(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2010-513530
(P2010-513530A)
(43)公表日　平成22年4月30日(2010.4.30)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 257/14	(2006.01)	C07C 257/14		4C023
C07D 307/30	(2006.01)	C07D 307/30	CSP	4C055
A61K 31/341	(2006.01)	A61K 31/341		4C063
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12		4C086
A61K 31/4433	(2006.01)	A61K 31/4433		4C206

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 274 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-542956 (P2009-542956)
(86)(22)出願日　平成19年12月21日 (2007.12.21)
(85)翻訳文提出日　平成21年8月14日 (2009.8.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/026237
(87)国際公開番号　WO2008/079371
(87)国際公開日　平成20年7月3日 (2008.7.3)
(31)優先権主張番号　60/876,906
(32)優先日　平成18年12月22日 (2006.12.22)
(33)優先権主張国　米国 (US)

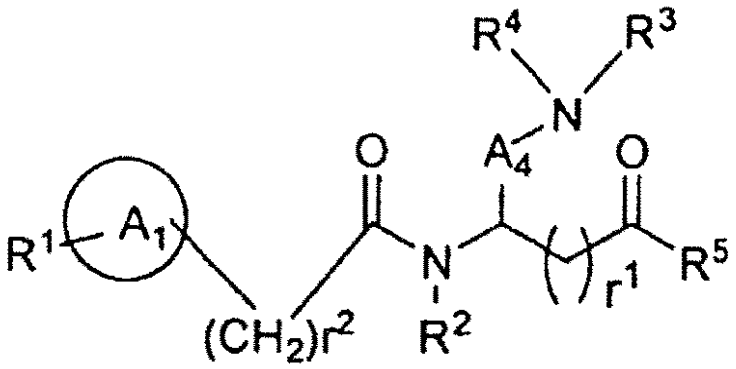
(71)出願人　508339666
エンサイシブ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　１００１７　ニューヨーク州　ニューヨーク市　イースト・フォーティセカンド・ストリート　２３５
(74)代理人　100096666
弁理士　室伏　良信
(74)代理人　100131934
弁理士　▲高▼橋　宏次
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｃ３Ａ受容体の調節剤およびその使用方法

(57)【要約】
Ｃ３ａ受容体活性の調節剤である化合物、前記化合物を含有する組成物ならびに前記化合物および組成物を使用する方法を提供する。ある種の実施形態では、前記化合物は、ピリドンである。ある種の実施形態では、Ｃ３ａ受容体活性の調節に関連する疾患を治療または改善するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



の化合物または薬学的に許容できるその誘導体
［式中、
A_1は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、
R^1は、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、
R^2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
R^5は、ＯＲまたは$NR^{5a}R^{5b}$であり、
R^{5a}およびR^{5b}は、
ｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または
ｉｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
A_4は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、
R^3およびR^4は、
ｉ）R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^4は、R^3、－Ｃ（＝R^6）NR^7R^8、－Ｃ（＝ＮＲ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）R^9、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^9$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$R^{9a}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$R^{9a}$または－（$CH_2$）$_x$ＯＨである、
ｉｉ）R^3およびR^4は、一緒になって、＝ＣＲＮ$R^{5a}R^{5b}$を形成する、または
ｉｉｉ）R^3は、存在しないか、水素または低級アルキルであり、R^4は、A_4およびそれによって置換されている窒素原子と共に、５員～７員の芳香族複素環または複素環を形成する
から選択され、
各Ｒは、独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、
R^6は、NR^{6x}またはＯであり、
R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコ

キシ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}またはＳ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、
ｉ）Ｒ^{7}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}は、Ｒ^{7}、ニトロ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}およびＳ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{9}から選択される、または
ｉｉ）Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
Ｒ^{9}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、
Ｒ^{9a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
ｒ^{1}は、０～３であり、ｒ^{2}は、０～３であり、ｎは、０～２であり、ｘは、１～６であり、
ここで、Ｒ、Ｒ^{1}～Ｒ^{9}、Ａ$_{1}$、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6x}およびＲ^{9a}は、Ｑ^{1}からそれぞれ独立に選択される１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Ｑ^{1}は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリ

ールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、$P(R^{50})_2$、$P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-$）、アルキレンチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-$）、アルキレンジオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-O-$）、チオアルキレンオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-O-$）またはアルキレンジチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-S-$）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

各Q^1は、独立に、非置換であるか、それぞれ独立にQ^2から選択される１、２または３個の置換基で置換されており、

各Q^2は、独立に、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレ

イド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、$-P(R^{50})_2$、$-P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^2基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-$）、アルキレンチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-$）、アルキレンジオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-O-$）、チオアルキレンオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-O-$）またはアルキレンジチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-S-$）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^2基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

R^{50}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは$-NR^{70}R^{71}$であり、ここで、R^{70}およびR^{71}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはヘテロシクリルであるか、またはR^{70}およびR^{71}は、一緒になって、アルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレンまたはチアアルキレンを形成し、

R^{51}、R^{52}およびR^{53}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

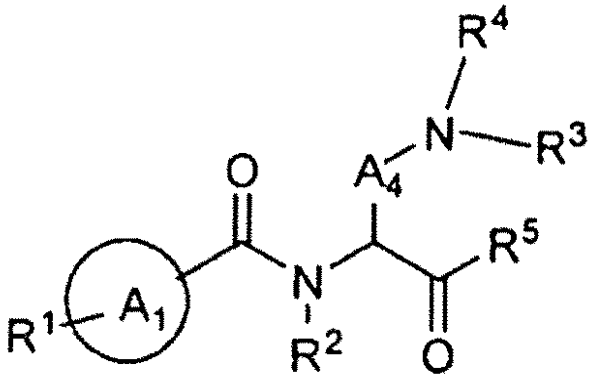
R^{60}は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

R^{63}は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは$-NR^{70}R^{71}$である］。

【請求項２】

式ＩＩ：

【化２】



を有する、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項３】

A_1が、アリーレンまたはヘテロシクリレンである、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４】

A_1が、オキソ基で置換されていてもよい１，２－ジヒドロピリジンである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

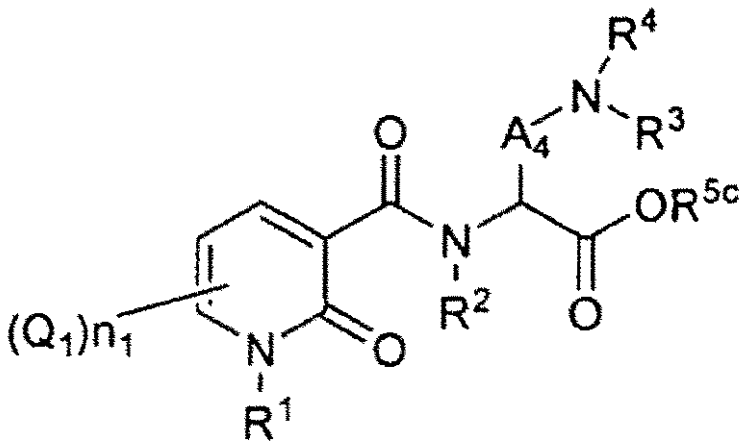
【請求項５】

A_1が、フェニルまたは２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジニルである、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６】

式ＩＩＩ：

【化３】



を有する、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、R^{5c}は、水素または低級アルキルであり、n_1は、０から３である］。

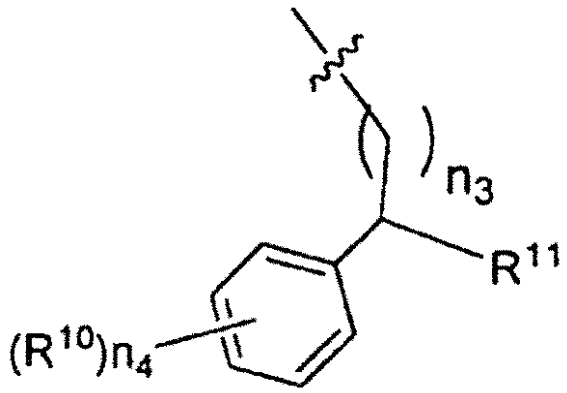
【請求項７】

R^1が、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項８】

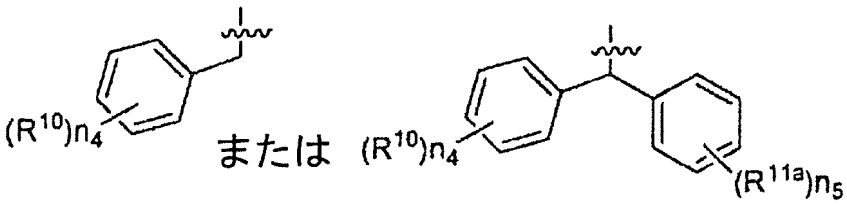
R^1が、ベンジル、フェニル、２，２－ジフェニルエチル、３，３－ジフェニルプロピル、ナフチルメチル、ジフェニルメチル、ナフチルまたはジチオフェン－２－イルメチルである、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘

導体。
【請求項９】
Ｒ[1]が、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、ハロアリール、アルコキシ、ハロアリールおよびハロアルキルアリールから選択される１、２、３または４個の基で置換されていてもよい、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項１０】
Ｒ[1]が、式：
【化４】



を有する、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体
［式中、ｎ[3]は、０から３であり、
ｎ[4]は、０から５であり、
Ｒ[11]は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ハロアリールまたはハロアルキルアリールであり、
Ｒ[10]は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、ハロアリール、アルコキシ、ハロアリールまたはハロアルキルアリールである］。
【請求項１１】
Ｒ[11]が、水素、メチル、フェニル、ｏ－トリル、ｍ－トリル、ｐ－トリル、４－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３，５－ジメチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニルまたは４－トリフルオロメチルフェニルである、請求項１０に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項１２】
Ｒ[10]が、水素、メチル、フルオロ、ブロモ、イソプロピル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニルまたはメトキシである、請求項１０または１１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項１３】
ｎ[3]が、０、１、２または３である、請求項１０から１２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項１４】
ｎ[3]が、１または２である、請求項１０から１３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項１５】
Ｒ[1]が、式：

【化５】



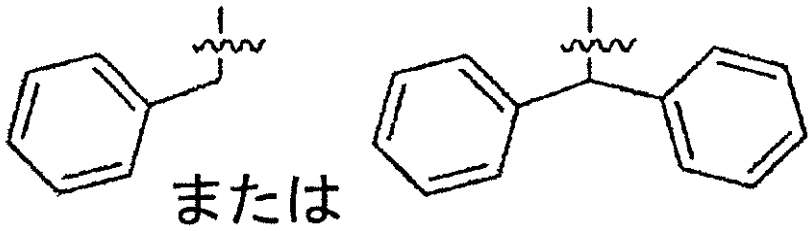
を有する、請求項１から１０のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、R^{10}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、イソプロピル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニルまたはメトキシであり、R^{11a}は、水素、メチル、フルオロまたはトリフルオロメチルであり、n_5は、１、２または３である］。

【請求項１６】

R^1が、式：

【化６】



を有する、請求項１０から１５のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項１７】

R^2が、水素または低級アルキルである、請求項１から１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項１８】

R^2が、水素である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項１９】

R^3が、水素、低級アルキルまたはアリールである、請求項１から１８のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２０】

R^3が、水素、メチル、エチルまたはフェニルである、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２１】

R^3が、水素である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２２】

R^5が、ヒドロキシまたはアルコキシである、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２３】

R^5が、ヒドロキシまたはメトキシである、請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２４】

R^4が、アルキル、－Ｃ（＝ＮＲ）Ｒ、Ｃ（＝R^6）NR^7R^8、Ｃ（Ｏ）R^9または$S(O)_nR^9$である、請求項１から２３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２５】

R^4が、アリールオキシカルボニル、アルキルアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはＣ（＝R^6）NR^7R^8である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２６】

R^4が、水素、エチル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－トリルスルホニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、ピリミジン－２－イルまたはＣ（＝R^6）NR^7R^8である、請求項１から２５のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２７】

R^4が、－Ｃ（＝R^6）NR^7R^8または－Ｃ（＝R^6）NR^7R^8であり、ここで、

R^6は、NR^{6x}またはＯであり、

R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、－Ｃ（Ｏ）R^9または－$S(O)_nR^9$であり、

R^7は、水素またはアルキルであり、

R^8は、水素、アルキル、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^9または$S(O)_nR^9$であり、

各Ｒは、独立に、水素、ヒドロキシ、アルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから選択される、請求項１から２６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２８】

R^6が、NR^{6x}またはＯであり、

R^{6x}が、水素、メチルまたはエトキシカルボニルであり、

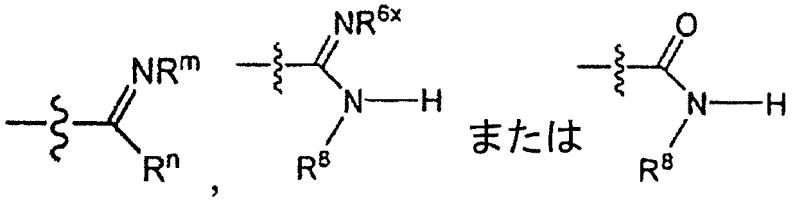
R^7が、水素であり、

R^8が、水素、ニトロ、エトキシカルボニルまたはｐ－トリルスルホニルである、請求項２４に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項２９】

R^4が、式：

【化７】



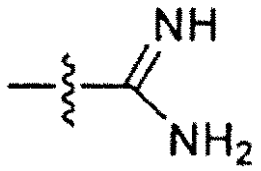
を有する、請求項１から２４のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、メチルまたはエトキシカルボニルであり、R^8は、水素、ニトロ、エトキシカルボニルまたはｐ－トリルスルホニルであり、R^mは、水素、ヒドロキシまたはアルキルであり、R^nは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルコキシカルボニルアリルまたはカルボキシアルキルである］。

【請求項３０】

R^4が、式：

【化８】



を有する、請求項１から２７のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項３１】

A_4が、アルキレンまたはアリーレンである、請求項１から３０のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

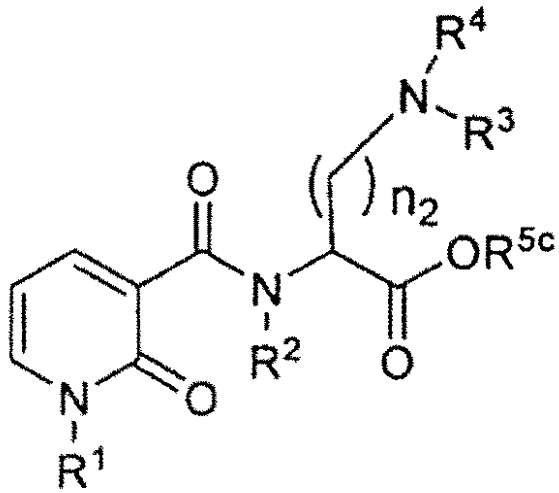
【請求項３２】

A_4が、－（CH_2）n_2－またはフェニレンであり、n_2が、１～５である、請求項１から３１のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項３３】

