【 0 2 4 2】

実施例 4 4 :

【 0 2 4 3】

【化 6 4】



10

【 0 2 4 4】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 456 (MH+)

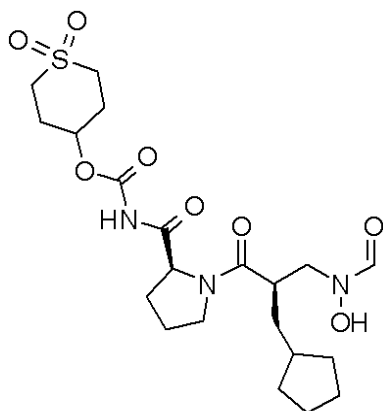
【 0 2 4 5】

実施例 4 5 :

20

【 0 2 4 6】

【化 6 5】



30

【 0 2 4 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 488 (MH+)

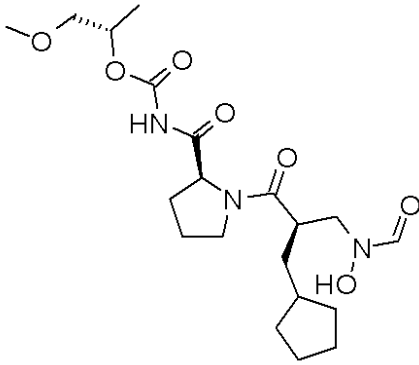
【 0 2 4 8】

実施例 4 6 :

40

【 0 2 4 9】

【化 6 6】



10

【 0 2 5 0】

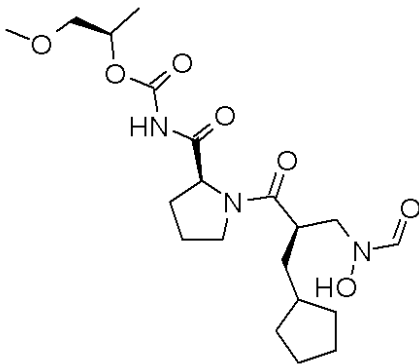
1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(1 S) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 428 (MH +)

【 0 2 5 1】

実施例 47 :

【 0 2 5 2】

【化 6 7】



20

30

【 0 2 5 3】

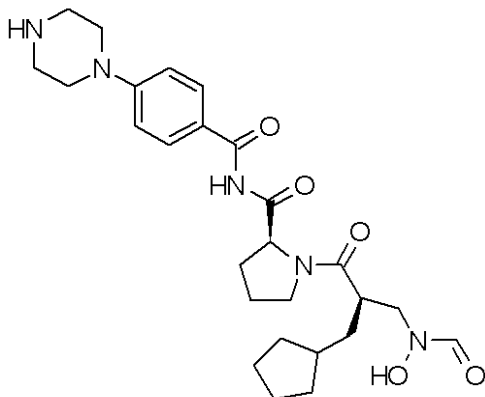
1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(1 R) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 428 (MH +)

【 0 2 5 4】

実施例 48 :

【 0 2 5 5】

【化 6 8】



40

50

【 0 2 5 6 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [4 - (1 - ピペラジニル) フェニル] カルボニル } - L - プロリンアミド

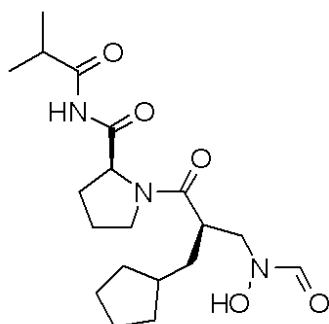
LC - MS m / z 500 (MH +)

【 0 2 5 7 】

実施例 49 :

【 0 2 5 8 】

【 化 6 9 】



10

【 0 2 5 9 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (2 - メチルプロパノイル) - L - プロリンアミド

20

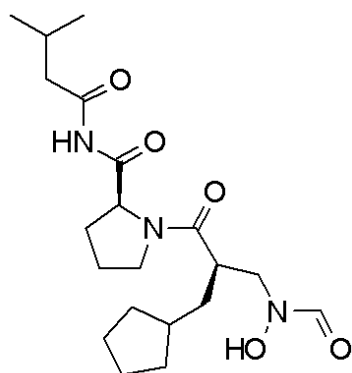
LC - MS m / z 382 (MH +)

【 0 2 6 0 】

実施例 50 :

【 0 2 6 1 】

【 化 7 0 】



30

【 0 2 6 2 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - (3 - メチルブタノイル) - L - プロリンアミド

40

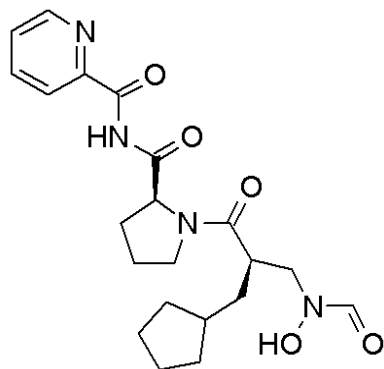
LC - MS m / z 396 (MH +)

【 0 2 6 3 】

実施例 51 :

【 0 2 6 4 】

【化 7 1】



10

【 0 2 6 5】

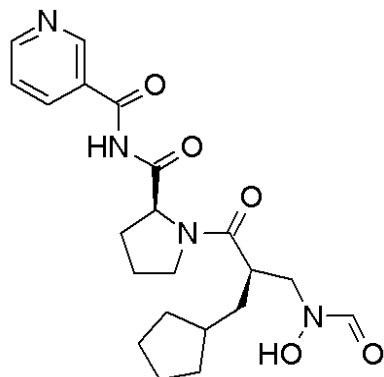
N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 2 - ピリジンカルボキサミド
 LC - MS m/z 417 (MH⁺)

【 0 2 6 6】

実施例 5 2 :

【 0 2 6 7】

【化 7 2】



30

【 0 2 6 8】

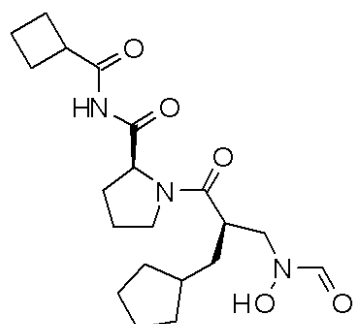
N - [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] - 3 - ピリジンカルボキサミド
 LC - MS m/z 417 (MH⁺)

【 0 2 6 9】

実施例 5 3 :

【 0 2 7 0】

【化 7 3】



40

【 0 2 7 1】

N - (シクロブチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホ

50

ルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-L-プロリンアミド

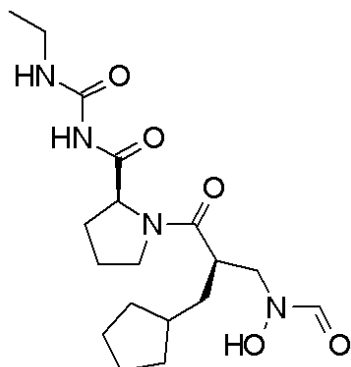
LC-MS m/z 394 (MH⁺)

【0272】

実施例54:

【0273】

【化74】



10

【0274】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-[(エチルアミノ)カルボニル]-L-プロリンアミド

20

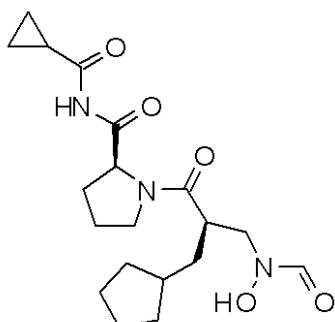
LC-MS m/z 383 (MH⁺)

【0275】

実施例55:

【0276】

【化75】



30

【0277】

1-((2R)-3-シクロペンチル-2-{[ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル)-N-(シクロプロピルカルボニル)-L-プロリンアミド

LC-MS m/z 380 (MH⁺)

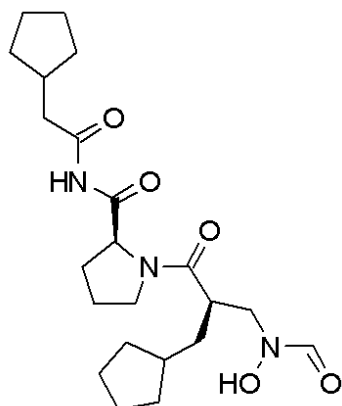
【0278】

実施例56:

【0279】

40

【化 7 6】



10

【 0 2 8 0】

N - (シクロペンチルアセチル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホ
ルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 422 (MH+)

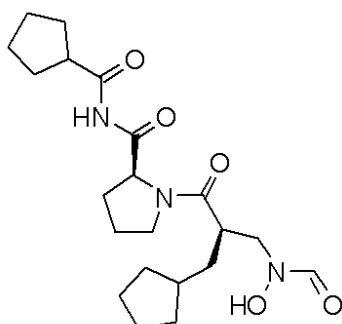
【 0 2 8 1】

実施例 5 7 :

【 0 2 8 2】

20

【化 7 7】



30

【 0 2 8 3】

N - (シクロペンチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホ
ルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

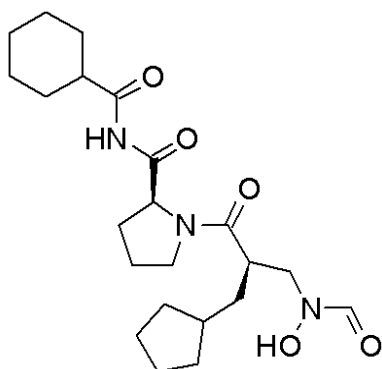
LC - MS m / z 408 (MH+)

【 0 2 8 4】

実施例 5 8 :

【 0 2 8 5】

【化 7 8】



40

【 0 2 8 6】

50

N - (シクロヘキシルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル} プロパノイル) - L - プロリンアミド