式：

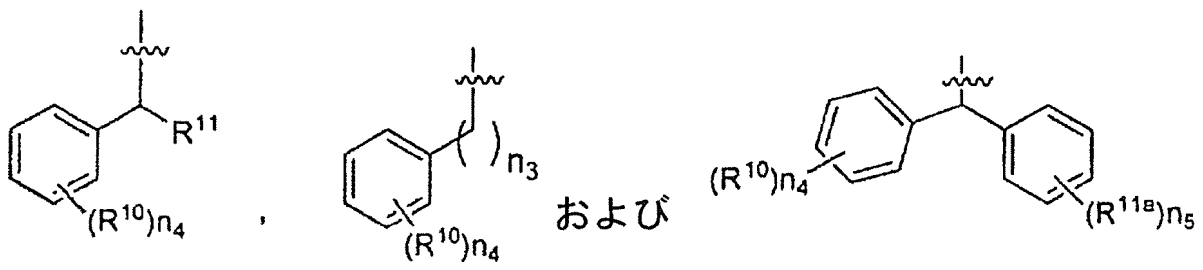
【化９】



を有する、請求項１０から１５のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

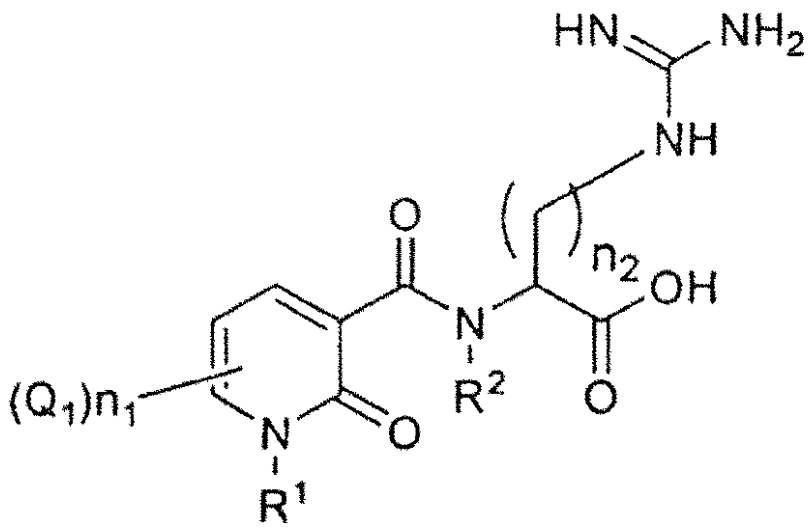
［式中、R^4は、－C（＝NH）NH_2であり、n_2は、３であり、R^2　R^3およびR^5はそれぞれ、水素であり、R^1は、

【化１０】

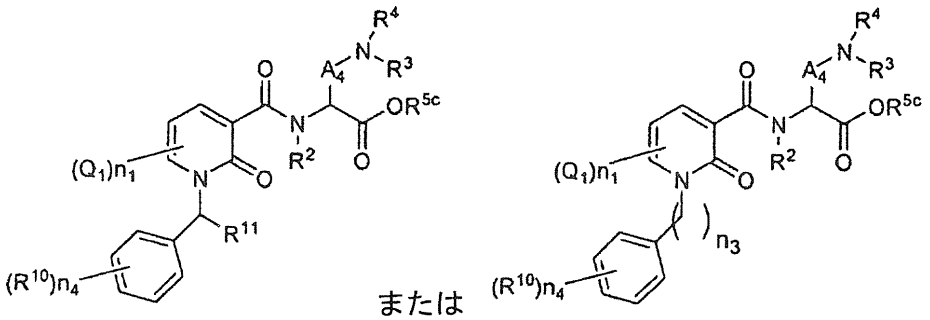


から選択される］。

【請求項３４】
式：
【化１１】

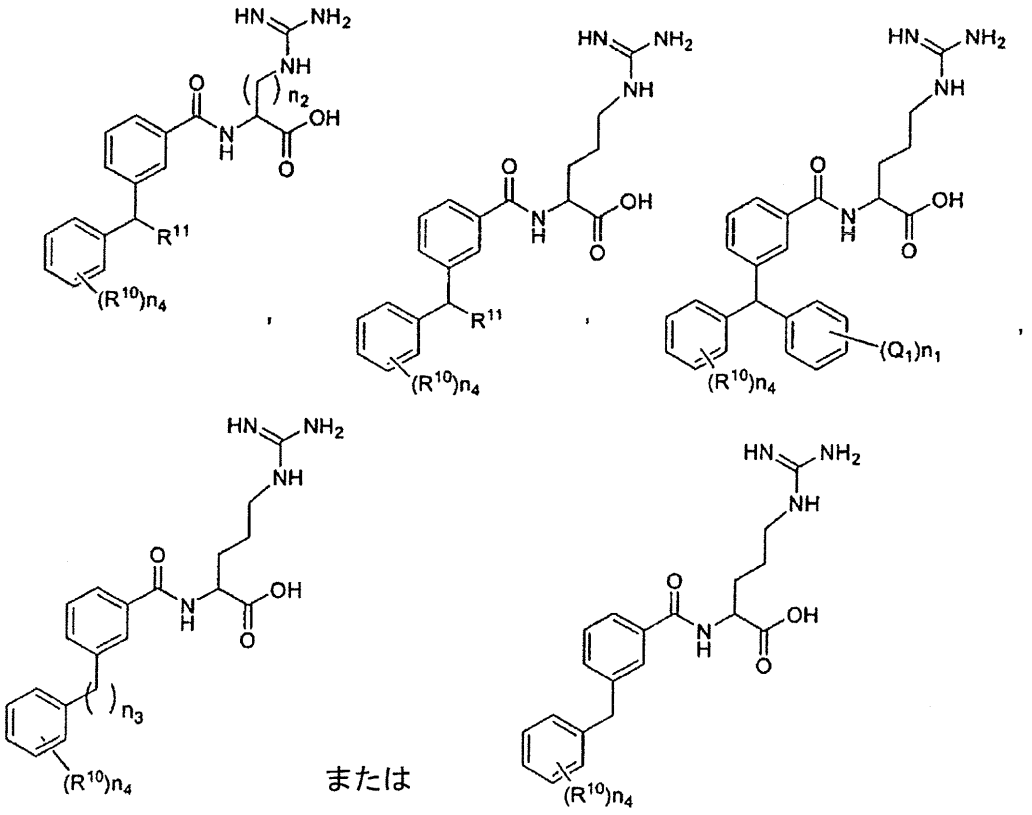


を有する、請求項１から３２のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項３５】
式：
【化１２】



を有する、請求項１０から１５のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。
【請求項３６】
式：

【化１３】

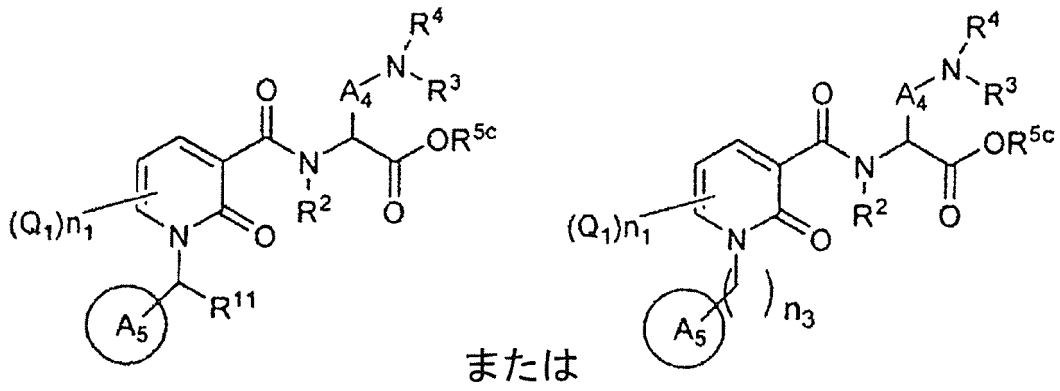


を有する、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項３７】

式：

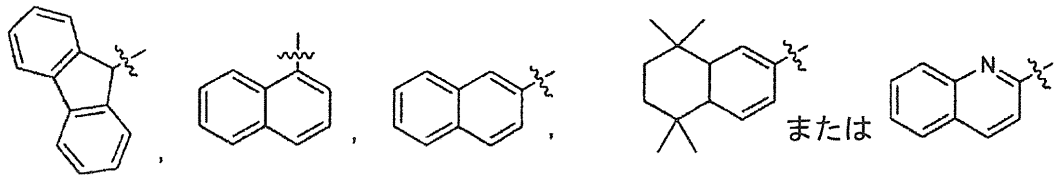
【化１４】



を有する、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、A_5は、

【化１５】



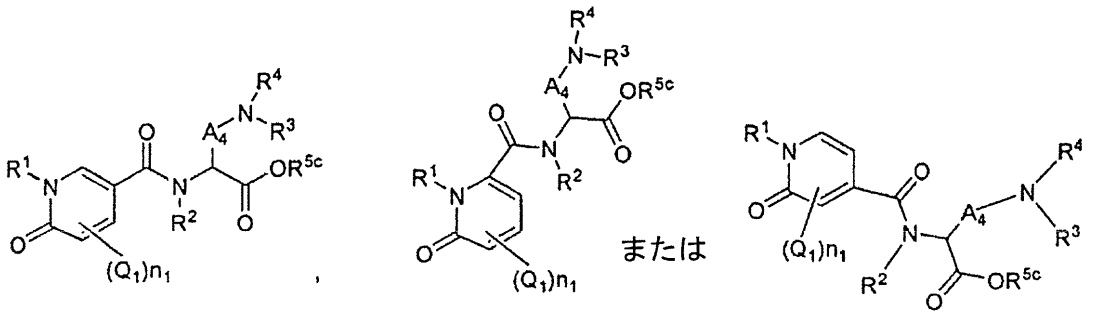
であり、

A_5は、ハロ、アルキルおよびアルコキシから選択される１、２または３個の基で置換されていてもよい］。

【請求項３８】

式：

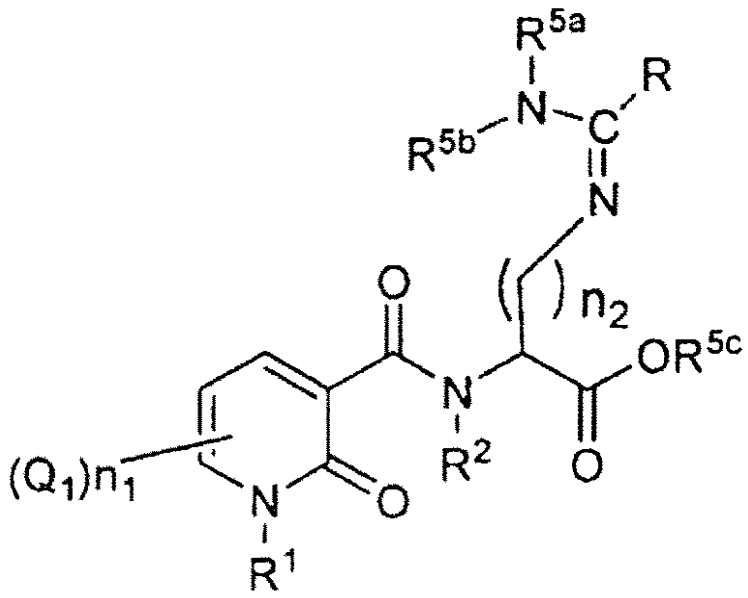
【化１６】



を有する、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項３９】

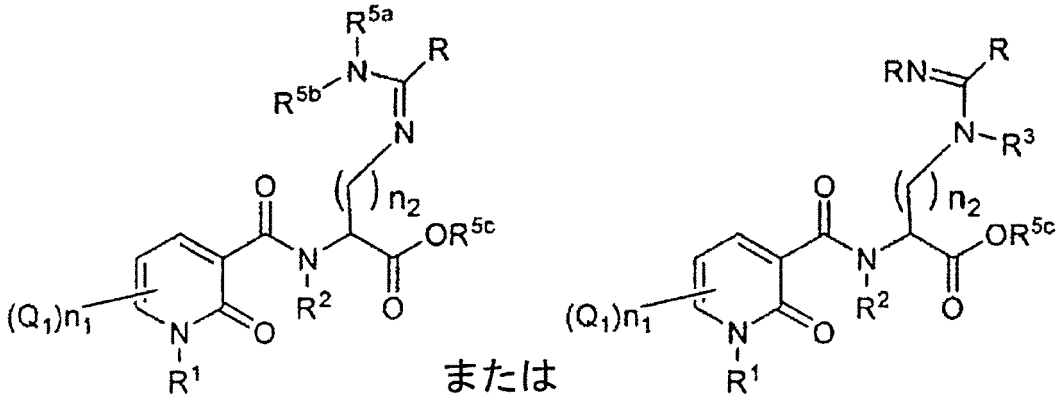
【化１７】



である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４０】

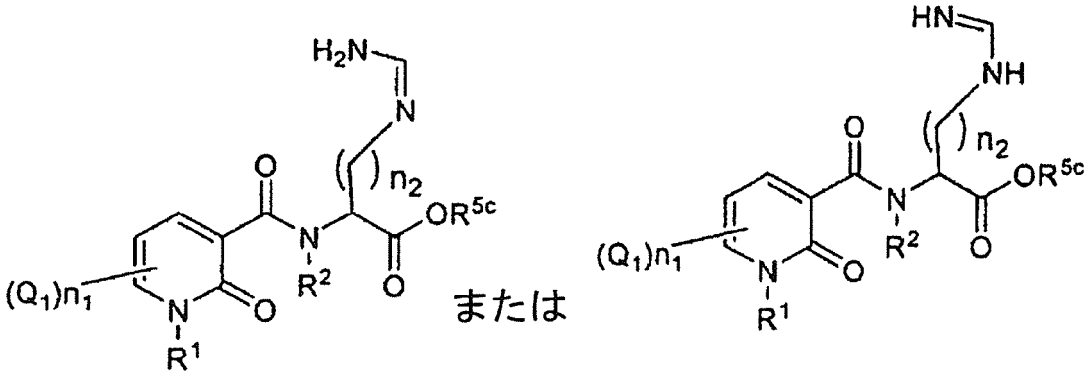
【化１８】



である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４１】

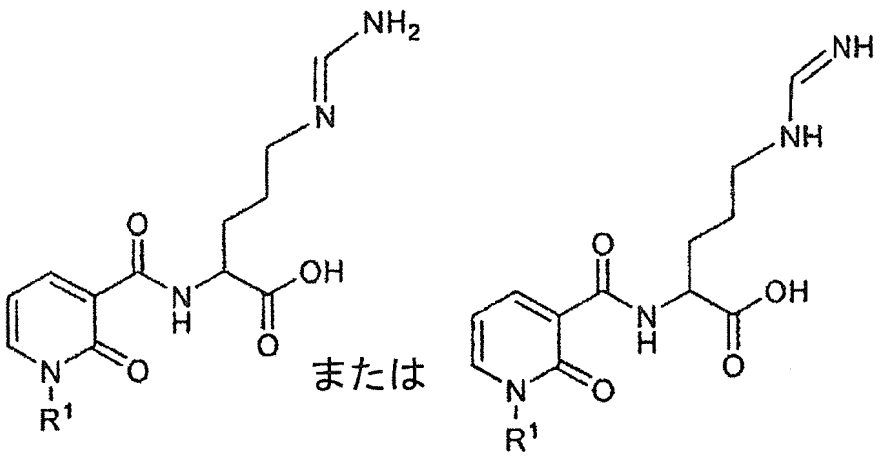
【化１９】



である、請求項４０に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４２】

【化２０】

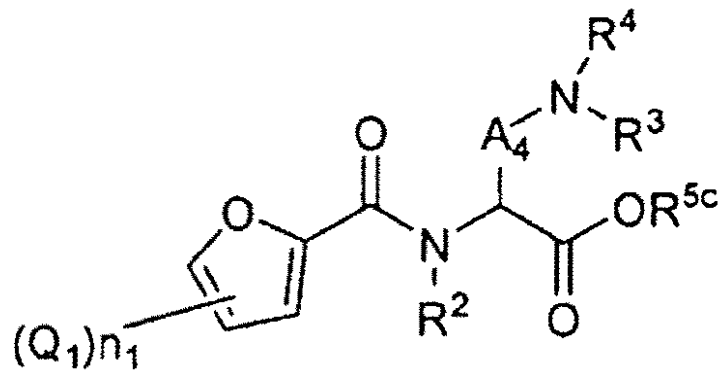


である、請求項４１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４３】

式：

【化２１】

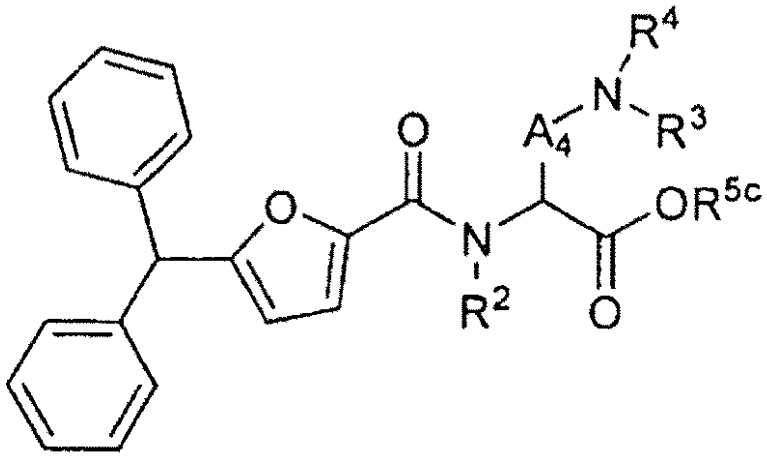


を有する、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４４】

式：

【化２２】

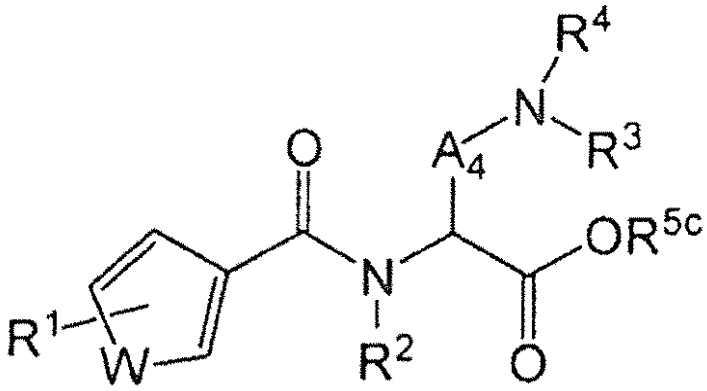


を有する、請求項４３に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項４５】

式：

【化２３】



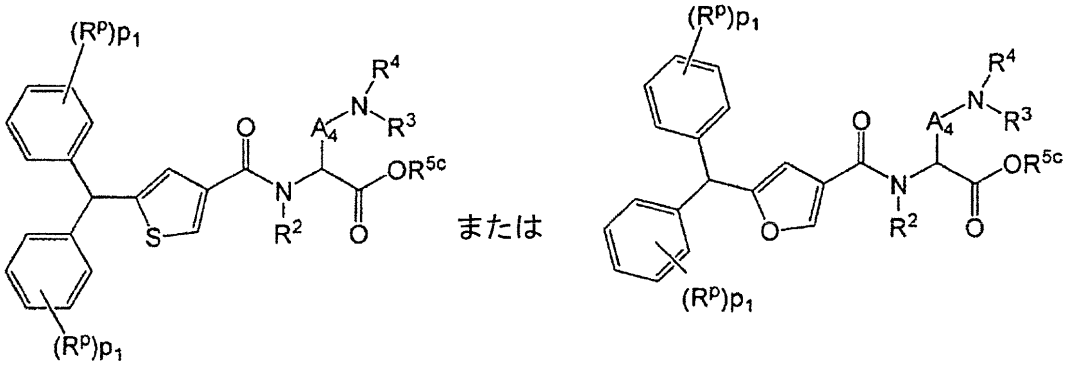
を有する、請求項１または２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、

Ｗは、ＯまたはＳであり、

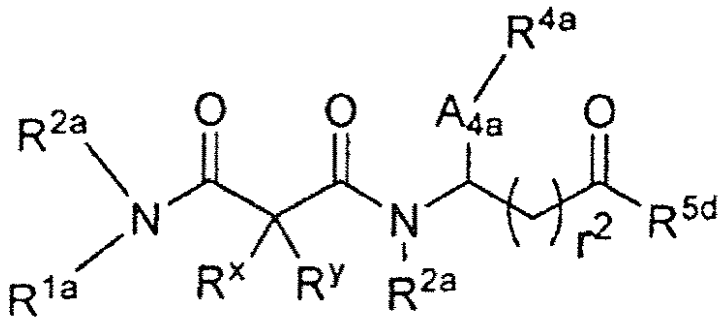
Ｒは、アラルキルであり、
Ａ$_4$は、アルキレンであり、
Ｒ^{1}は、１個または２個のアルキルまたはハロで置換されていてもよい、アルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、
Ｒ^{2}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5c}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、次の通り選択され、
Ｒ^{3}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{4}は、アルキル、－Ｃ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－Ｃ（＝ＮＲ^m）Ｒ^{n}であり、
Ｒ^{m}は、水素またはヒドロキシであり、
Ｒ^{n}は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシカルボニルアルキルまたはヒドロキシであり、
Ｒ^{6}は、ＮＲ^{6x}であり、
Ｒ^{6x}は、水素、ＯＨまたはアルキルであり、
Ｒ^{7}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{8}は、水素またはアルキルである］。

【請求項４６】
式：
【化２４】



を有する、請求項４５に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体
［式中、各Ｒ^{p}は、独立に、水素、ハロまたはアルキルであり、ｐ$_1$は、１または２である］。

【請求項４７】
式：
【化２５】



の化合物またはその薬学的に許容できる誘導体
［式中、
Ｒ^{1a}は、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキ

ルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、

R^{2a}およびR^{3a}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^{5d}は、OR^{a}または$NR^{5e}R^{5f}$であり、

R^{a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、

R^{5e}およびR^{5f}は、

ｉ）R^{5e}およびR^{5f}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

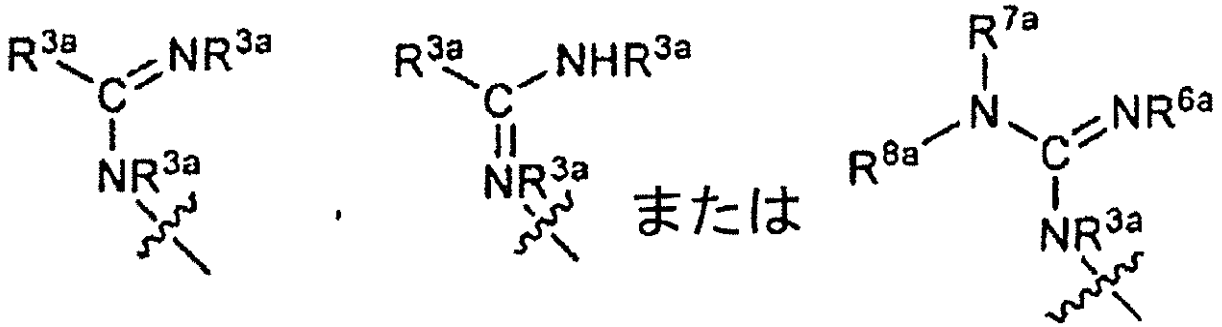
ｉｉ）R^{5e}およびR^{5f}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

A_{4a}は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^{4a}は、

【化２６】



であり、

R^{6a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）R^{9a}または$S(O)_pR^{9a}$であり、

R^{7a}およびR^{8a}は、

ｉ）R^{7a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^{8a}は、R^{7a}、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^{9a}および$S(O)_pR^{9a}$から選択される、または

ｉｉ）R^{7a}およびR^{8a}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

R^{9a}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、

R^{x}およびR^{y}は、

ｉ）R^{x}およびR^{y}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

ｉｉ）R^{x}およびR^{y}は、それらによって置換されている炭素と一緒になって、３員～７員の環を形成する

から選択され、

r^2は、０～３であり、ｐは、０～２であり、

ここで、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{5d}、R^x、R^y、A^{4a}、R^{5e}およびR^{5f}は、Q^1からそれぞれ独立に選択される１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Q^1は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$、$P(R^{50})_2$、$P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニ

ル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^{1}基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－）、アルキレンチオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－）、アルキレンジオキシ（即ち、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ｏ－）、チオアルキレンオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ｏ－）またはアルキレンジチオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ｓ－）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^{1}基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

各Q^{1}は、独立に、非置換であるか、それぞれ独立にQ^{2}から選択される１、２または３個の置換基で置換されており、

各Q^{2}は、独立に、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、－Ｎ$^{+}$Ｒ^{51}Ｒ^{52}Ｒ^{53}、Ｐ（Ｒ^{50}）$_{2}$、Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{5}

^{50}）$_2$、ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{50}）$_2$、－ＮＲ^{60}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{63}、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のＱ^{2}基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_y$－）、アルキレンチオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_2$）$_y$－）、アルキレンジオキシ（即ち、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_y$－Ｏ－）、チオアルキレンオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_2$）$_y$－Ｏ－）またはアルキレンジチオキシ（即ち、－Ｓ－（ＣＨ$_2$）$_y$－Ｓ－）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のＱ^{2}基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

Ｒ^{50}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは－ＮＲ^{70}Ｒ^{71}であり、ここで、Ｒ^{70}およびＲ^{71}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはヘテロシクリルであるか、またはＲ^{70}およびＲ^{71}は、一緒になって、アルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレンまたはチアアルキレンを形成し、

Ｒ^{51}、Ｒ^{52}およびＲ^{53}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

Ｒ^{60}は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

Ｒ^{63}は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは－ＮＲ^{70}Ｒ^{71}である］。

【請求項４８】

Ｒ^{x}およびＲ^{y}が、

ｉ）Ｒ^{x}およびＲ^{y}は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

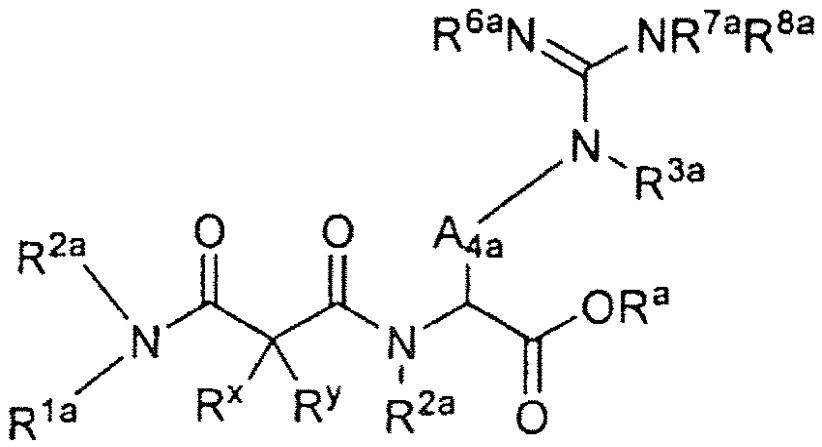
ｉｉ）Ｒ^{x}およびＲ^{y}は、それらによって置換されている炭素と一緒になって、３員～７員の環を形成する

から選択される、請求項４７に記載の化合物。

【請求項４９】

式：

【化２７】

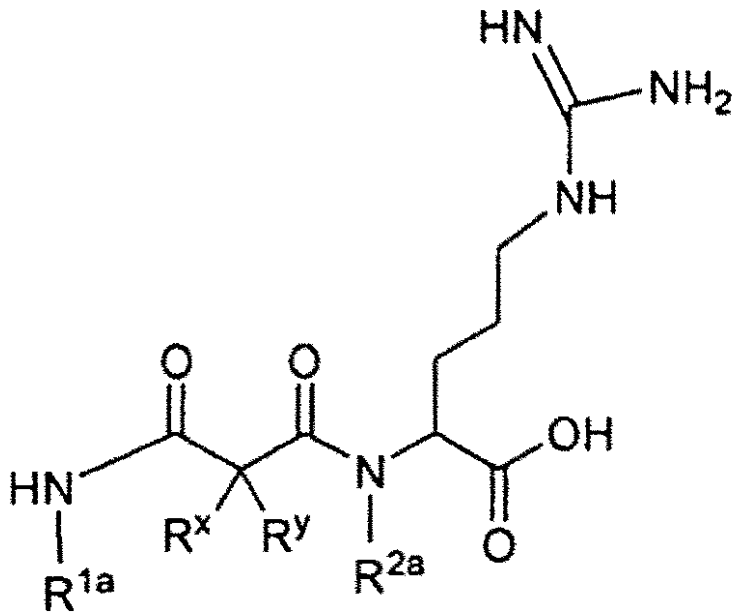


を有する、請求項４７に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５０】

式：

【化２８】

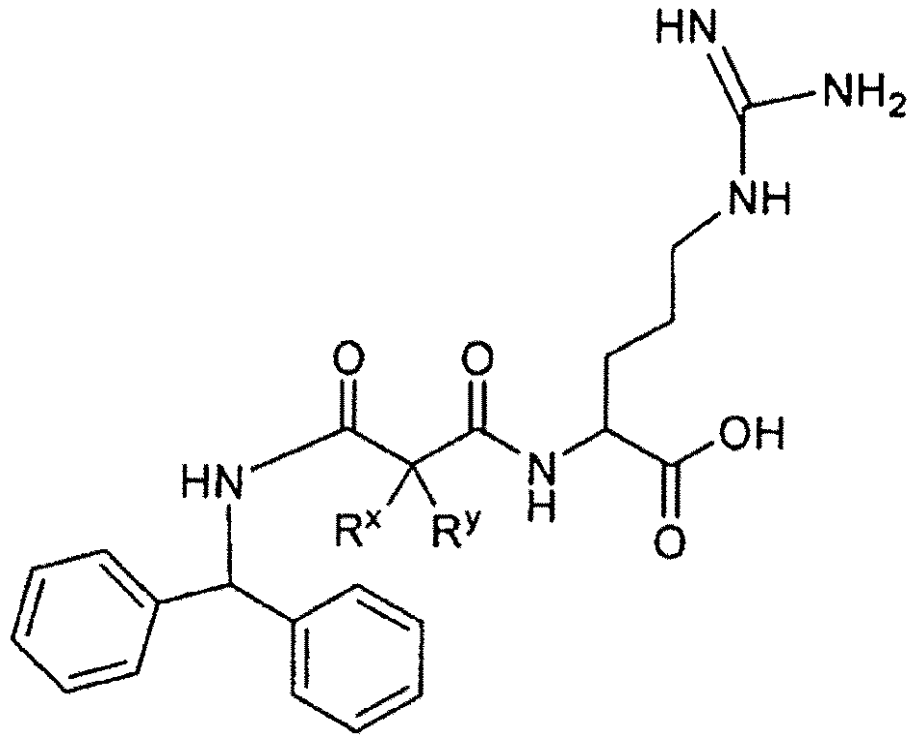


を有する、請求項４９に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５１】

式：

【化２９】

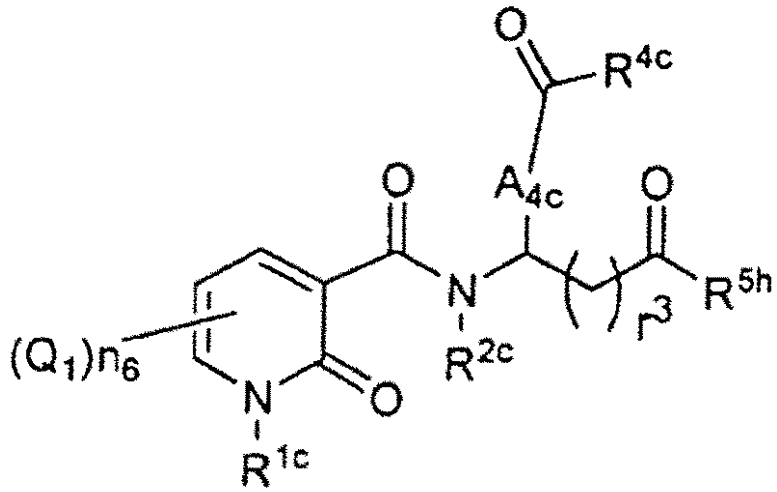


を有する、請求項５０に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体
［式中、R^xおよびR^yは、両方ともメチルである］。