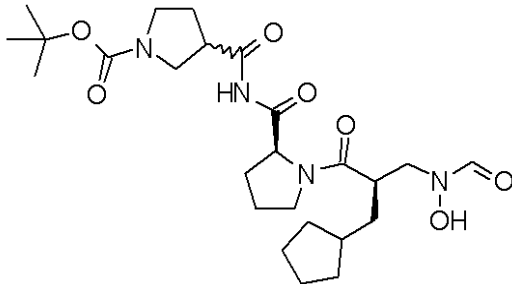
LC - MS m/z 422 (MH⁺)

【0287】

実施例 59 :

【0288】

【化79】



10

【0289】

3 - ({ [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル} プロパノイル) - L - プロリン] アミノ } カルボニル) - 1 - ピロリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (ジアステレオマーの混合物)

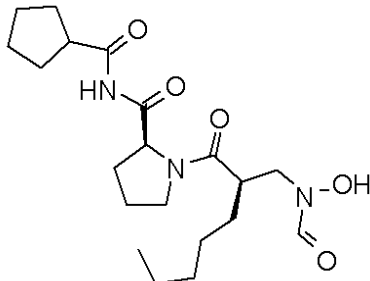
LC - MS m/z 409 (MH - C₄H₉OC(O) +)

20

実施例 60 :

【0290】

【化80】



30

【0291】

N - (シクロペンチルカルボニル) - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル} ヘプタノイル) - L - プロリンアミド

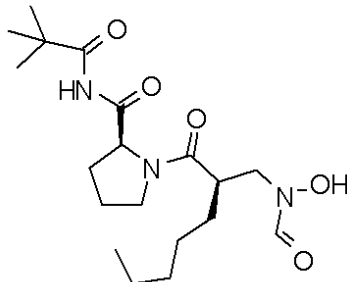
LC - MS m/z 396 (MH⁺)

【0292】

実施例 61 :

【0293】

【化81】



40

【0294】

N - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル} ヘプタノイル) - L - プロリンアミド

50

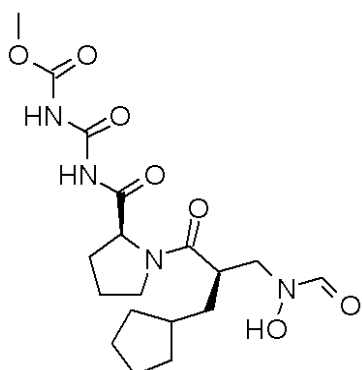
LC - MS m / z 384 (MH+)

【0295】

実施例62:

【0296】

【化82】



10

【0297】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}カルボニル) - L - プロリンアミド

20

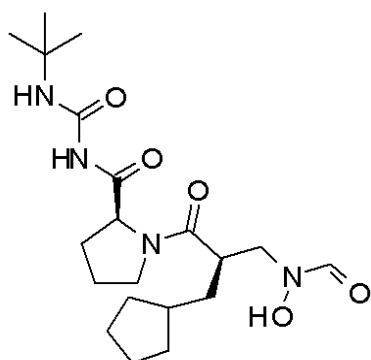
LC - MS m / z 413 (MH+)

【0298】

実施例63:

【0299】

【化83】



30

【0300】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - N - { [(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル} - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 411 (MH+)

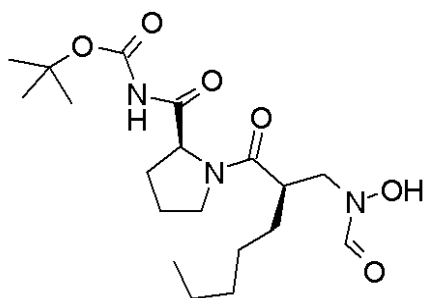
40

【0301】

実施例64:

【0302】

【化 8 4】



【 0 3 0 3】

10

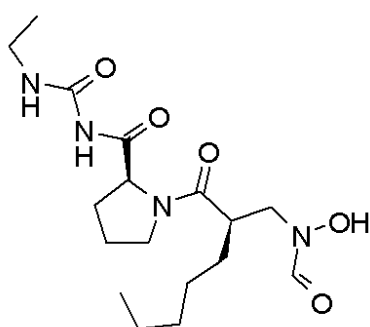
N - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 400 (MH +)

【 0 3 0 4】

実施例 6 5 :

【 0 3 0 5】

【化 8 5】



20

【 0 3 0 6】

N - [(エチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } ヘプタノイル) - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 371 (MH +)

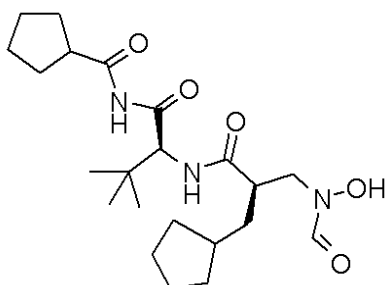
30

【 0 3 0 7】

実施例 6 6 :

【 0 3 0 8】

【化 8 6】



40

【 0 3 0 9】

N¹ - (シクロペンチルカルボニル) - N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 - メチル - L - バリンアミド
 LC - MS m / z 424 (MH +)

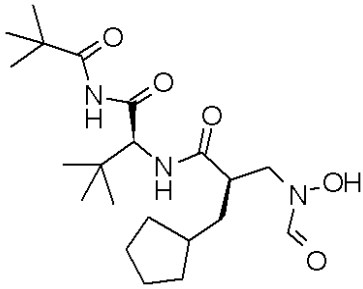
【 0 3 1 0】

実施例 6 7 :

【 0 3 1 1】

50

【化 8 7】



【 0 3 1 2】

10

N^2 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N^1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 3 - メチル - L - バリンアミド

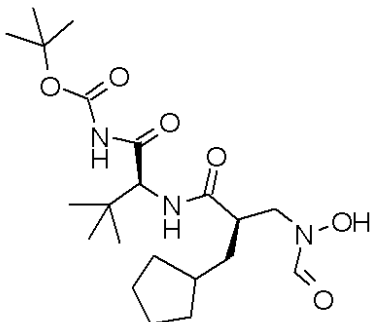
LC - MS m/z 412 (MH+)

【 0 3 1 3】

実施例 68 :

【 0 3 1 4】

【化 8 8】



20

【 0 3 1 5】

N^2 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N^1 - { [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } - 3 - メチル - L - バリンアミド

30

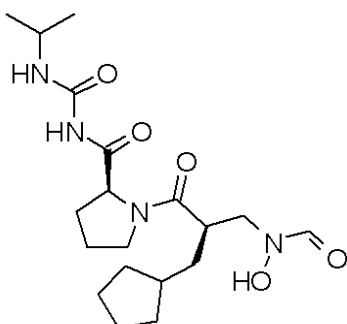
LC - MS m/z 428 (MH+)

【 0 3 1 6】

実施例 69 :

【 0 3 1 7】

【化 8 9】



40

【 0 3 1 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - メチルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 397 (MH+)

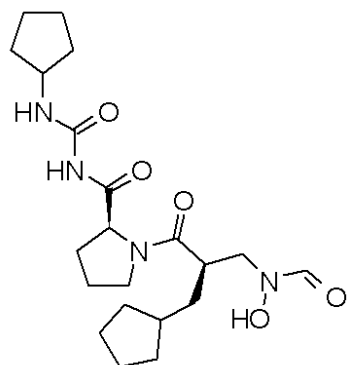
50

【 0 3 1 9 】

実施例 7 0 :

【 0 3 2 0 】

【 化 9 0 】



10

【 0 3 2 1 】

N - [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 423 (MH +)

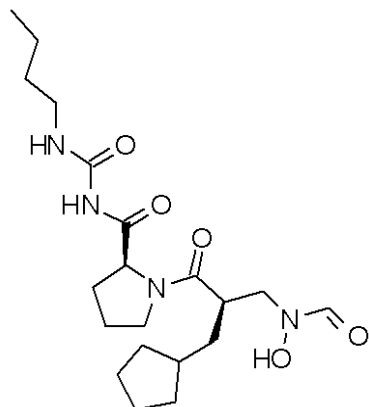
【 0 3 2 2 】

20

実施例 7 1 :

【 0 3 2 3 】

【 化 9 1 】



30

【 0 3 2 4 】

N - [(ブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 411 (MH +)

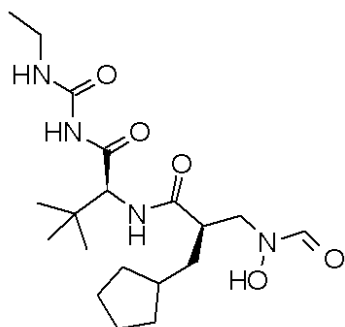
【 0 3 2 5 】

40

実施例 7 2 :

【 0 3 2 6 】

【化 9 2】



10

【 0 3 2 7 】

N^2 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N^1 - [(エチルアミノ) カルボニル] - 3 - メチル - L - パリンアミド

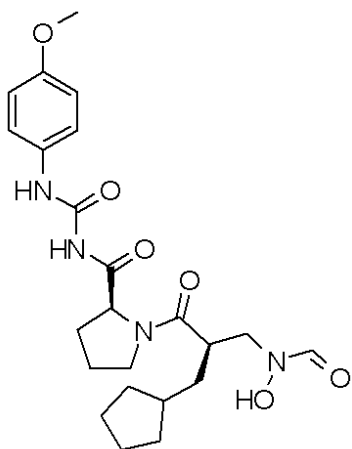
LC - MS m/z 399 (MH+)

【 0 3 2 8 】

実施例 7 3 :

【 0 3 2 9 】

【化 9 3】



20

【 0 3 3 0 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [4 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 461 (MH+)