【請求項５２】

式：

【化３０】



の化合物または薬学的に許容できるその誘導体
［式中、
R^{1c}は、アラルキルであり、
R^{2c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
R^{5h}は、OR^cまたは$NR^{5i}R^{5j}$であり、
R^cは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、

R^{5i}およびR^{5j}は、

ｉ）R^{5i}およびR^{5j}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

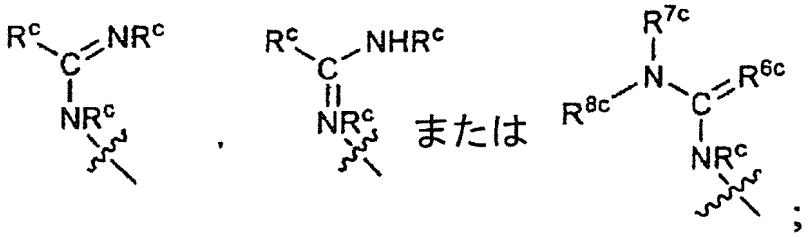
ｉｉ）R^{5i}およびR^{5j}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

A_{4c}は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルケレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^{4c}は、R^{5h}、

【化３１】



であり、

R^{6c}は、NR^{6y}またはＯであり、

R^{6y}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）R^{9c}または$S(O)_pR^{9c}$であり、

R^{7c}およびR^{8c}は、

ｉ）R^{7c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^{8c}は、R^{7c}、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^{9c}および$S(O)_pR^{9c}$から選択される、または

ｉｉ）R^{7c}およびR^{8c}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

R^{9c}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、

r^3は、０～３であり、ｐは、０～２であり、n_6は、０～３であり、

ここで、R^{1c}、R^{2c}、R^{4c}、R^{5h}、R^{c}、R^{5i}、R^{5j}およびA_{4c}は、

Q^1からそれぞれ独立に選択される１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Q^1は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールア

ミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、$P(R^{50})_2$、$P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンジオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）、チオアルキレンオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）またはアルキレンジチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－Ｓ－）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

各Q^1は、独立に、非置換であるか、それぞれ独立にQ^2から選択される１、２または３個の置換基で置換されており、

各Q^2は、独立に、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シク

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、$P(R^{50})_2$、$P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^2基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンジオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）、チオアルキレンオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）またはアルキレンジチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）

$_y$－Ｓ－）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のＱ^{2}基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

Ｒ^{50}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは－ＮＲ^{70}Ｒ^{71}であり、ここで、Ｒ^{70}およびＲ^{71}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはヘテロシクリルであるか、またはＲ^{70}およびＲ^{71}は、一緒になって、アルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレンまたはチアアルキレンを形成し、

Ｒ^{51}、Ｒ^{52}およびＲ^{53}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

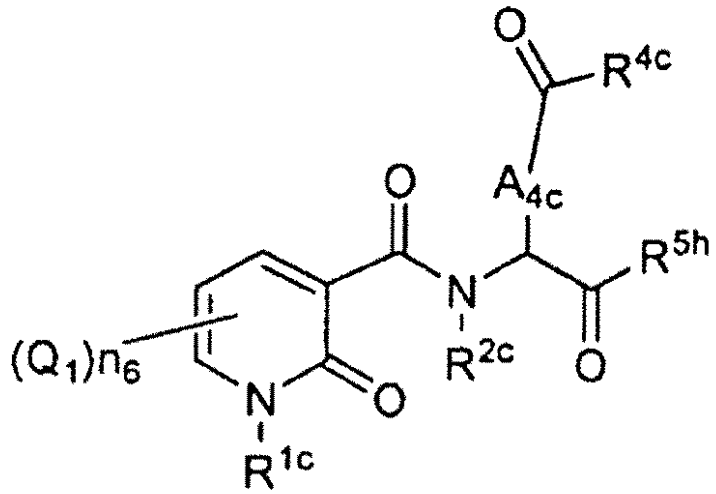
Ｒ^{60}は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

Ｒ^{63}は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは－ＮＲ^{70}Ｒ^{71}である］。

【請求項５３】

式：

【化３２】

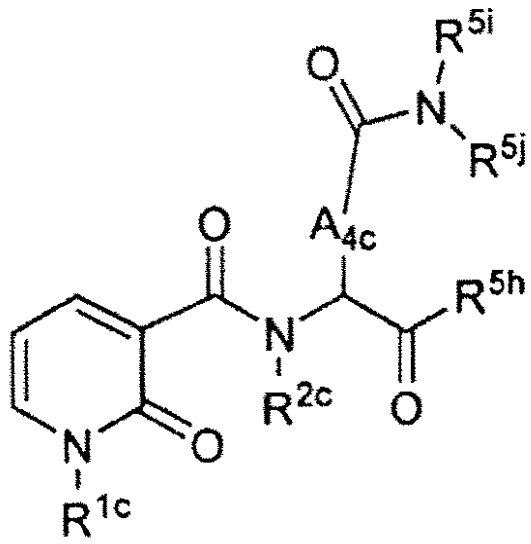


を有する、請求項５２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５４】

式：

【化３３】

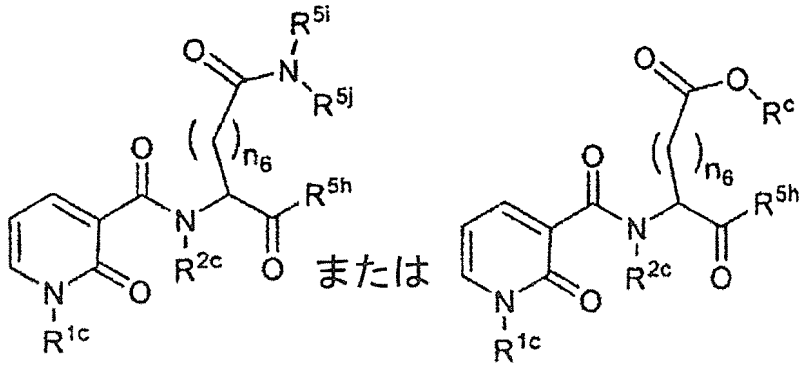


を有する、請求項５２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５５】

式：

【化３４】



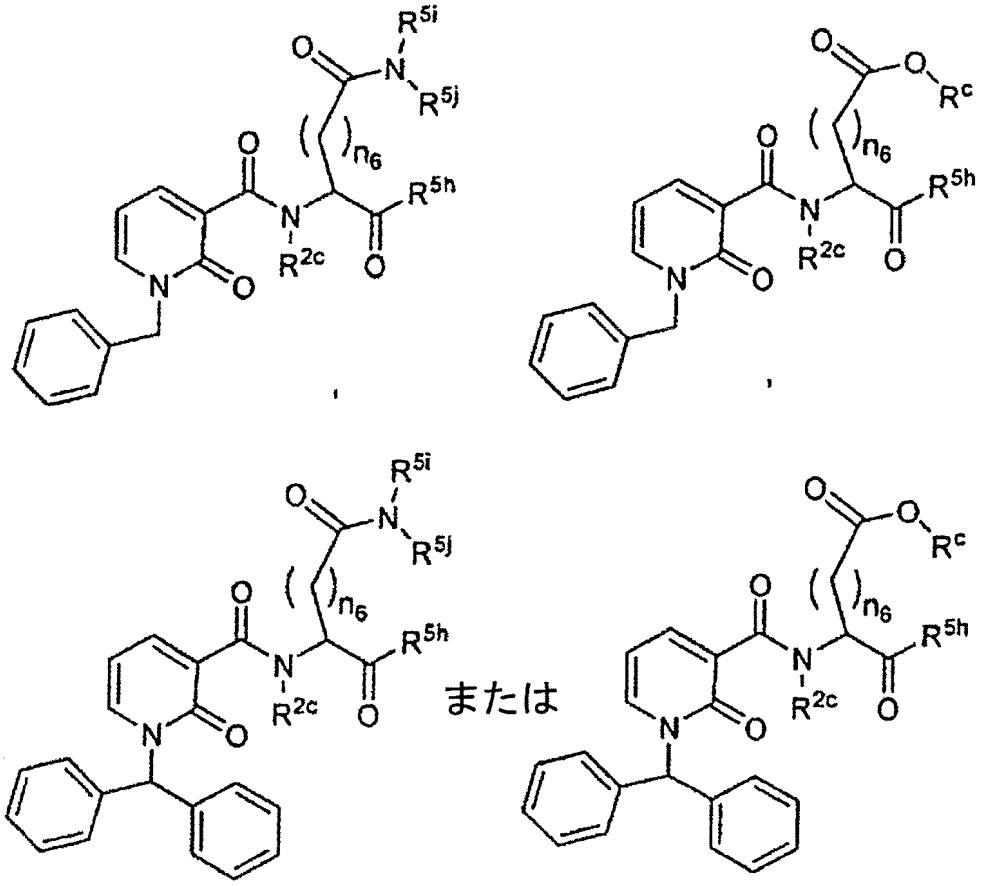
を有する、請求項５２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体

［式中、n_6は、１～５である］。

【請求項５６】

式：

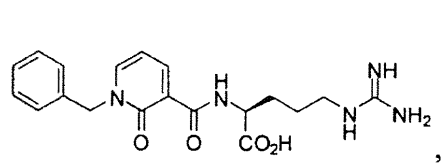
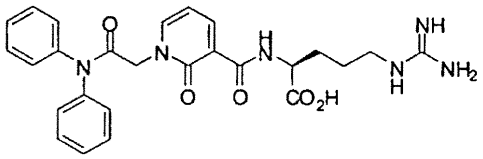
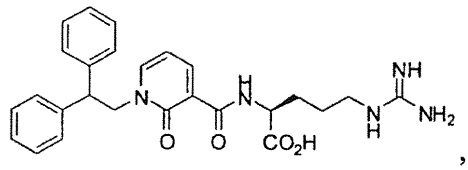
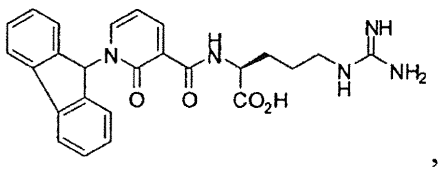
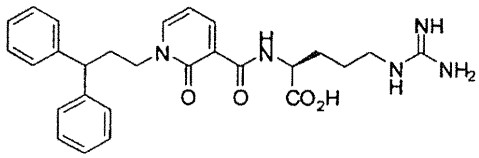
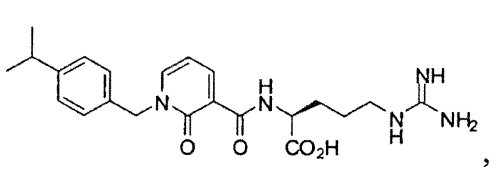
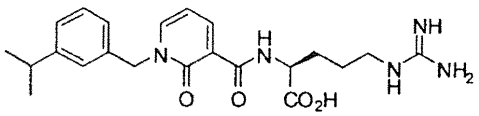
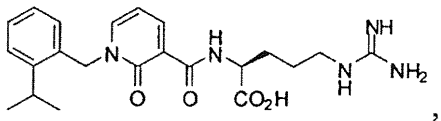
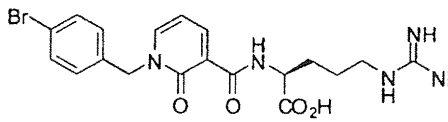
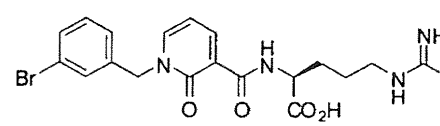
【化３５】

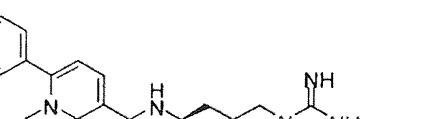
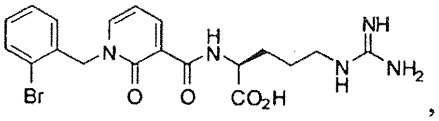
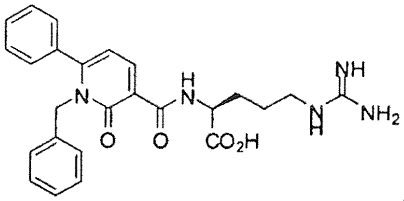


を有する、請求項５２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５７】

【化３６－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

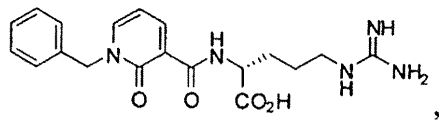
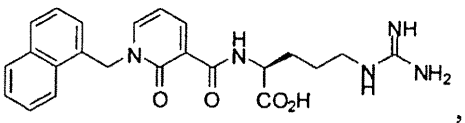
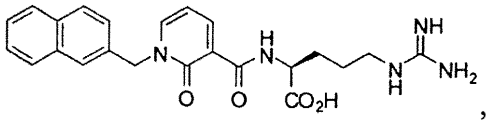
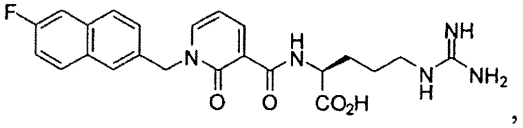
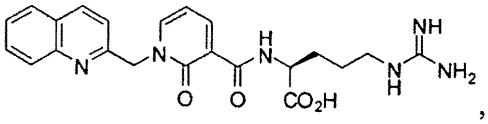
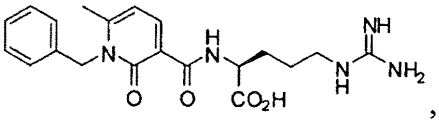
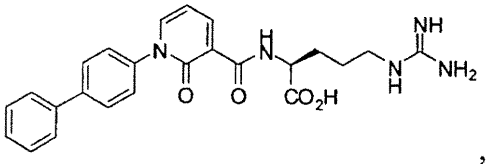
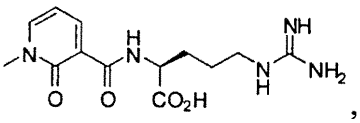
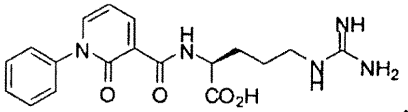
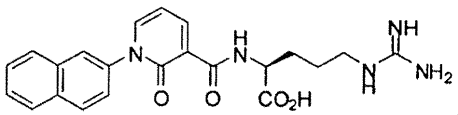
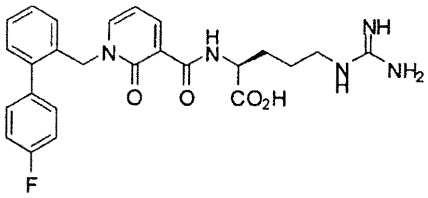
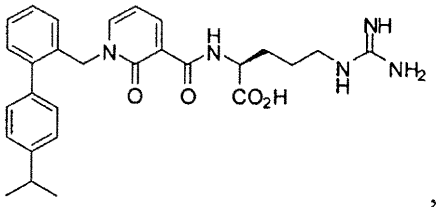
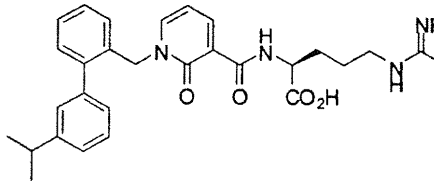
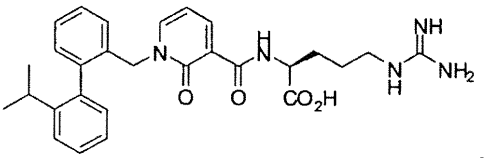
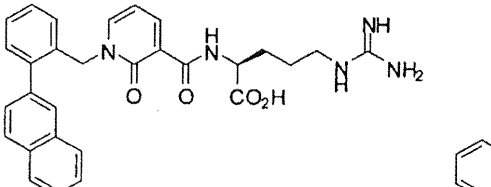
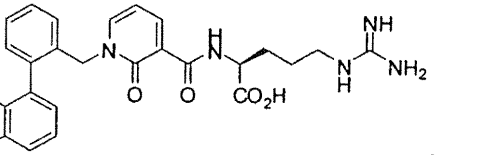
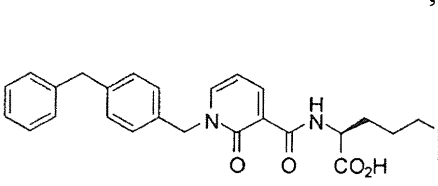
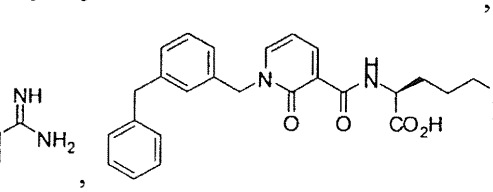
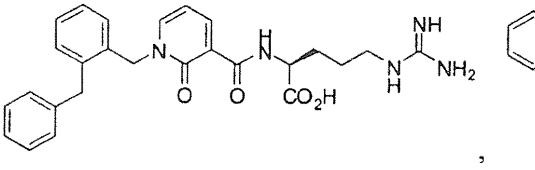
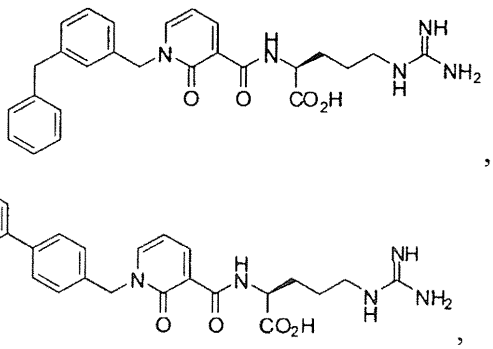
,

,

,

,

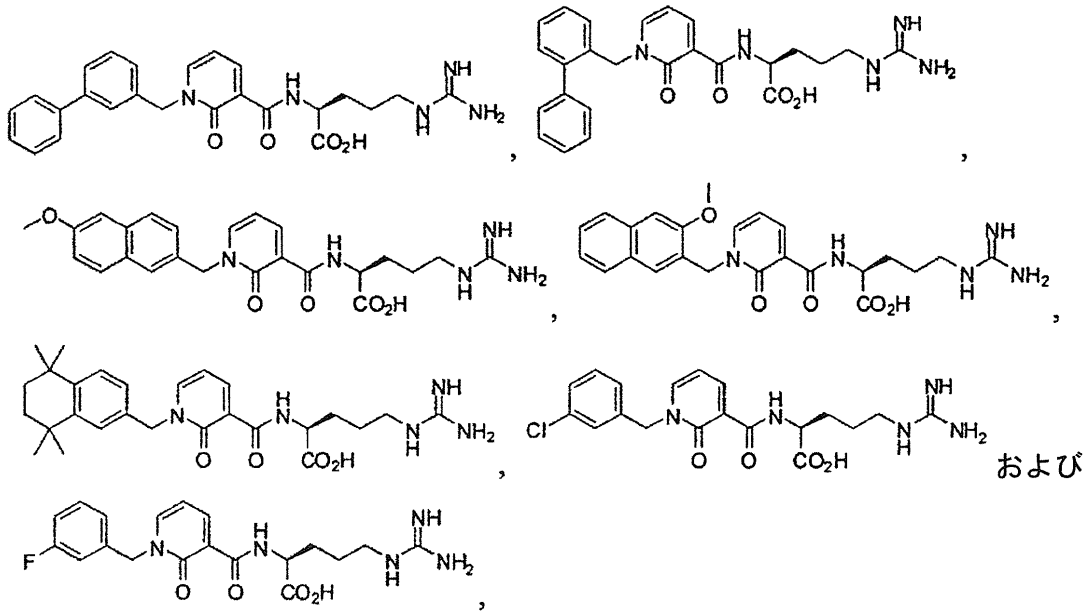
【化３６－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

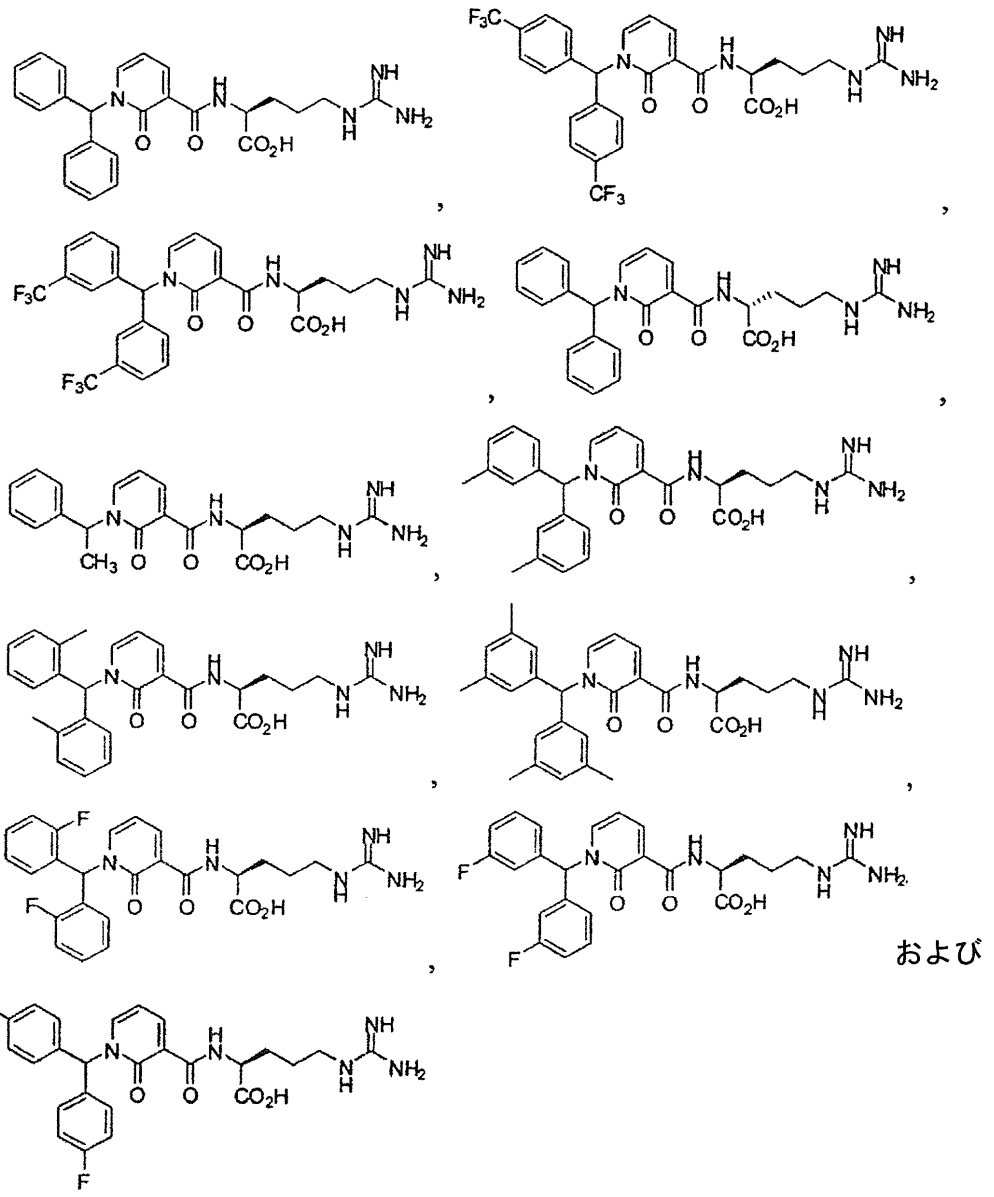
【化３６－３】



から選択される、請求項１に記載の化合物および薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５８】

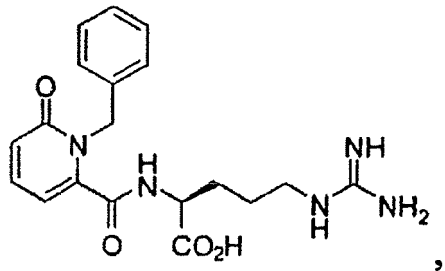
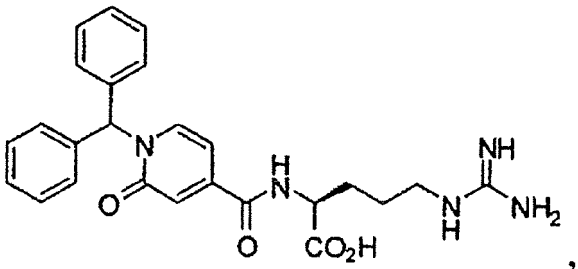
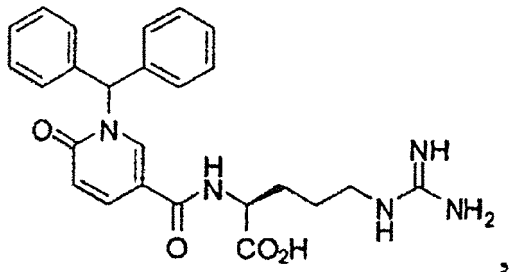
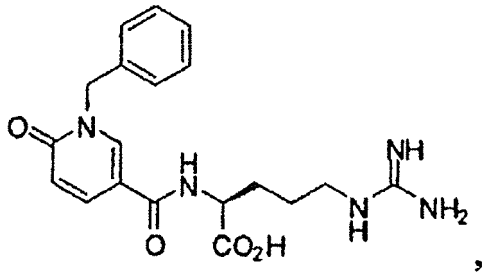
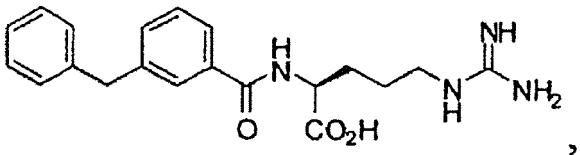
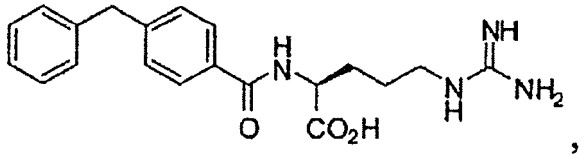
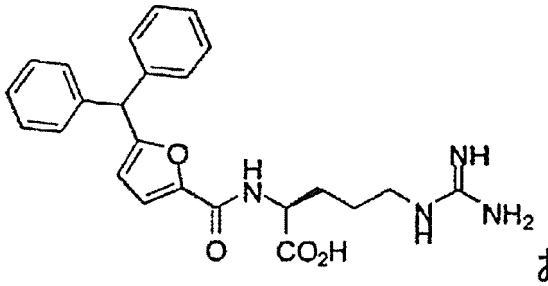
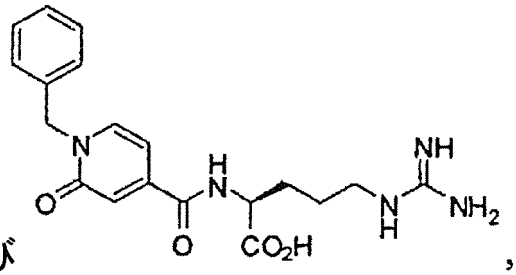
【化３７】



から選択される、請求項１に記載の化合物および薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項５９】

【化３８】

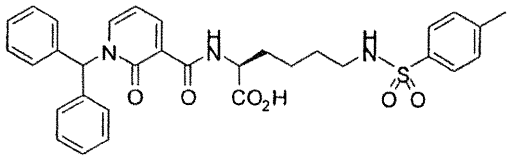
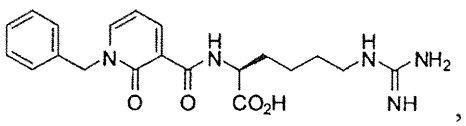
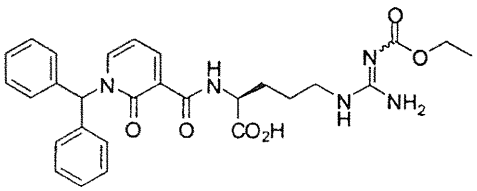
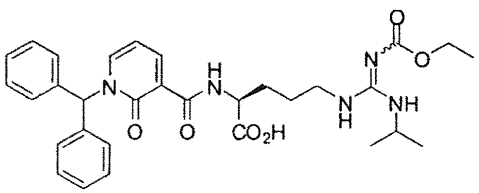
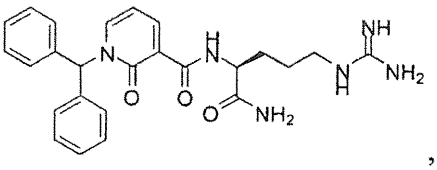
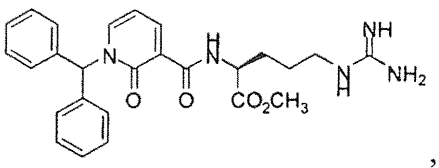

,

,

,

,

,

,


,

および

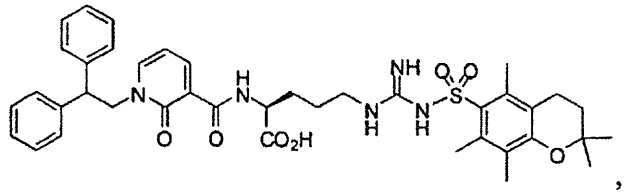
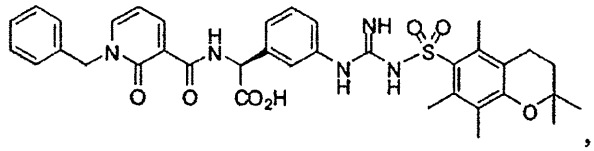
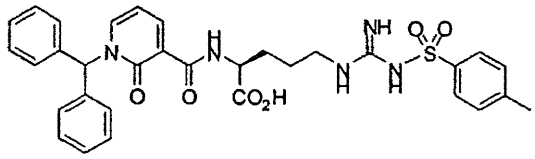
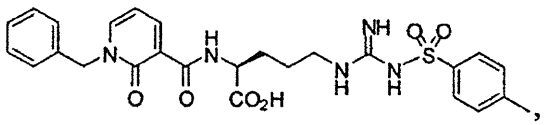
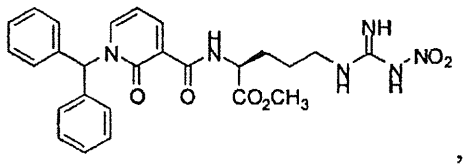
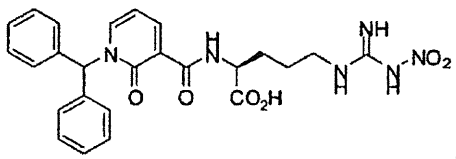
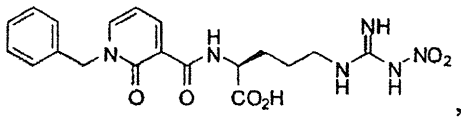
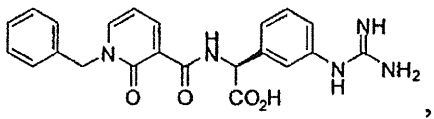
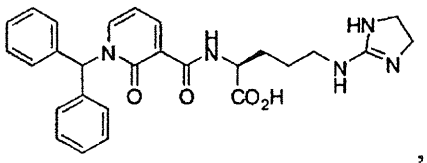
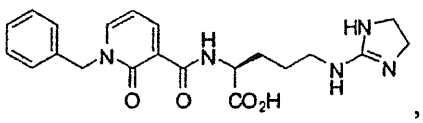
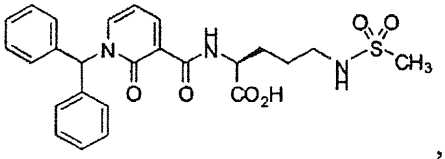
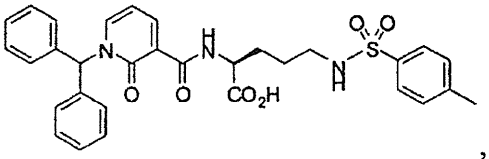
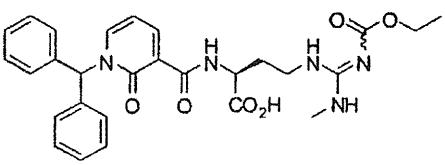
から選択される、請求項１に記載の化合物および薬学的に許容できるその誘導体。