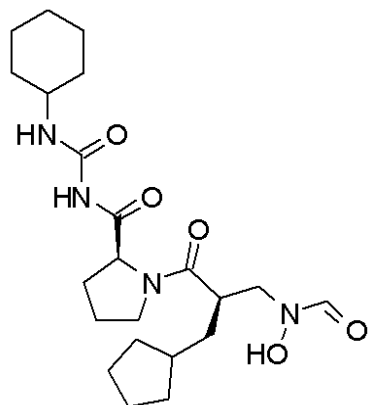
【 0 3 3 1 】

実施例 7 4 :

【 0 3 3 2 】

40

【化 9 4】



10

【 0 3 3 3】

N - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 437 (MH +)

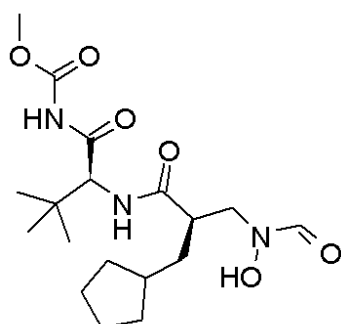
【 0 3 3 4】

実施例 7 5 :

20

【 0 3 3 5】

【化 9 5】



30

【 0 3 3 6】

N² - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 - メチル - N¹ - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - パリンアミド

LC - MS m / z 386 (MH +)

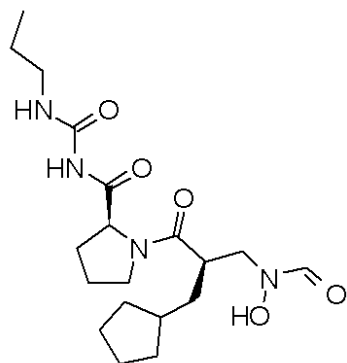
【 0 3 3 7】

実施例 7 6 :

【 0 3 3 8】

【化 9 6】

40



50

【 0 3 3 9 】

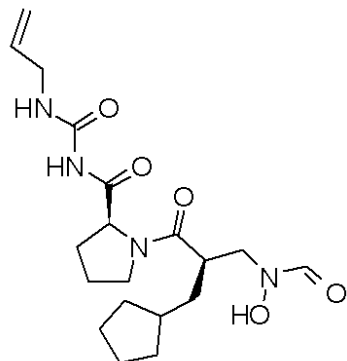
1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(プロピルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 397 (MH +)

【 0 3 4 0 】

実施例 77 :

【 0 3 4 1 】

【 化 9 7 】



10

【 0 3 4 2 】

- ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 - プロペン - 1 - イルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

20

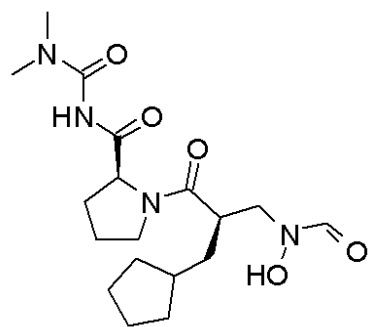
LC - MS m / z 395 (MH +)

【 0 3 4 3 】

実施例 78 :

【 0 3 4 4 】

【 化 9 8 】



30

【 0 3 4 5 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 383 (MH +)

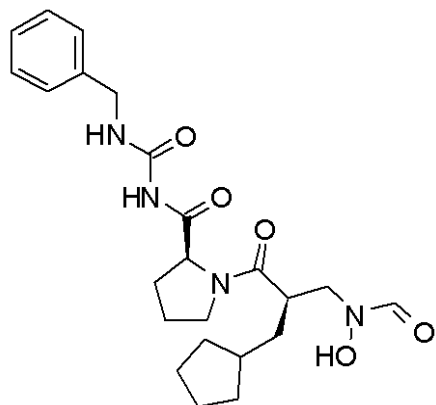
40

【 0 3 4 6 】

実施例 79 :

【 0 3 4 7 】

【化 9 9】



10

【 0 3 4 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(フェニルメチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリン アミド

LC - MS m / z 445 (MH +)

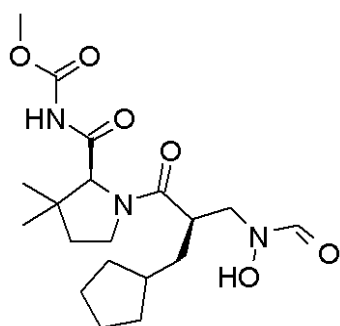
【 0 3 4 9】

実施例 80 :

20

【 0 3 5 0】

【化 1 0 0】



30

【 0 3 5 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [(メチルオキシ) カルボニル] - L - プロリン アミド

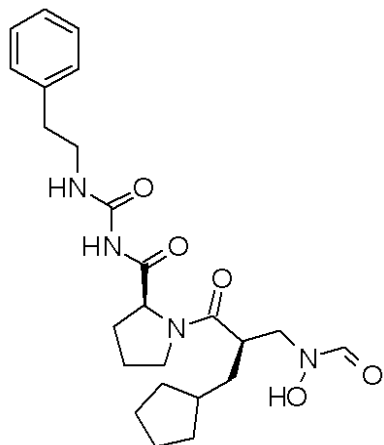
LC - MS m / z 398 (MH +)

【 0 3 5 2】

実施例 81 :

【 0 3 5 3】

【化 1 0 1】



10

【 0 3 5 4】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 459 (MH +)

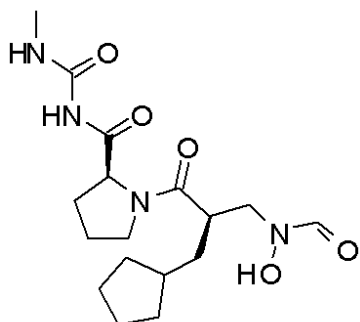
【 0 3 5 5】

20

実施例 8 2 :

【 0 3 5 6】

【化 1 0 2】



30

【 0 3 5 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(メチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

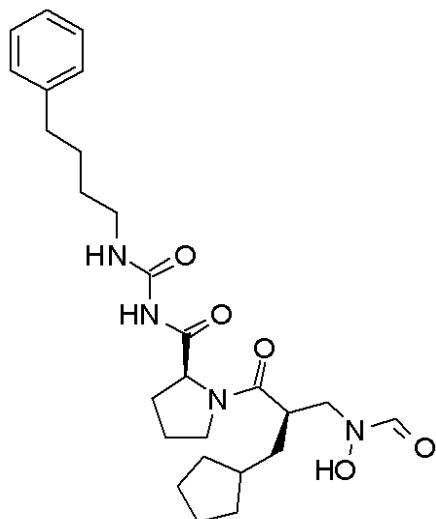
LC - MS m / z 369 (MH +)

【 0 3 5 8】

実施例 8 3 :

【 0 3 5 9】

【化 1 0 3】



10

【 0 3 6 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(4 - フェニルブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

20

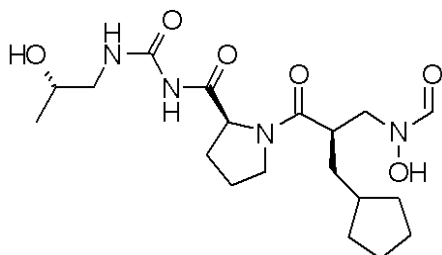
LC - MS m/z 488 (MH⁺)

【 0 3 6 1】

実施例 8 4 :

【 0 3 6 2】

【化 1 0 4】



30

【 0 3 6 3】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

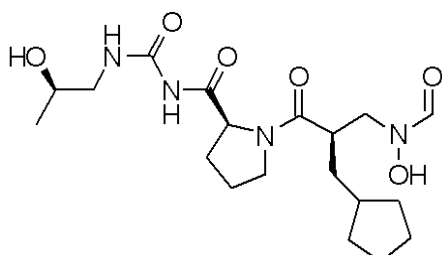
LC - MS m/z 413 (MH⁺)

【 0 3 6 4】

実施例 8 5 :

【 0 3 6 5】

【化 1 0 5】



50

【 0 3 6 6 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

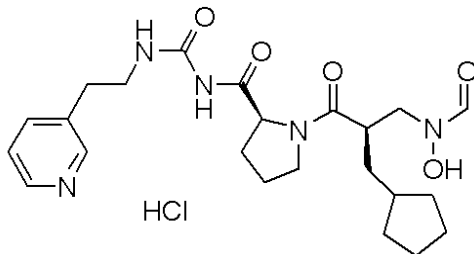
LC - MS m / z 413 (MH +)

【 0 3 6 7 】

実施例 8 6 :

【 0 3 6 8 】

【 化 1 0 6 】



10

【 0 3 6 9 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド塩酸塩

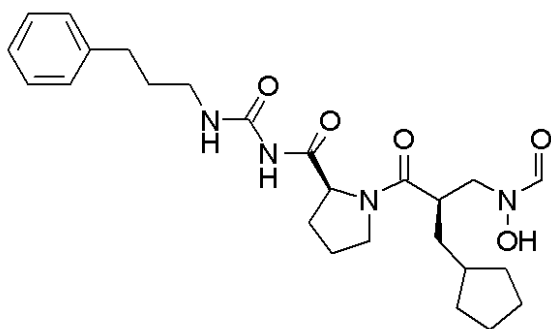
LC - MS m / z 460 (MH +)

【 0 3 7 0 】

実施例 8 7 :

【 0 3 7 1 】

【 化 1 0 7 】



30

【 0 3 7 2 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 - フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 474 (MH +)

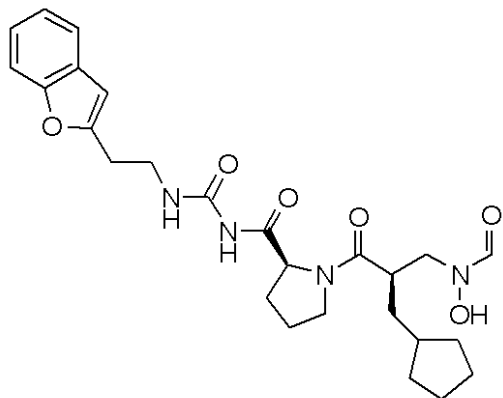
【 0 3 7 3 】

実施例 8 8 :