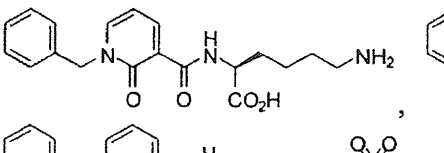
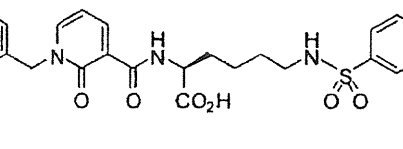
【請求項６０】

【化３９－１】

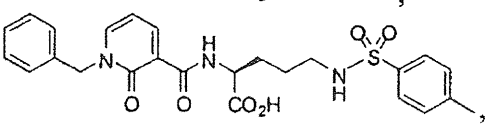

,

,

,

,

,

,

【化３９－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

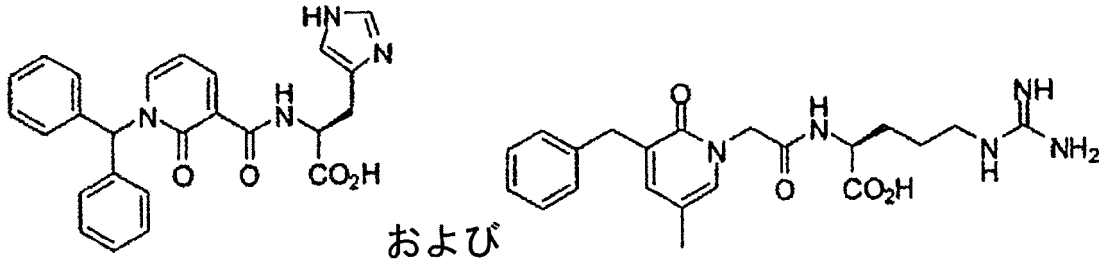
,

および

,

から選択される、請求項１に記載の化合物および薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６１】

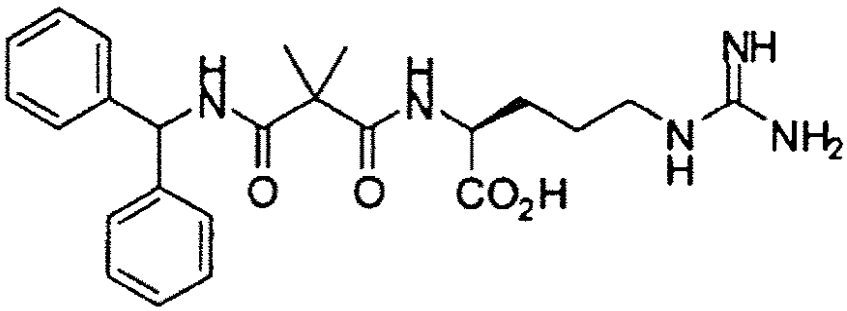
【化４０】



から選択される、請求項１に記載の化合物および薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６２】

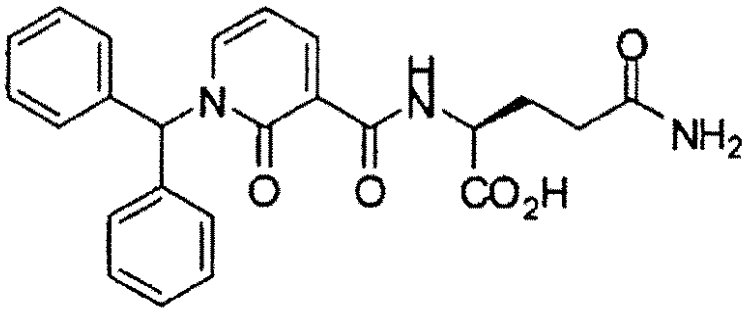
【化４１】



である、請求項４７に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６３】

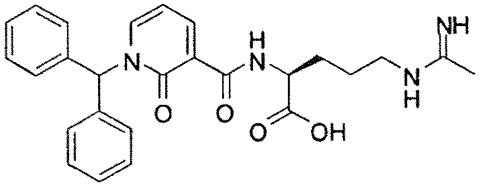
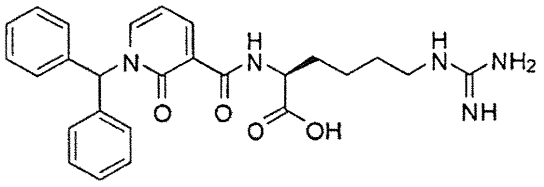
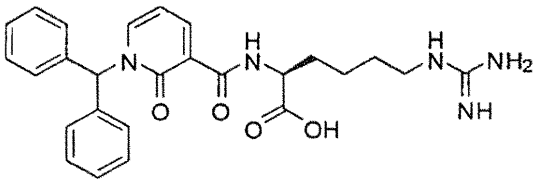
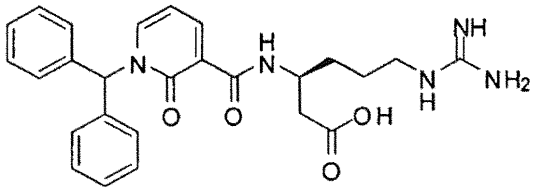
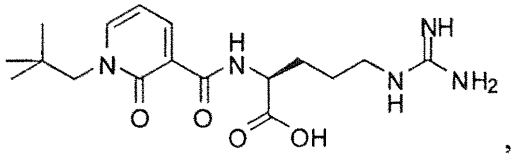
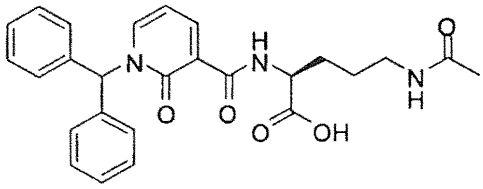
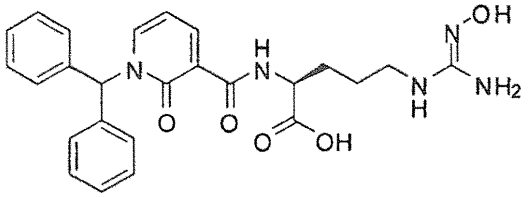
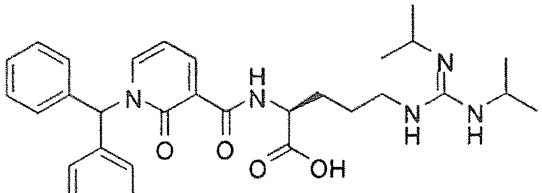
【化４２】



から選択される、請求項５２に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６４】

【化４３－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

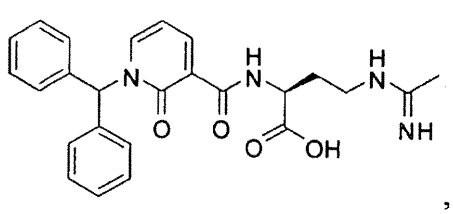
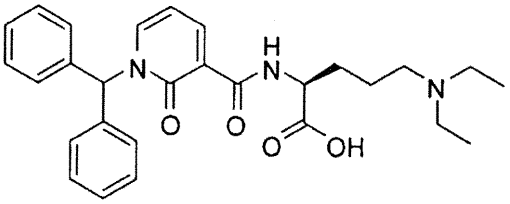
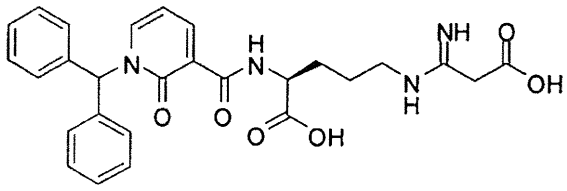
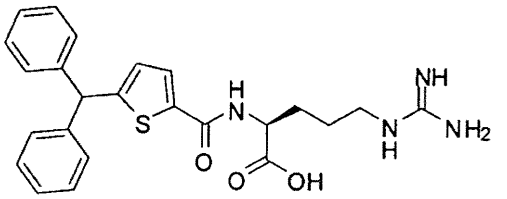
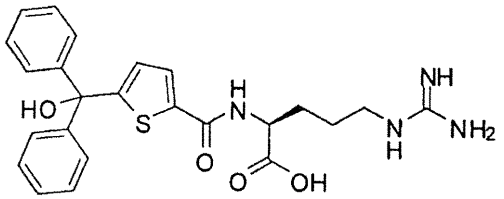
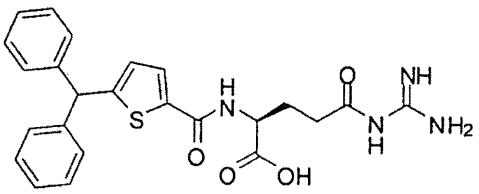
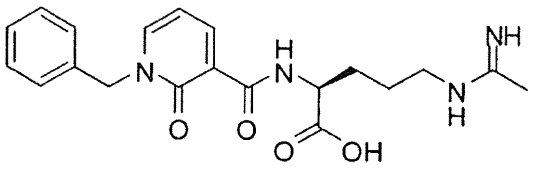
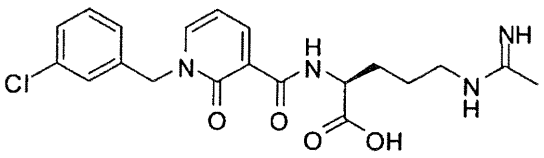
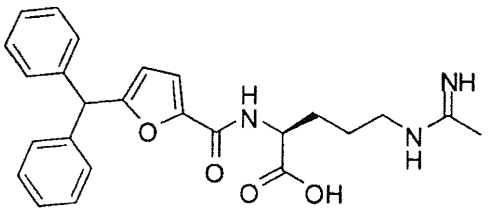
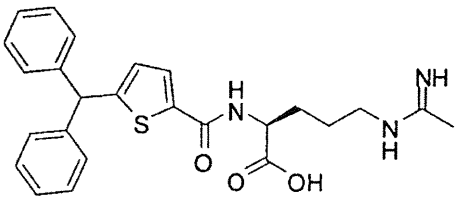
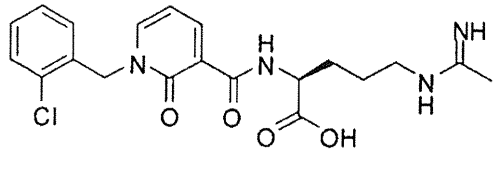
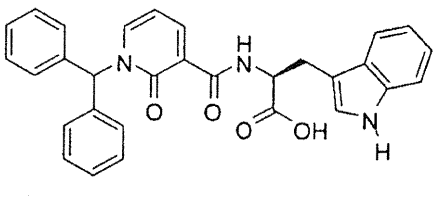
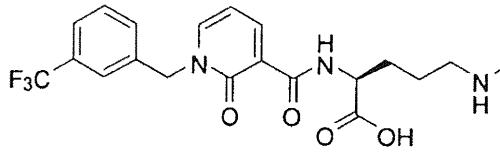
,

,

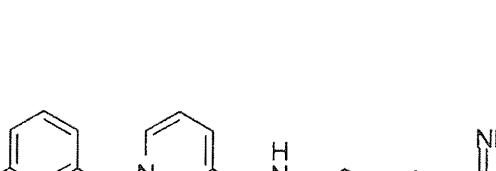
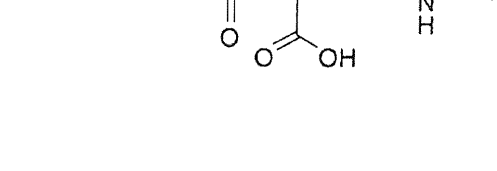
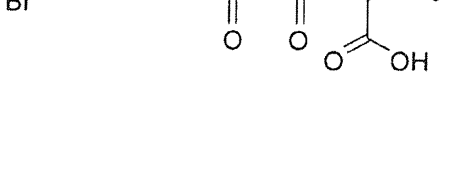
,