【 0 3 7 4 】

40

【化 1 0 8】



10

【 0 3 7 5】

N - ({ [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 -
 ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プ
 ロパノイル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 499 (MH +)

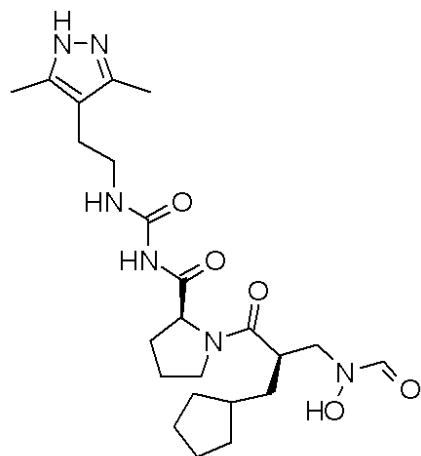
【 0 3 7 6】

実施例 89 :

【 0 3 7 7】

20

【化 1 0 9】



30

【 0 3 7 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ
 ル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 477 (MH +)

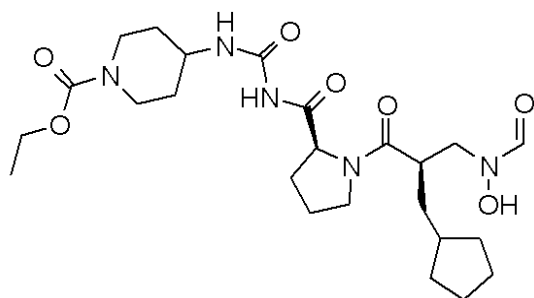
【 0 3 7 9】

40

実施例 90 :

【 0 3 8 0】

【化 1 1 0】



【 0 3 8 1】

10

4 - [({ [1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 - ピペリジンカルボン酸エチル

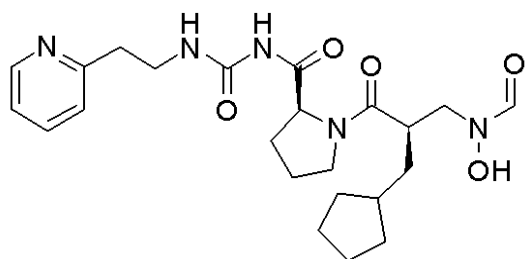
LC - MS m / z 510 (MH +)

【 0 3 8 2】

実施例 9 1 :

【 0 3 8 3】

【化 1 1 1】



20

【 0 3 8 4】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

30

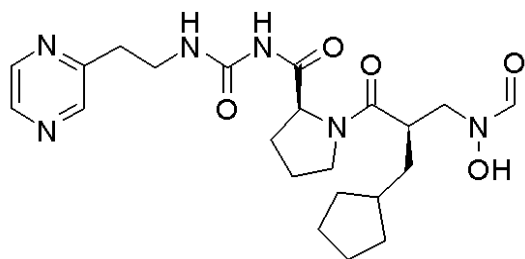
LC - MS m / z 460 (MH +)

【 0 3 8 5】

実施例 9 2 :

【 0 3 8 6】

【化 1 1 2】



40

【 0 3 8 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (2 - ピラジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 461 (MH +)

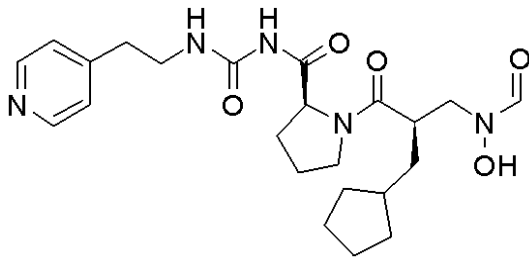
【 0 3 8 8】

実施例 9 3 :

50

【 0 3 8 9 】

【 化 1 1 3 】



10

【 0 3 9 0 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (4 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

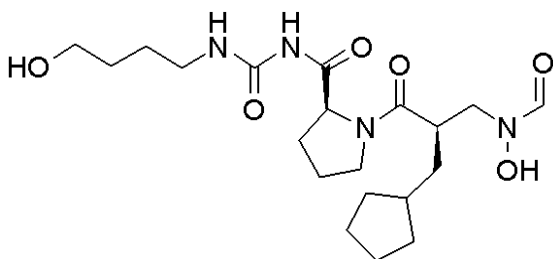
LC - MS m / z 460 (MH +)

【 0 3 9 1 】

実施例 9 4 :

【 0 3 9 2 】

【 化 1 1 4 】



20

【 0 3 9 3 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

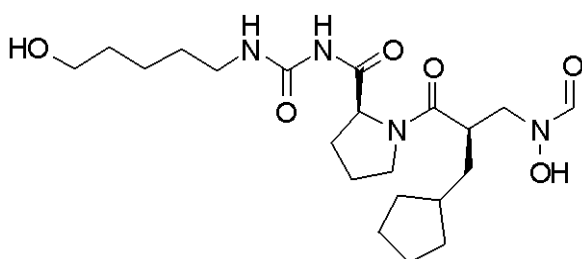
LC - MS m / z 427 (MH +)

【 0 3 9 4 】

実施例 9 5 :

【 0 3 9 5 】

【 化 1 1 5 】



40

【 0 3 9 6 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(5 - ヒドロキシペンチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 441 (MH +)

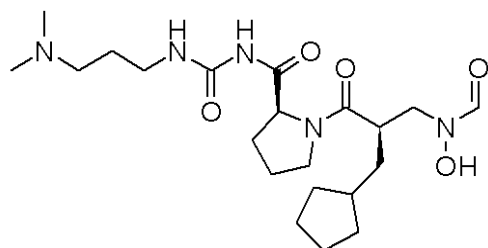
【 0 3 9 7 】

50

実施例 96 :

【0398】

【化116】



10

【0399】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

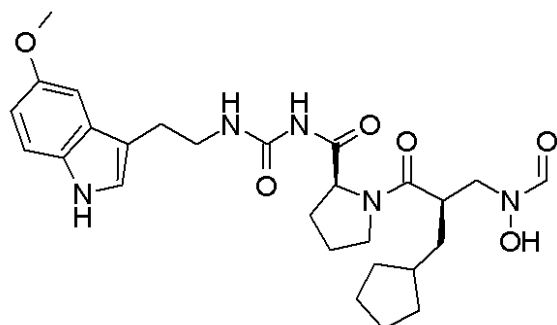
LC - MS m / z 440 (MH +)

【0400】

実施例 97 :

【0401】

【化117】



20

【0402】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 2 - [5 - (メチルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] エチル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 528 (MH +)

【0403】

実施例 98 :

【0404】

30

O=C1CCCCN1CCNC(=O)NC(=O)[C@H]2CCCCN2C(=O)[C@H](O)CN=C=O

【 0 4 0 5 】

【 0 4 0 6 】

实施例 99 :

【化 1 1 9】

CC1(C)N(C)C(=O)NCC(=O)N[C@@H]2C[C@H](C(=O)N3CCCC3)[C@H](C[C@H]4CCCC4)C[C@H](O)CN=C=O

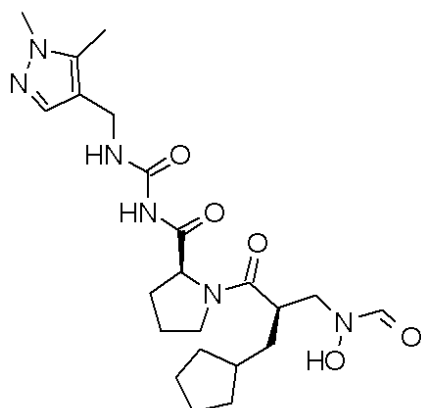
【 0 4 0 8 】

【 0 4 0 9 】

实施例 100 :

【 0 4 1 0 】

【化 1 2 0】



10

【 0 4 1 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 463 (MH +)

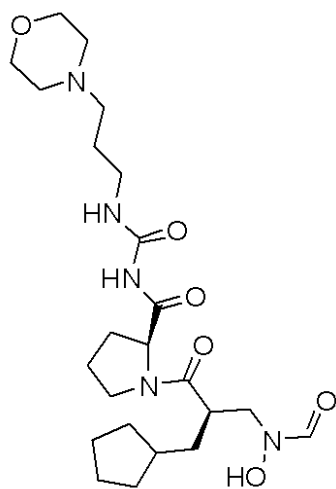
【 0 4 1 2】

実施例 1 0 1 :

20

【 0 4 1 3】

【化 1 2 1】



30

【 0 4 1 4】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 482 (MH +)

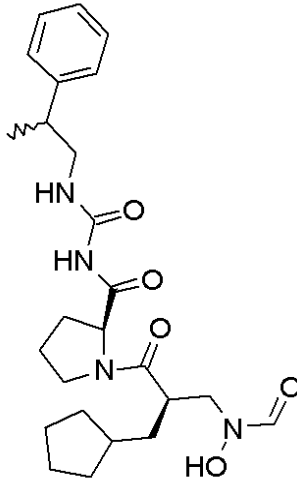
40

【 0 4 1 5】

実施例 1 0 2 :

【 0 4 1 6】

【化 1 2 2】



10

【 0 4 1 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フェニルプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物)

LC - MS m / z 473 (MH +)

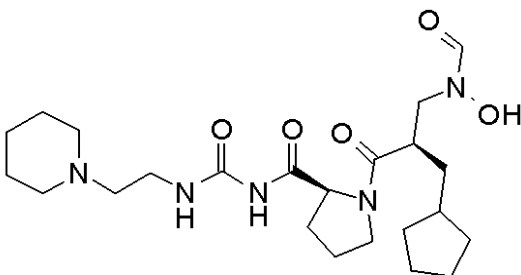
20

【 0 4 1 8】

実施例 1 0 3 :

【 0 4 1 9】

【化 1 2 3】



30

HCO₂H

【 0 4 2 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 - ピペリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド・ギ酸塩

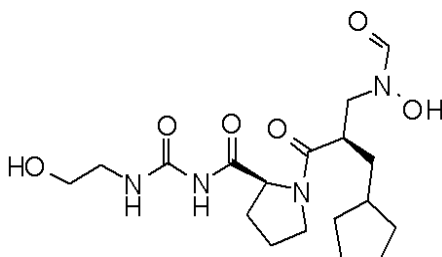
LC - MS m / z 466 (MH +)

【 0 4 2 1】

実施例 1 0 4 :

【 0 4 2 2】

【化 1 2 4】



50

【 0 4 2 3 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

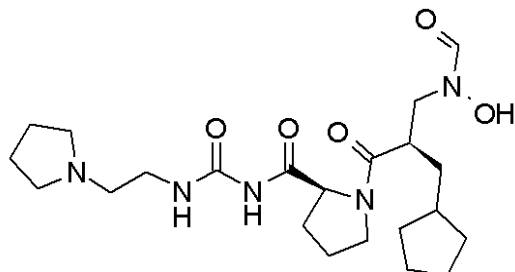
LC - MS m / z 399 (MH +)

【 0 4 2 4 】

実施例 105 :

【 0 4 2 5 】

【 化 1 2 5 】



HCO₂H

【 0 4 2 6 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド・ギ酸塩

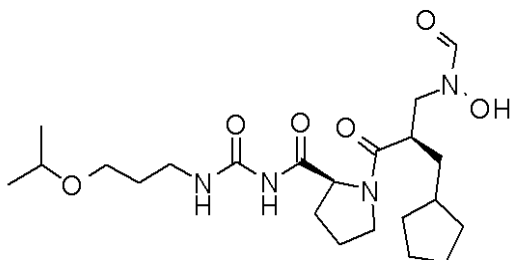
LC - MS m / z 452 (MH +)

【 0 4 2 7 】

実施例 106 :

【 0 4 2 8 】

【 化 1 2 6 】



【 0 4 2 9 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] プロピル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 455 (MH +)

【 0 4 3 0 】

実施例 107 :

【 0 4 3 1 】

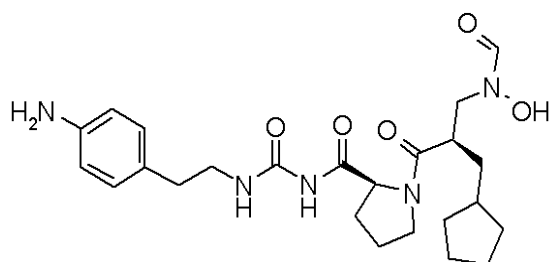
10

20

30

40

【化 1 2 7】



【 0 4 3 2】

10

N - ({ [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

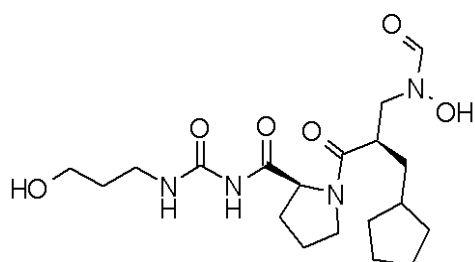
LC - MS m / z 474 (MH +)

【 0 4 3 3】

実施例 108 :

【 0 4 3 4】

【化 1 2 8】



20

【 0 4 3 5】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

30

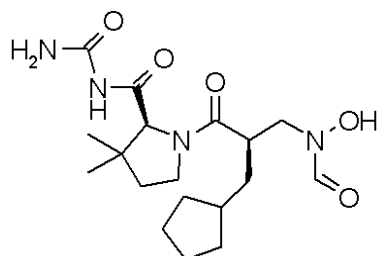
LC - MS m / z 413 (MH +)

【 0 4 3 6】

実施例 109 :

【 0 4 3 7】

【化 1 2 9】



40

【 0 4 3 8】

N - (アミノカルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 383 (MH +)

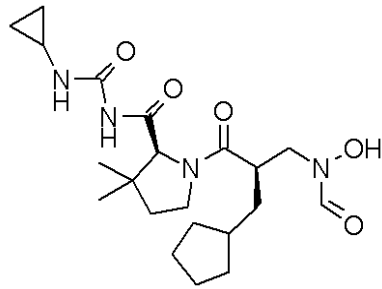
【 0 4 3 9】

実施例 110 :

50

【 0 4 4 0 】

【 化 1 3 0 】



10

【 0 4 4 1 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド

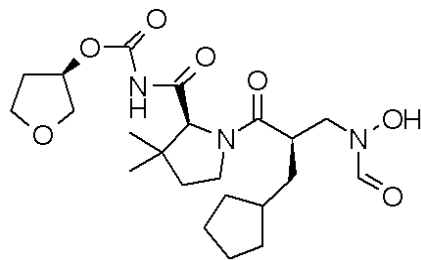
LC - MS m / z 423 (MH +)

【 0 4 4 2 】

実施例 1 1 1 :

【 0 4 4 3 】

【 化 1 3 1 】



20

【 0 4 4 4 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - { [(3 R) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 454 (MH +)

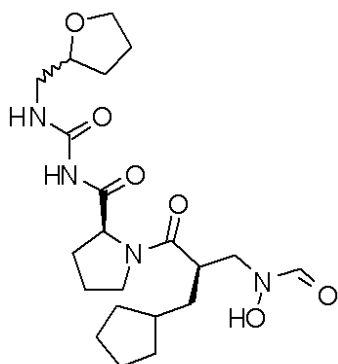
30

【 0 4 4 5 】

実施例 1 1 2 :

【 0 4 4 6 】

【 化 1 3 2 】



40

【 0 4 4 7 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (ジアステレオマーの混合物)

50

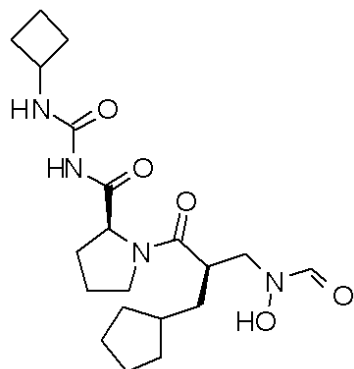
LC - MS m/z 439 (MH⁺)

【0448】

実施例113:

【0449】

【化133】



10

【0450】

N - [(シクロブチルアミノ) カルボニル] - 1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド
LC - MS m/z 409 (MH⁺)

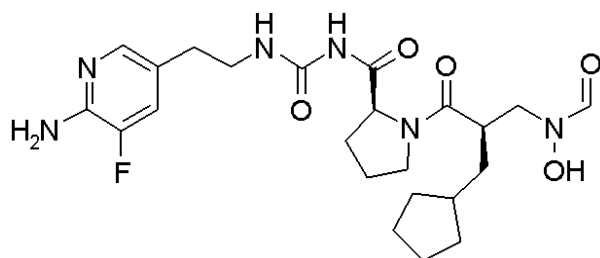
20

【0451】

実施例114:

【0452】

【化134】



30

【0453】

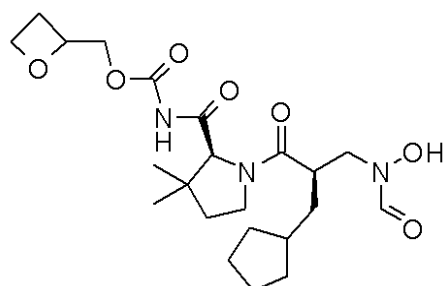
N - ({ [2 - (6 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) エチル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド
LC - MS m/z 493 (MH⁺)

【0454】

実施例115:

【0455】

【化135】



40

【0456】

50

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - { [(2 - オキセタニルメチル) オキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

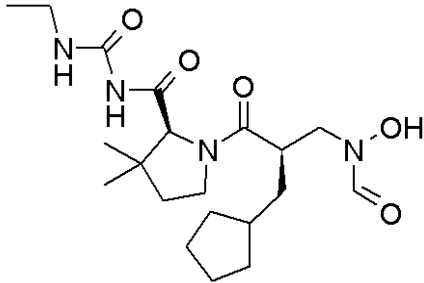
LC - MS m / z 454 (MH +)

【 0 4 5 7 】

実施例 1 1 6 :

【 0 4 5 8 】

【 化 1 3 6 】



10

【 0 4 5 9 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(エチルアミノ) カルボニル] - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド

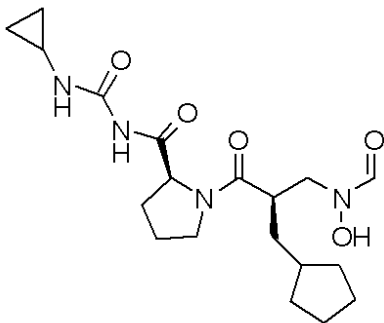
LC - MS m / z 411 (MH +)

【 0 4 6 0 】

実施例 1 1 7 :

【 0 4 6 1 】

【 化 1 3 7 】



30

【 0 4 6 2 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 395 (MH +)

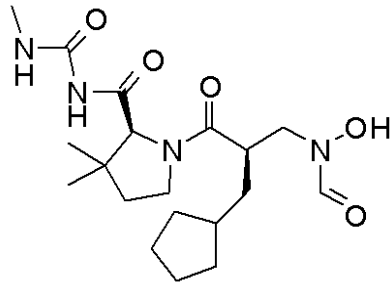
【 0 4 6 3 】

実施例 1 1 8 :

【 0 4 6 4 】

40

【化 1 3 8】



【 0 4 6 5】

10

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [(メチルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