,

【化４３－２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

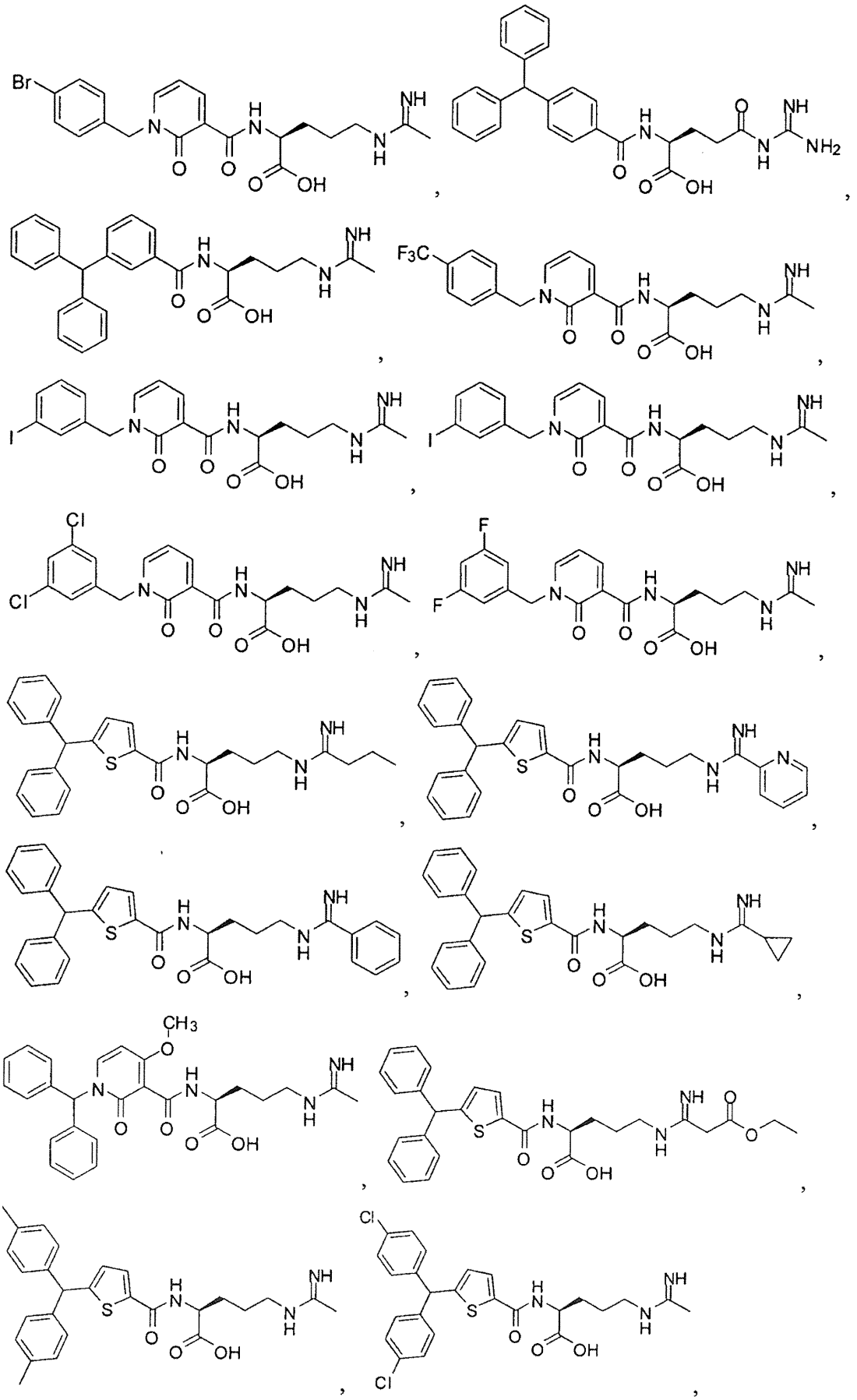
,

,

,

,

,

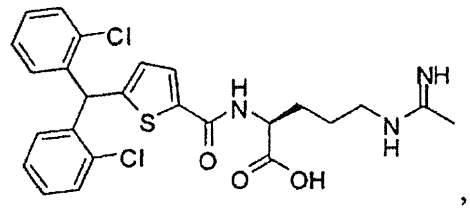
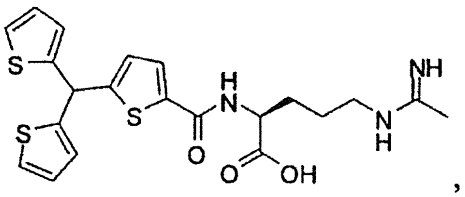
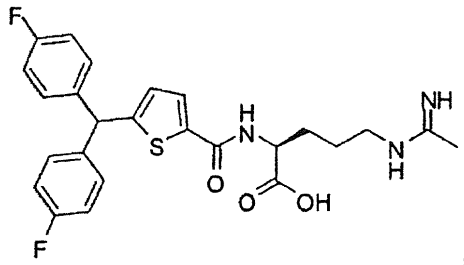
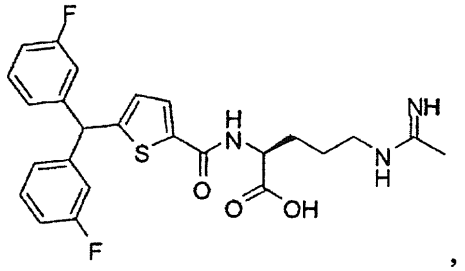
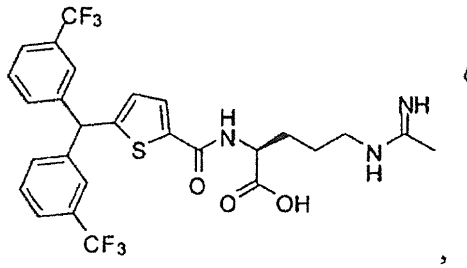
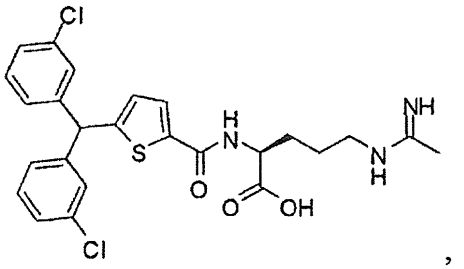
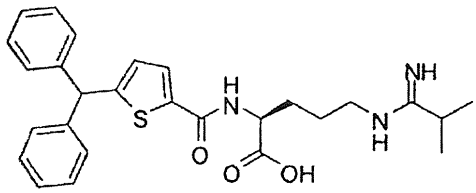
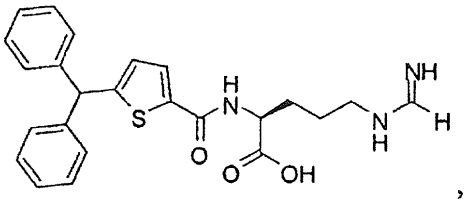
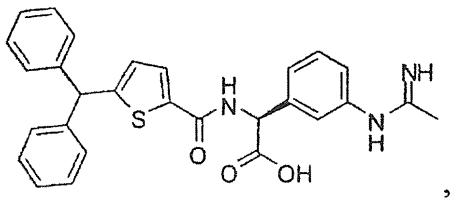
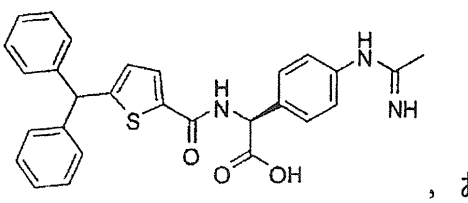
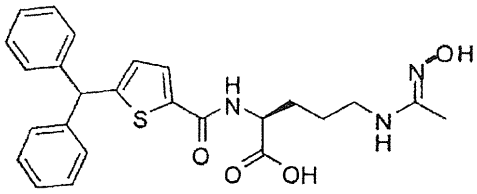
,

,

【化４３－３】



【化４３－４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

，および

,

から選択される、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体。

【請求項６５】

請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項６６】

Ｃ３ａ受容体活性を調節する方法であって、前記Ｃ３ａ受容体を請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体と接触させるステップを含む方法。

【請求項６７】

Ｃ３ａ受容体調節に関連する疾患を治療、予防または改善する方法であって、請求項１

から６４のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容できるその誘導体を投与するステップを含む方法。
【請求項６８】
前記疾患が、急性および慢性炎症性疾患、アテローム硬化症、慢性多発性関節炎、全身性脈管炎、多発性硬化症、アルツハイマー病、ＣＮＳ炎症性疾患、クローン病、食物アレルギー、非気管支アレルギー、変形性関節症、骨粗鬆症、甲状腺疾患、虚血性心疾患、腎疾患、リウマチ疾患、神経疾患、皮膚疾患、生体親和性／ショック疾患、アテローム、腸炎症、甲状腺炎、不妊、化膿性感染に対する感染性、糸球体腎炎、ナイセリア感染に対する感染性、再発性皮下腫脹、粘膜浮腫ならびに血栓症／溶血の再発性エピソードである、請求項６７に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
１．関連出願データ
本出願は、Ｂｉｅｄｉｇｅｒらにより２００６年１２月２２日に出願された米国特許仮出願第６０／８７６，９０６号明細書、発明の名称「Ｃ３Ａ受容体の調節剤およびその使用方法」による優先権を主張する。上記参照出願の開示は、その全体が、参照により本明細書に援用される。
【０００２】
２．分野
本明細書では、Ｃ３ａ受容体活性に関連する状態を治療、予防または改善するための化合物、組成物および方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
３．背景
Ｃ３ａ受容体活性化は、白血球活性化、平滑筋収縮および血管透過性上昇をもたらす。この応答を阻害すると、炎症が遅延すると考えられている。Ｃ３ａ誘発炎症を伴う疾患は、喘息、関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショックおよび心筋虚血障害である。Ｃ３ａ受容体の遮断がいくつかの疾患において有益であり得ると、以下の研究が直接または間接に示している。例えば、Ｃ３ａ受容体欠損マウスは、気道好酸球増加および肺ＩＬ－４産生細胞が減少しており、したがって、気管支肺胞洗浄液中のＴｈ２サイトカイン、ＩＬ５およびＩＬ－１３レベルが低い（Ｄｒｏｕｉｎら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００２年；１６９（１０）：５９２６～３３）。喘息対象における部分アレルゲン誘発後のヒト気管支肺胞洗浄液では、Ｃ３ａおよびｃ５ａが増加する（Ｋｒｕｇら、Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００１年；１６４（１０ Ｐｔ １）：１８４１～３）。マウスモデルにおいて、Ｃ３ａおよびｃ５ａに関連しているＣｒｒｙ（補体受容体関連遺伝子ｙ）の抗体を投与すると、気道過応答性の展開が著しく抑制され、気管支肺胞洗浄液中の炎症性マーカーのレベルが低下した（Ｔａｕｂｅら、Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２００３年；１６８（１１）：１３３３～４１）。Ｃ３ａおよびｃ５ｂ－９形成のほぼ完全な阻害をもたらすＧｌｉａｔｅｃｈ Ｉｎｃ．の抗プロペルジンモノクローナル抗体は、ウサギ免疫複合体沈着関節リウマチモデルにおける炎症を低減する（Ｇｕｐｔａ－Ｂａｎｓａｌら、Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００ Ａｐｒ；３７（５）：１９１～２０１）。小分子Ｃ３ａ阻害剤ＳＢ－２９０１５７は、喘息モデルにおける足浮腫の軽減、好中球動員の阻害および気道炎症の低減を包含するｉｎ ｖｉｖｏ活性を示す（Ａｍｅｓら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１年；１６６（１０）：６３４１～８）。
【０００４】
気道平滑筋細胞中およびアレルギー性応答に関連する細胞でのＣ３ａ受容体の発現は、Ｃ３ａ受容体が喘息およびアレルギーの病態生理に関与し得ることを示唆している。喘息は、アトピーおよび後天性（ＩｇＥ）免疫と強い相関を有する気道および肺粘膜の慢性炎

症性疾患である。しかしながら、平滑筋収縮、粘液分泌および炎症性細胞の動員などの気管支喘息の多くの形態は、補体アナフィラトキシン、特にＣ３ａおよびＣ５ａの作用と一致している。アナフィラトキシンＣ３ａおよびＣ５ａは、活性化副生成物として遊離され、特異的細胞表面受容体と結合して、白血球活性化、平滑筋収縮および血管透過性をもたらす強力な前炎症性メディエイターである。Ｃ３ａ受容体の遺伝子欠失は、アレルゲン誘発後に見られる肺の生理学的変化を防ぐ。さらに、ヒト喘息は、アレルゲンの肺内沈着の後に、著しいレベルのＣ３ａを生じるが、食塩水では生じない（Ｈｕｍｂｌｅｓら、（２０００年）　Ｎａｔｕｒｅ　４０６：９９８～１００１）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

様々な疾患にＣ３ａ受容体が関与しているので、Ｃ３ａ受容体の発現を調節し、かつ／またはＣ３ａ受容体の生物学的活性を調節する化合物が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

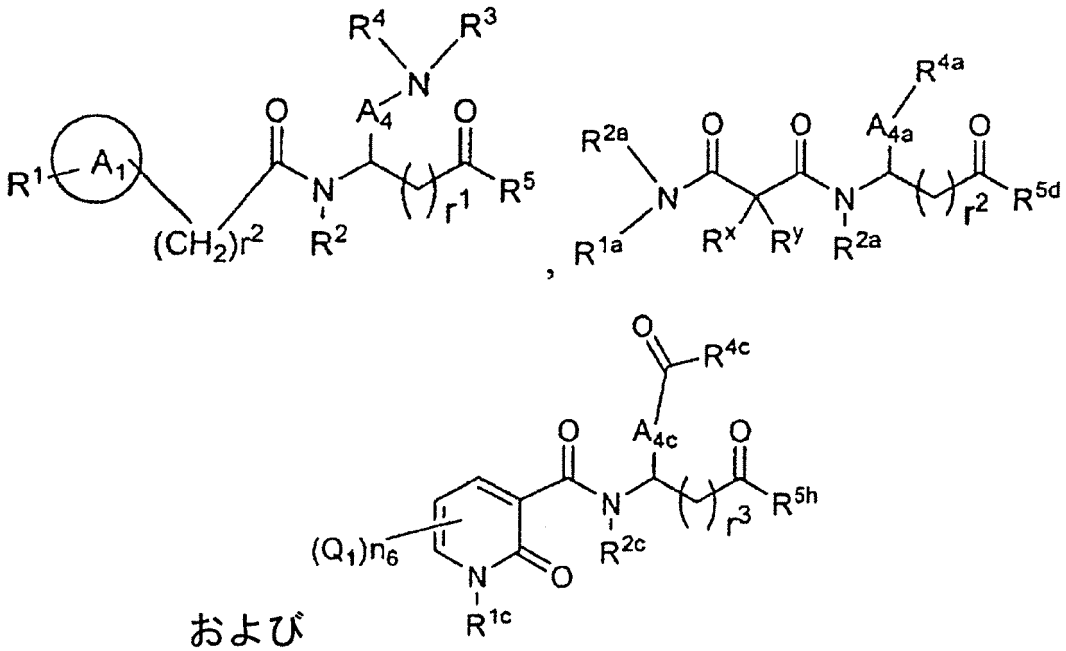
【０００６】

４．概要

本明細書では、Ｃ３ａ受容体調節剤である化合物、その化合物を含有する医薬組成物およびその使用法を提供する。ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物および方法で使用するための化合物は、

【０００７】

【化１】



から選択される式またはその薬学的に許容できる誘導体を有し、式中の記号は、生じる化合物がＣ３ａ調節剤としての活性を示すように選択される。一実施形態では、化合物は、Ｃ３ａ受容体アンタゴニストである。他の実施形態では、化合物は、Ｃ３ａ受容体アゴニストである。

【０００８】

本明細書では、式Ｉの化合物および薬学的に許容できる担体を含有する医薬組成物を提供する。また、本明細書で提供される化合物および組成物を投与することにより、Ｃ３ａ受容体媒介疾患の１つまたは複数の症状を治療、予防または改善する方法を提供する。

【０００９】

ある種の実施形態では、Ｃ３ａ受容体を本明細書で提供される化合物または組成物と接

触させることにより、Ｃ３ａ受容体の作用を調節する方法を本発明では提供する。一実施形態では、Ｃ３ａ受容体を本明細書で提供される化合物または組成物と接触させることにより、Ｃ３ａ受容体の作用に拮抗する方法を本明細書では提供する。他の実施形態では、Ｃ３ａ受容体を本明細書で提供される化合物または組成物と接触させることにより、Ｃ３ａ受容体の作用をアゴナイズする方法を本明細書では提供する。他の実施形態では、これらに限られないが、急性炎症性疾患、アテローム硬化症、慢性多発性関節炎、全身性脈管炎、多発性硬化症、アルツハイマー病、ＣＮＳ炎症性疾患、クローン病、食物アレルギー、非気管支アレルギー、変形性関節症、骨粗鬆症、甲状腺疾患および虚血性心疾患を包含するＣ３ａ受容体活性に関連する疾患または状態の１つまたは複数の症状を治療、予防または改善する方法を本明細書では提供する。一実施形態では、Ｃ３ａ誘発炎症を伴う疾患は、喘息、関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショックおよび心筋虚血性障害である。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

５．詳細な説明

５．１　定義

別段に定義されない限り、本明細書で使用される専門用語および科学用語は、当業者により一般に理解されるのと同様の意味を有する。全ての特許、出願、公開出願および他の刊行物は、その全体が参照により援用される。本明細書の用語について複数の定義が存在する場合には、別段に述べられていない限り、このセクションでの定義が優先される。

【００１１】

本明細書で使用される場合、「対象」は、患者などのヒトを包含する哺乳動物などの動物である。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「Ｃ３ａ受容体媒介疾患、または「Ｃ３ａ受容体媒介状態」との用語は、Ｃ３ａ受容体が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態もしくは状況を意味している。このような疾患または状態には、限定ではないが、急性炎症性疾患、アテローム硬化症、慢性多発性関節炎、全身性脈管炎、多発性硬化症、アルツハイマー病、ＣＮＳ炎症性疾患、クローン病、食物アレルギー、非気管支アレルギー、変形性関節症、骨粗鬆症、甲状腺疾患および虚血性心疾患が包含される。また、喘息、関節リウマチ、乾癬、敗血症性ショックおよび心筋虚血性障害を包含するＣ３ａ誘発炎症を伴う疾患が包含される。

【００１３】

本明細書で使用される場合、生物学的活性は、化合物、組成物または他の混合物をｉｎ　ｖｉｖｏ投与すると生じる化合物のｉｎ　ｖｉｖｏ活性または生理学的応答を指す。生物学的活性は例えば、このような化合物、組成物および混合物の治療作用および薬物動態を含む。生物学的活性は、このような活性を試験するために設計されたｉｎ　ｖｉｔｒｏ系で観察することができる。