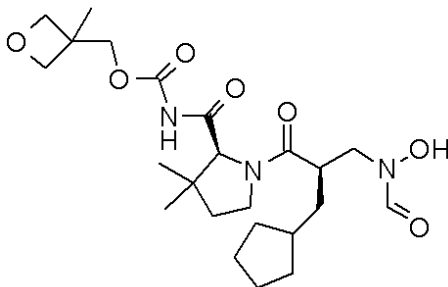
LC - MS m / z 397 (MH +)

【 0 4 6 6】

実施例 1 1 9 :

【 0 4 6 7】

【化 1 3 9】



20

【 0 4 6 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - ({ [(3 - メチル - 3 - オキセタニル) メチル] オキシ } カルボニル) - L - プロリンアミド

30

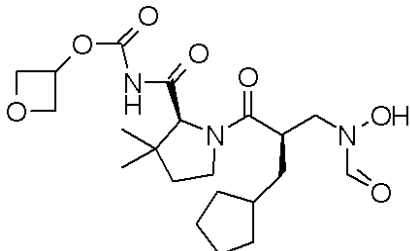
LC - MS m / z 468 (MH +)

【 0 4 6 9】

実施例 1 2 0 :

【 0 4 7 0】

【化 1 4 0】



40

【 0 4 7 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - [(3 - オキセタニルオキシ) カルボニル] - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 440 (MH +)

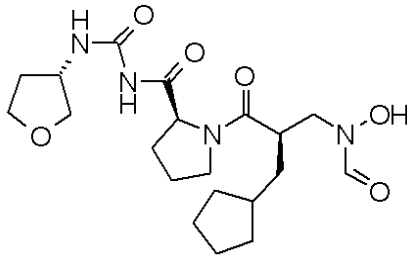
【 0 4 7 2】

実施例 1 2 1 :

50

【 0 4 7 3 】

【 化 1 4 1 】



10

【 0 4 7 4 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニルアミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

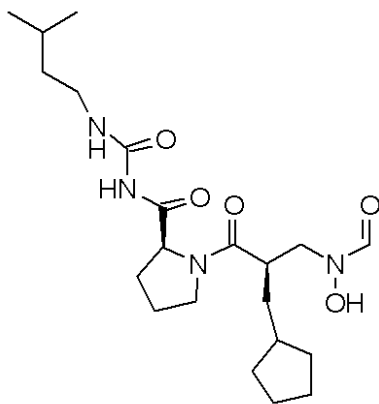
LC - MS m / z 425 (MH +)

【 0 4 7 5 】

実施例 1 2 2 :

【 0 4 7 6 】

【 化 1 4 2 】



20

【 0 4 7 7 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(3 - メチルブチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

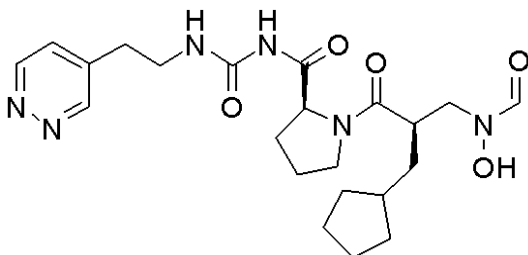
LC - MS m / z 425 (MH +)

【 0 4 7 8 】

実施例 1 2 3 :

【 0 4 7 9 】

【 化 1 4 3 】



40

【 0 4 8 0 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (4 - ピリダジニル) エチル] アミノ } カルボニル

50

) - L - プロリンアミド

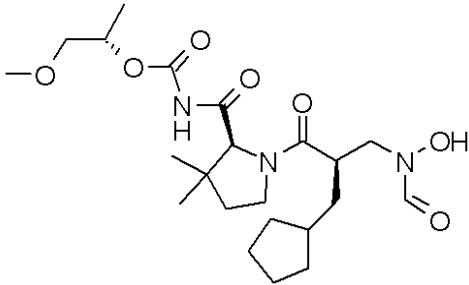
LC - MS m/z 461 (MH⁺)

【0481】

実施例124:

【0482】

【化144】



10

【0483】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - 3, 3 - ジメチル - N - ({ [(1S) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 456 (MH⁺)

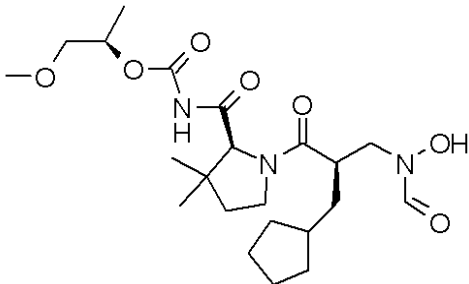
【0484】

20

実施例125:

【0485】

【化145】



30

【0486】

1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル(ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - 3, 3 - ジメチル - N - ({ [(1R) - 1 - メチル - 2 - (メチルオキシ)エチル]オキシ}カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m/z 456 (MH⁺)

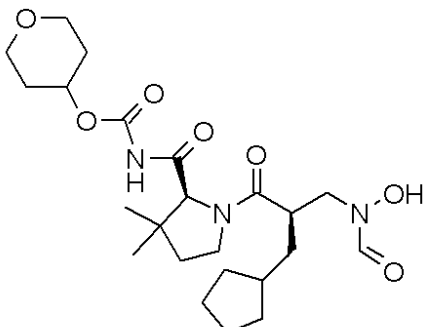
【0487】

実施例126:

【0488】

【化146】

40



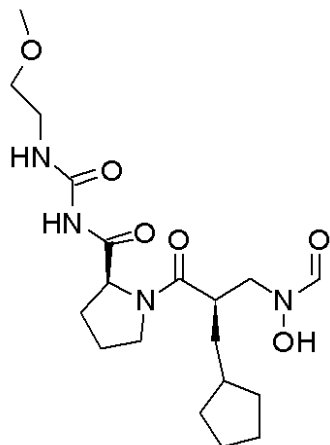
【0489】

50

L C - M S m / z 4 6 8 (M H +)

实施例 1 2 7 :

【化 1 4 7】

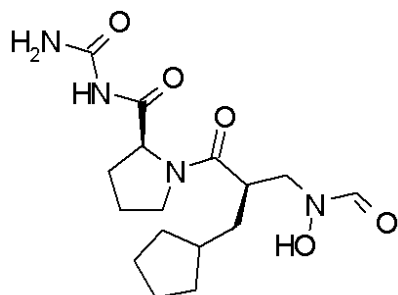


20

L C - M S m / z 4 1 3 (M H +)

实施例 1 2 8 :

【化 1 4 8】



30

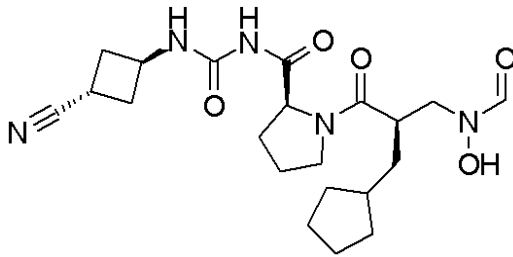
40

LC - MS m / z 355 (MH+)

实施例 1 2 9 :

【 0 4 9 7 】

【化 1 4 9】



【 0 4 9 8】

10

N - { [(トランス - 3 - シアノシクロブチル) アミノ] カルボニル } - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

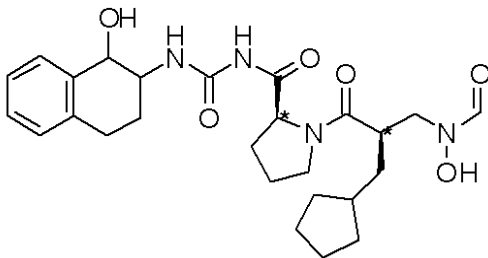
LC - MS m / z 434 (MH +)

【 0 4 9 9】

実施例 130 :

【 0 5 0 0】

【化 1 5 0】



20

【 0 5 0 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(1 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフタレニル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド (の混合物トランス - ジアステレオマー)

30

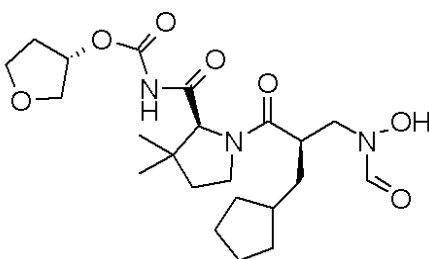
LC - MS m / z 501 (MH +)

【 0 5 0 2】

実施例 131 :

【 0 5 0 3】

【化 1 5 1】



40

【 0 5 0 4】

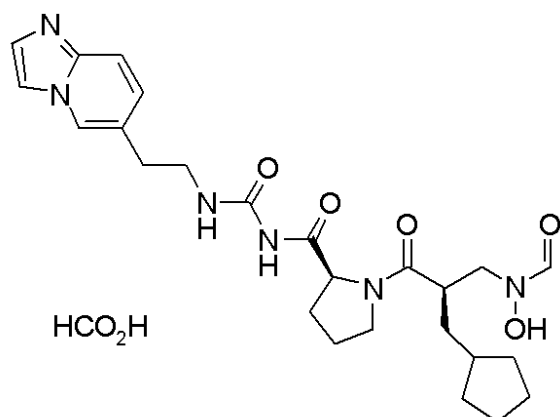
1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - N - { [(3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニルオキシ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 454 (MH +)

【 0 5 0 5】

50

【化 1 5 4】



10

【 0 5 1 3 】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イルエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド・ギ酸塩

L C - M S m / z 4 9 9 (M H +)

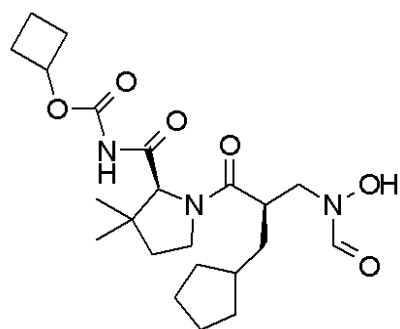
【 0 5 1 4 】

实施例 1 3 5 :

20

【 0 5 1 5 】

【化 1 5 5】



30

【 0 5 1 6 】

N - [(シクロブチルオキシ)カルボニル] - 1 - ((2R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ)アミノ]メチル}プロパノイル) - 3 , 3 - ジメチル - L - プロリンアミド

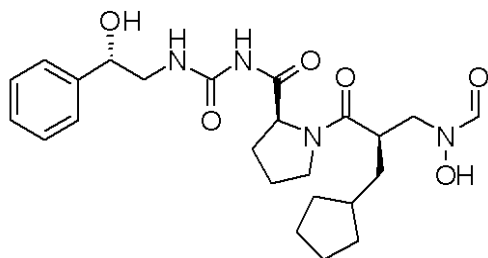
L C - M S m / z 4 3 8 (M H +)

【 0 5 1 7 】

实施例 136：

【 0 5 1 8 】

【化 1 5 6】



40

【 0 5 1 9 】

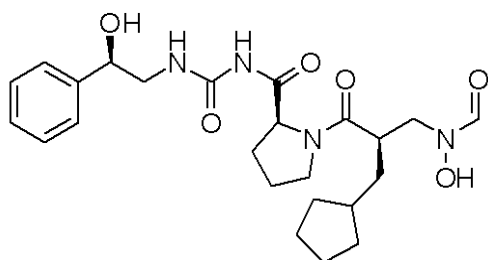
1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチ

50

L C - M S m / z 4 7 5 (M H +)

实施例 137：

【化 1 5 7】



10

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

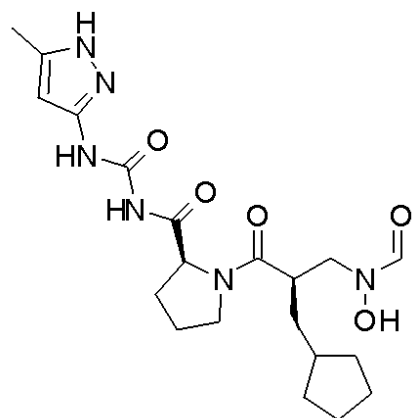
L C - M S m / z 4 7 5 (M H +)

20

实施例 138：

【 0 5 2 4 】

【化 1 5 8】



30

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

L C - M S m / z 4 3 5 (M H +)

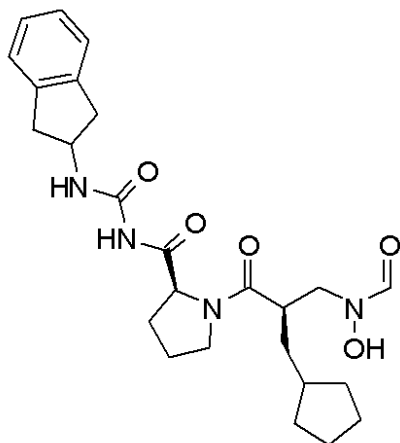
40

【 0 5 2 6 】

实施例 139：

【 0 5 2 7 】

【化 1 5 9】



10

【 0 5 2 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルアミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド

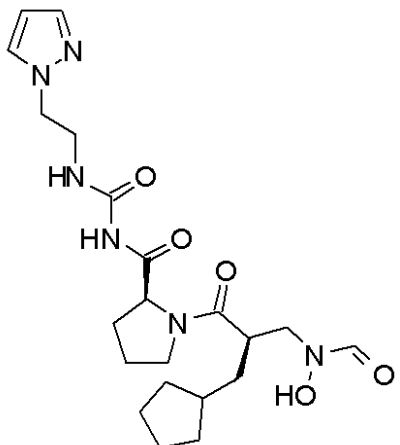
LC - MS m / z 471 (MH +)

【 0 5 2 9】

実施例 140 :

【 0 5 3 0】

【化 1 6 0】



30

【 0 5 3 1】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 449 (MH +)

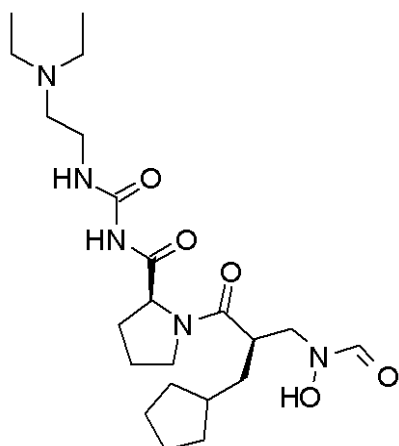
【 0 5 3 2】

実施例 141 :

【 0 5 3 3】

40

【化 1 6 1】



10

【 0 5 3 4】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 454 (MH +)

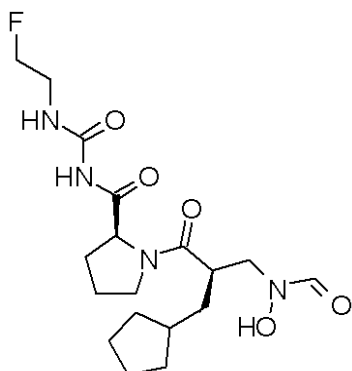
【 0 5 3 5】

20

実施例 1 4 2 :

【 0 5 3 6】

【化 1 6 2】



30

【 0 5 3 7】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - { [(2 - フルオロエチル) アミノ] カルボニル } - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 401 (MH +)

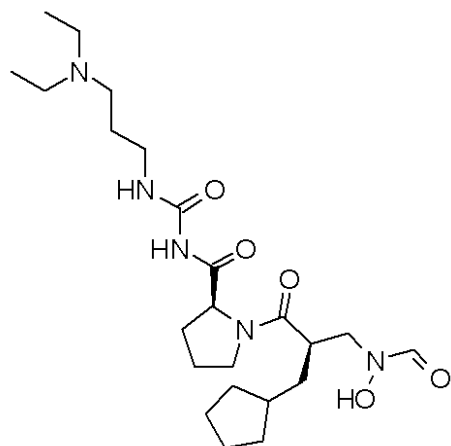
【 0 5 3 8】

実施例 1 4 3 :

40

【 0 5 3 9】

【化 1 6 3】



10

【 0 5 4 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

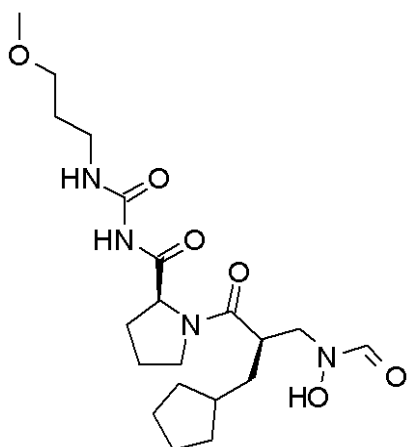
LC - MS m / z 468 (MH +)

【 0 5 4 1】

実施例 1 4 4 :

【 0 5 4 2】

【化 1 6 4】



30

【 0 5 4 3】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - (メチルオキシ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

LC - MS m / z 427 (MH +)

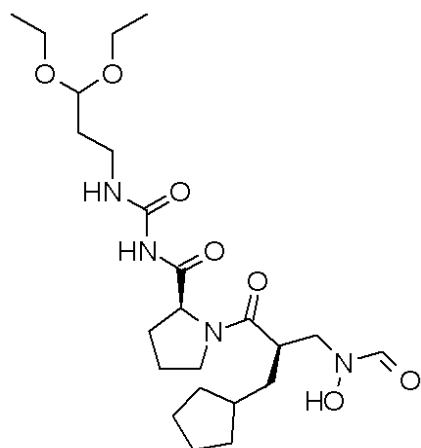
【 0 5 4 4】

実施例 1 4 5 :

【 0 5 4 5】

40

【化 1 6 5】



10

【 0 5 4 6】

N - ({ [3 , 3 - ビス (エチルオキシ) プロピル] アミノ } カルボニル) - 1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - L - プロリンアミド

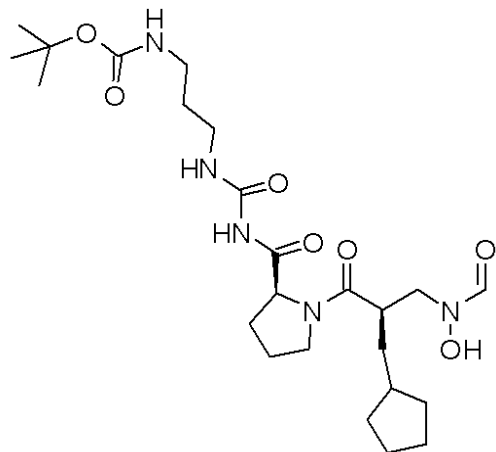
LC - MS m/z 439 (M - C₂H₅O +)

20

実施例 1 4 6 :

【 0 5 4 7】

【化 1 6 6】



30

【 0 5 4 8】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - ({ [3 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] アミノ } カルボニル) - L - プロリンアミド

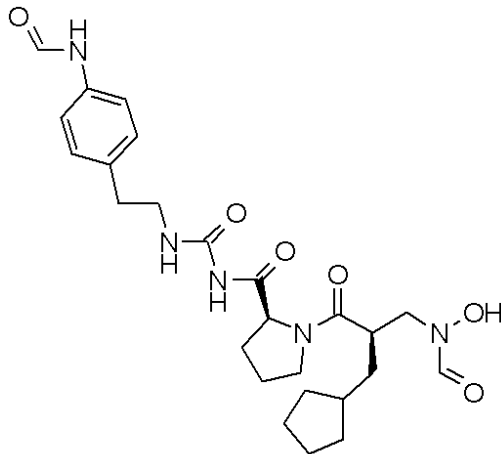
LC - MS m/z 412 (MH - C₄H₉OC (O) +)

40

実施例 1 4 7 :

【 0 5 4 9】

【化 1 6 7】



10

【0 5 5 0】

1 - ((2 R) - 3 - シクロペンチル - 2 - { [ホルミル (ヒドロキシ) アミノ] メチル } プロパノイル) - N - [({ 2 - [4 - (ホルミルアミノ) フェニル] エチル } アミノ) カルボニル] - L - プロリンアミド
 LC - MS m / z 502 (MH +)

【0 5 5 1】

20

組成物、投与および生物学的アッセイ

式 (I) の化合物およびその医薬上許容される塩は、抗生物質について標準的な様式で、例えば、経口、非経口、舌下、皮膚、経皮、直腸内、吸入または頬側投与により投与されてもよい。

【0 5 5 2】

経口投与された場合に活性である式 (I) およびその医薬上許容される塩の組成物は、シロップ、錠剤、カプセル剤、クリームおよびロゼンジとして処方され得る。一般的に、シロップ処方、香料および着色剤と共に、液体担体、例えば、エタノール、ピーナッツオイル、オリーブオイル、グリセリンまたは水中の化合物または塩の懸濁液または溶液から構成され得る。組成物が錠剤形態である場合、固体処方の調製のために慣用的に用いられる任意の医薬担体が用いられてもよい。かかる担体の例は、ステアリン酸マグネシウム、白土、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびスクロースを含む。組成物がカプセル形態である場合、任意の慣用的なカプセル化が適当であり、例えば、ハードゼラチンカプセルシェル中で前記担体を用いる。組成物がソフトゼラチンカプセル形態である場合、例えば、水性ガム、セルロース、ケイ酸塩および油などの、分散液または懸濁液の調製のために慣用的に用いられる任意の医薬担体が考慮されてもよく、ソフトゼラチンカプセルシェル中に組み込まれてもよい。

30

【0 5 5 3】

典型的な非経口用組成物は、非経口的に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、ラッカセイ油またはゴマ油を所望により含有する滅菌水性または非水性担体中の化合物または塩の溶液または懸濁液から構成される。

40

【0 5 5 4】

吸入用の典型的な組成物は、ジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタンなどの慣用的な推進剤を用いて、乾燥粉末またはエアロゾル形態として投与されてもよい、溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態である。

【0 5 5 5】

典型的な坐剤処方、結合剤および/または滑沢剤、例えば、ポリマーグリコール、ゼラチン、カカオ脂または他の低融点植物口油もしくは植物脂またはそれらの合成アナログと共に、この様式で投与された場合に活性である式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

50

【 0 5 5 6 】

典型的な皮膚用および経皮用処方は、慣用的な水性または非水性ビヒクル、例えば、クリーム、軟膏、ローションまたはペーストを含み、薬用プラスター、パッチまたはメンブレンの形態である。

【 0 5 5 7 】

好ましくは、組成物は、患者が単回用量を投与できるように、単位投与形態、例えば、錠剤、カプセル剤、定量エアロゾルである。

【 0 5 5 8 】

経口投与のための各投与単位は、適当には、 $0.1\text{ mg} \sim 500\text{ mg} / \text{Kg}$ 、好ましくは、 $1\text{ mg} \sim 100\text{ mg} / \text{Kg}$ の、遊離酸として算出される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩を含み、非経口投与のための各投与単位は、適当には、 $0.1\text{ mg} \sim 100\text{ mg} / \text{Kg}$ の、遊離酸として算出される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩を含む。鼻腔内投与のための各投与単位は、適当には、1人当たり、 $1 \sim 400\text{ mg}$ 、好ましくは、 $10 \sim 200\text{ mg}$ を含む。局所処方は、適当には、 $0.01 \sim 5.0\%$ の式 (I) の化合物を含む。

【 0 5 5 9 】

経口投与のための1日用量計画は、適当には、 $0.01\text{ mg} / \text{Kg} \sim 40\text{ mg} / \text{Kg}$ の、遊離酸として算出される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩である。非経口投与のための1日用量計画は、適当には、 $0.001\text{ mg} / \text{Kg} \sim 40\text{ mg} / \text{Kg}$ の、遊離酸として算出される式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩である。鼻腔内投与および経口吸入のための1日用量計画は、適当には、1人あたり約 $10 \sim 50\text{ mg}$ である。所望の活性を示すのに十分な活性成分は1日につき1～6回投与されてもよい。

【 0 5 6 0 】

本発明の化合物が本発明に従って投与される場合、許容されない毒性効果は期待されない。

【 0 5 6 1 】

生物学的アッセイ

細菌のPDFアッセイ

以下の試験により、式 (I) の化合物の生物活性を実証する：

LazennecおよびMeinzelにより開発された連続的酵素関連アッセイ (“*Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase*”, *Anal. Biochem.* 1997, 244, pp. 180 - 182) に若干の修正を加えたものを用いて、*S. aureus* (*S. aureus*) またはイー・コリ (*E. coli*) のPDF活性を25 で測定する。反応混合物を、50mM リン酸カリウムバッファー (pH 7.6)、15mM NAD、0.25U ギ酸脱水素酵素を有する50uL 中に加える。基質ペプチド、f - Met - Ala - Serを K_M 濃度で加える。10nM Def1酵素を添加することで反応を開始させ、340nmでの吸光度を20分間モニターする。

【 0 5 6 2 】

結果

実施例1～147の化合物を細菌のPDFに対する活性について試験し、これらの化合物の全てが細菌のPDF阻害剤であることが見出された。これらの化合物は $0.10\text{ }\mu\text{M}$ またはそれ未満の IC_{50} を有した。

【 0 5 6 3 】

抗菌活性アッセイ

米国臨床検査標準委員会 (the National Committee for Clinical Laboratory Standards) (NCCLS) 推奨の手法、Document M7 - A4 , “ Methods for Dilution

Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”（出典明示により本明細書の一部となる）を用いるブロス微量希釈により、細胞全体の抗菌活性を測定した。0.06~64mcg/mlの範囲の連続2倍希釈で化合物を試験した。12種の株のパネルをアッセイで評価した。このパネルは以下の実験用株：スタフィロコッカス・アウレウス・オクスフォード（*Staphylococcus aureus* Oxford）、スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）WCUH29、エンテロコッカス・ファエカリス（*Enterococcus faecalis*）I、エンテロコッカス・ファエカリス（*Enterococcus faecalis*）7、ヘモフィラス・インフルエンザ（*Haemophilus influenzae*）Q1、ヘモフィラス・インフルエンザ（*Haemophilus influenzae*）NEMC1、モラクセラ・カタラリス（*Moraxella catarrhalis*）1502、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）1629、ストレプトコッカス・ニューモニエ（*Streptococcus pneumoniae*）N1387、ストレプトコッカス・ニューモニエ・エリー（*Streptococcus pneumoniae* Ery）2、イー・コリ（*E. coli*）7623（AcrABEFD+）およびイー・コリ（*E. coli*）120（AcrAB-）から構成された。最小阻害濃度（MIC）を、目に見える成長を阻害する最低濃度の化合物として測定した。MICエンドポイントの決定を補助するために、ミラーリーダーを用いた。

【0564】

結果

本発明の実施例を抗菌活性アッセイにおいて試験した。実施例は、上記した12種の細菌株のうち7種以上に対して、32mcg/mlまたはそれ未満のMICを有することが示された。

【0565】

マイコバクテリウム・チューバキュロウセス（*Mycobacterium tuberculosis*）感受性アッセイ

1×10⁴cfu/ウェルで播種した96-ウェル平底プレートにおいて、マイコバクテリウム・チューバキュロウセス（*Mycobacterium tuberculosis*）感受性試験を実施した。200ulの7H9+ADC培地中で、10種の2倍薬剤希釈を行った。37℃で6日後、30ulのレザズリン（Resazurin）を加えることにより最小阻害濃度（MIC）を測定し、さらに37℃で2日後、プレートの吸光度または視覚検査の評価を行った。

【0566】

結果

マイコバクテリウム・チューバキュロウセス（*Mycobacterium tuberculosis*）感受性アッセイにおいて、実施例1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19および20の化合物を全て試験した。実施例1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、17、18、19および20の化合物は、マイコバクテリウム・チューバキュロウセス（*Mycobacterium tuberculosis*）H37Rvに対して32mcg/mlまたはそれ未満のMICを有することが示された。

【0567】

本明細書で引用した、特許、特許出願を含む全ての文献は、出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

【0568】

上記説明は、その好ましい実施態様を含む本発明を十分に説明している。本明細書で具体的に開示された実施態様の修飾および改良は、添付の特許請求の範囲内である。さらなる詳述がなくとも、当業者であれば、前記記載を用いて、本発明を最大限に利用できるものと考えられる。故に、本明細書の実施例は、単なる例示であり、決して本発明の範囲を

限定するものではないと理解されるべきである。独占的な所有権または特権が主張されている本発明の実施態様は添付の通り定義される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056	
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 271/64	(2006.01)	C 0 7 C 271/64	
C 0 7 C 275/50	(2006.01)	C 0 7 C 275/50	

(72)発明者 ジェフリー・マイケル・アクステン

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 ジーザス・アール・メディナ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 9 1 2 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 2 / 0 2 8 8 2 9 (W O , A 1)

特表 2 0 0 4 - 5 3 7 5 0 7 (J P , A)

Bell, Jan M.; Turnidge, John D.; Inoue, Matsuhisa; Kohno, Shigeru; Hirakata, Yoichi; Ono, Yasuo; Jones, Ronald N., Activity of a peptide deformylase inhibitor LBM415 (NVP P
DF-713) tested against recent clinical isolates from Japan, Journal of Antimicrobial C
hemotherapy, 2 0 0 5 年, 55(2), 276-278

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07C 259/06

A61P 31/04

A61P 43/00

C07C 271/64
C07C 275/50
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)