【００１４】

本明細書で使用される場合、化合物の薬学的に許容できる誘導体には、その塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグが包含される。このような誘導体は、当業者であれば、誘導体化などの知られている方法を使用して、容易に調製することができる。製造された化合物は、動物またはヒトに、著しい毒性作用を伴わずに投与することができ、薬学的に活性であるか、またはプロドラッグである。薬学的に許容できる塩には、これらに限られないが、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－パラ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１’－イルメチルベンゾイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミン塩；これらに限られないが、リチウム

、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属塩；これらに限られないが、バリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩；これらに限られないが、亜鉛などの遷移金属塩；ならびにこれらに限られないが、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムなどの無機塩が包含されるがこれに限られず；また、これらに限られないが、塩酸塩および硫酸塩などの鉱酸の塩；ならびにこれらに限られないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、メタンスルホン酸塩およびフマル酸塩などの有機酸の塩が包含される。薬学的に許容できるエステルには、これらに限られないが、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびボロン酸が包含される酸性基の、これらに限られないがアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルエステルが包含されるが、これらに限られない。薬学的に許容できるエノールエーテルには、これらに限られないが、式Ｃ＝Ｃ（ＯＲ）の誘導体が包含され、式中、Ｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルである。薬学的に許容できるエノールエステルには、これらに限られないが、式Ｃ＝Ｃ（ＯＣ（Ｏ）Ｒ）の誘導体が包含され、式中、Ｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルおよびシクロアルキルである。薬学的に許容できる溶媒和物および水和物は、化合物と、１個もしくは複数の溶媒もしくは水分子または１から約１００個もしくは１から約１０個もしくは１から約２、３もしくは４個の溶媒もしくは水分子との複合体である。

【００１５】

本明細書で使用される場合、治療は、疾患または障害の１つまたは複数の症状を改善するか、または別段に有利に変える任意の方法を意味している。治療はまた、炎症を治療するための使用などの、本明細書の組成物の任意の医学的使用を含む。

【００１６】

本明細書で使用される場合、特定の化合物または医薬組成物を投与することによる特定の障害の症状の緩和は、永続的または一時的、持続的または過渡的であるかに関わらず、組成物の投与によるか、またはそれに関連し得る任意の軽減を指す。

【００１７】

本明細書で使用される場合、および別段に示されていない限り、「管理する」、「管理すること」および「管理」との用語は、既に疾患または障害を患ったことのある患者において規定の疾患または障害の再発を予防することおよび／または疾患または障害を患ったことのある患者が寛解の状態を維持している期間を延長することを内包している。この用語は、疾患または障害の閾値、進展および／または持続期間を変調すること、または患者が疾患または障害に応答する仕方を変えることを内包する。

【００１８】

本明細書で使用される場合、IC_{50}は、このような応答を測定するアッセイにおいて最大応答の５０％阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度または用量を指す。

【００１９】

本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含有することがあることを理解されたい。このようなキラル中心は、（Ｒ）もしくは（Ｓ）配置であってよいか、またはそれらの混合物であってよい。したがって、本明細書で提供される化合物は、鏡像異性体的に純粋であるか、または立体異性体もしくはジアステレオ異性体混合物であってよい。このように、当業者であれば、その（Ｒ）形での化合物の投与は、ｉｎ　ｖｉｖｏでエピマー化される化合物では、その（Ｓ）形での化合物の投与と等しいことを理解するであろう。

【００２０】

本明細書で使用される場合、実質的に純粋とは、十分に均一で、このような純度を評価するために当業者により使用される薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）および質量分析法（ＭＳ）などの標準的な分析方法により決定して容易に検出可能な不純物を含有しないようであるか、または、さらに精製しても、物質の酵素および生物学的活性などの物理的および化学的特性が検出可能に

変化しないであろうほど十分に純粋なことを意味している。実質的に化学的に純粋な化合物を製造するために化合物を精製する方法は、当業者に知られている。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってもよい。このような場合、さらなる精製で、化合物の特定の活性を高めることができる。本開示は、このような可能な異性体の全て、さらに、そのラセミおよび光学純粋な形態を包含することを意図している。光学的に活性な（＋）および（－）、（Ｒ）－および（Ｓ）－または（Ｄ）－および（Ｌ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができるか、または逆相ＨＰＬＣなどの慣用の技術を使用して分割することができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、別段に規定されていない限り、化合物は、ＥおよびＺ幾何異性体の両方を包含することが意図されている。同様に、全ての互変異性形態もまた、包含されることが意図されている。

【００２１】

本明細書で使用される場合、アルキル、アルコキシ、カルボニルなどの用語は、当業者に通常理解される通りに使用される。

【００２２】

本明細書で使用される場合、アルキル、アルケニルおよびアルキニル炭素鎖は、規定されていなければ、１から２０個の炭素または１から１６個の炭素を含有し、直鎖または分枝鎖である。２から２０個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある種の実施形態では、１から８個の二重結合を含有し、２から１６個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある種の実施形態では、１から５個の二重結合を含有する。２から２０個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある種の実施形態では、１から８個の三重結合を含有し、２から１６個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある種の実施形態では、１から５個の三重結合を含有する。例示的なアルキル、アルケニルおよびアルキニル基には、本明細書では、これらに限られないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、イソヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、アセチレニルおよびヘキシニルが包含される。本明細書で使用される場合、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルは、約１または約２個の炭素から約６個の炭素を有する炭素鎖を指す。本明細書で使用される場合、「アルキ（ケニ）（キニ）ル」は、少なくとも１個の二重結合および少なくとも１個の三重結合を含有するアルキル基を指す。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、炭化水素鎖に挿入されている１個または複数の酸素、硫黄（Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$基を包含する）または置換もしくは非置換窒素原子（－ＮＲ－および－Ｎ$^+$ＲＲ－基を包含し、ここで、１個または複数の窒素置換基は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ’またはＣＯＲ’（式中、Ｒ’は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ＯＹまたは－ＮＹＹ’であり、ここで、ＹおよびＹ’は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）である）を有し、一実施形態では、１から約２０個の原子を有し、他の実施形態では、１から１２個の原子を鎖中に有する、直鎖、分枝鎖または環式、ある種の実施形態では、直鎖または分枝鎖の、脂肪族炭化水素基を指す。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、ある種の実施形態では、３から１０個の炭素原子、他の実施形態では、３から６個の炭素原子の、飽和単環式または多環式環系を指し；シクロアルケニルおよびシクロアルキニルは、少なくとも１個の二重結合および少なくとも１個の三重結合をそれぞれ包含する、単環式または多環式環系を指す。シクロアルケニルおよびシクロアルキニル基は、ある種の実施形態では、３から１０個の炭素原子を含有してよく、シクロアルケニル基は、さらなる実施形態では、４から７個の炭素原子を含有し、シクロアルキニル基は、さらなる実施形態では、８から１０個の炭素原子を含有する。シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル基の環系は、

１個の環から、または縮合、架橋もしくはスピロ結合で連結していてもよい２個以上の環から構成されていてよい。「シクロアルキ（ケニ）（キニ）ル」は、少なくとも１個の二重結合および少なくとも１個の三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」および「置換シクロアルキニル」は、それぞれ、１個または複数の置換基、ある種の実施形態では、１から３個または４個の置換基で置換されている、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニル基を指し、ここで、置換基は、本明細書で定義される通りであり、一般的には、Ｑ１から選択される。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、６から１９個の炭素原子を含有する芳香族単環式または多環式基を指す。アリール基には、これらに限られないが、フルオレニル、置換フルオレニル、フェニル、置換フェニル、ナフチルおよび置換ナフチルなどの基が包含される。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、環系中の１個または複数、一実施形態では、１から３個の原子が、ヘテロ原子、即ち、窒素、酸素または硫黄を包含するがこれらに限られない炭素以外の元素である、ある種の実施形態では、約５員から約１５員の、単環式または多環式芳香族環系を指す。ヘテロアリール基は、ベンゼン環に縮合していてもよい。ヘテロアリール基には、これらに限られないが、フリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、Ｎ－メチルピロリル、キノリニルおよびイソキノリニルが包含される。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーリウム」基は、１個または複数のヘテロ原子で正に荷電されているヘテロアリール基である。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、環系中の１個または複数、ある種の実施形態では、１から３個の原子が、ヘテロ原子、即ち、窒素、酸素または硫黄を包含するがこれらに限られない炭素以外の元素である、一実施形態では、３員から１０員、他の実施形態では、４員から７員、さらなる実施形態では、５員から６員の、単環式または多環式非芳香族環系を指す。１個または複数のヘテロ原子が窒素である実施形態では、窒素は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、グアニジノ、アミジノで置換されていてもよいか、または窒素は、四級化されて、置換基が上記の通り選択されるアンモニウム基を形成してよい。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」および「置換ヘテロシクリル」は、それぞれ、１個または複数の置換基、ある種の実施形態では、１から３個または４個の置換基で置換されている、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基を指し、ここで、置換基は、本明細書で定義される通りであり、一般的には、Ｑ１から選択される。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」は、アルキルの水素原子のうちの１個がアリール基に置き換えられているアルキル基を指す。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」は、アルキルの水素原子のうちの１個がヘテロアリール基に置き換えられているアルキル基を指す。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」は、一実施形態では、１から約２０個の炭

素原子を有し、他の実施形態では、１から１２個の炭素を有する、直鎖、分枝鎖または環式、ある種の実施形態では、直鎖または分枝鎖の、二価脂肪族炭化水素基を指す。さらなる実施形態では、アルキレンには、低級アルキレンが包含される。アルキレン基に沿って、１個または複数の酸素、硫黄（Ｓ（＝Ｏ）およびＳ（＝Ｏ）$_2$基を包含する）または置換もしくは非置換窒素原子（－ＮＲ－および－Ｎ$^+$ＲＲ－基を包含する）が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ’またはＣＯＲ’であり、ここで、Ｒ’は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、－ＯＹまたは－ＮＹＹ’であり、ここで、ＹおよびＹ’は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。アルキレン基には、これらに限られないが、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン（－（ＣＨ$_2$）$_3$－）、メチレンジオキシ（－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－）およびエチレンジオキシ（－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－）が包含される。低級「アルキレン」との用語は、１から６個の炭素を有するアルキレン基を指す。ある種の実施形態では、アルキレン基は、１から３個の炭素原子のアルキレンを包含する低級アルキレンである。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」は、ある種の実施形態では、２から約２０個の炭素原子および少なくとも１個の二重結合を、他の実施形態では、１から１２個の炭素を有する、直鎖、分枝鎖または環式、一実施形態では、直鎖または分枝鎖の、二価脂肪族炭化水素基を指す。さらなる実施形態では、アルケニレン基には、低級アルケニレンが包含される。アルケニレン基に沿って、１個または複数の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は、アルキルである。アルケニレン基には、これらに限られないが、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ－および－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－が包含される。「低級アルケニレン」との用語は、２から６個の炭素を有するアルケニレン基を指す。ある種の実施形態では、アルケニレン基は、３から４個の炭素原子のアルケニレンを包含する低級アルケニレンである。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」は、一実施形態では、２から約２０個の炭素原子および少なくとも１個の三重結合を、他の実施形態では、１から１２個の炭素を有する、直鎖、分枝鎖または環式、ある種の実施形態では、直鎖または分枝鎖の、二価脂肪族炭化水素基を指す。さらなる実施形態では、アルキニレンには、低級アルキニレンが包含される。アルキニレン基に沿って、１個または複数の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は、アルキルである。アルキニレン基には、これらに限られないが、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－および－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－が包含される。「低級アルキニレン」との用語は、２から６個の炭素を有するアルキニレン基を指す。ある種の実施形態では、アルキニレン基は、３から４個の炭素原子のアルキニレンを包含する低級アルキニレンである。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「アルキ（ケニ）（キニ）レン」は、一実施形態では、２から約２０個の炭素原子ならびに少なくとも１個の三重結合および少なくとも１個の二重結合を；他の実施形態では、１から１２個の炭素を有する、直鎖、分枝鎖または環式、ある種の実施形態では、直鎖または分枝鎖の、二価脂肪族炭化水素基を指す。さらなる実施形態では、アルキ（ケニ）（キニ）レンには、低級アルキ（ケニ）（キニ）レンが包含される。アルキニレン基に沿って、１個または複数の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は、アルキルである。アルキ（ケニ）（キニ）レン基には、これらに限られないが、－Ｃ＝Ｃ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃ≡Ｃ－が包含され、ここで、ｎは、１または２である。「低級アルキ（ケニ）（キニ）レン」との用語は、６個までの炭素を有するアルキ（ケニ）（キニ）レン基を指す。ある種の実施形態では、アルキ（ケニ）（キニ）レン基は、約４個の炭素原子を有する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキレン」は、ある種の実施形態では、３から１０個の炭素原子、他の実施形態では、３から６個の炭素原子の、二価飽和単環式または多環式環系を指す；シクロアルケニレンおよびシクロアルキニレンは、それぞれ、少なくとも１個の二重結合および少なくとも１個の三重結合を包含する、二価単環式または多環式環系を指す。シクロアルケニレンおよびシクロアルキニレン基は、ある種の実施形態では、３から１０個の炭素原子を含有し、ここで、シクロアルケニレン基は、ある種の実施形態では、４から７個の炭素原子を含有し、シクロアルキニレン基は、ある種の実施形態では、８から１０個の炭素原子を含有する。シクロアルキレン、シクロアルケニレンおよびシクロアルキニレン基の環系は、１個の環から、または縮合、架橋もしくはスピロ結合で連結していてもよい２個以上の環から構成されていてよい。「シクロアルキ（ケニ）（キニ）レン」は、少なくとも１個の二重結合および少なくとも１個の三重結合を含有するシクロアルキレン基を指す。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「置換アルキレン」、「置換アルケニレン」、「置換アルキニレン」、「置換シクロアルキレン」、「置換シクロアルケニレン」および「置換シクロアルキニレン」は、それぞれ、１個または複数の置換基、ある種の実施形態では、１から３個または４個の置換基で置換されている、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレンおよびシクロアルキニレン基を指し、ここで、置換基は、本明細書で定義される通りであり、一般的には、Q^1から選択される。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「アリーレン」は、一実施形態では、５から約２０個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を、他の実施形態では、５から１２個の炭素を有する、単環式または多環式、ある種の実施形態では、単環式の、二価芳香族基を指す。さらなる実施形態では、アリーレンには、低級アリーレンが包含される。アリーレン基には、これらに限られないが、１，２－、１，３－および１，４－フェニレンが包含される。「低級アリーレン」との用語は、５または６個の炭素を有するアリーレン基を指す。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」は、環系中の１個または複数、ある種の実施形態では、１から３個の原子が、ヘテロ原子、即ち、窒素、酸素または硫黄を包含するがこれらに限られない炭素以外の元素である、一実施形態では、約５員から約１５員の、二価単環式または多環式芳香族環系を指す。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリレン」は、環系中の１個または複数（１から３個を包含する）の原子が、ヘテロ原子、即ち、窒素、酸素または硫黄を包含するがこれらに限られない炭素以外の元素である、ある種の実施形態では、３員から１０員、一実施形態では、４員から７員、他の実施形態では、５員から６員の、二価単環式または多環式非芳香族環系を指す。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「置換アリーレン」、「置換ヘテロアリーレン」および「置換ヘテロシクリレン」は、それぞれ、１個または複数の置換基、ある種の実施形態では、１から３個または４個の置換基で置換されている、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレン基を指し、ここで、置換基は、本明細書で定義される通りであり、一般的には、Q^1から選択される。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハライド」は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを指す。

【００４４】

本明細書で使用される場合、擬ハライドまたは擬ハロ基は、ハライドと実質的に同様に行動する基である。このような化合物は、ハライドと同様に使用し、同様に処理することができる。擬ハライドには、これらに限られないが、シアノ、チオシアネート、セレノシ

アネート、トリフルオロメトキシおよびアジドが包含される。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子の１個または複数が、ハロゲンにより置き換えられているアルキル基を指す。このような基には、これらに限られないが、クロロメチル、トリフルオロメチルおよび１クロロ２フルオロエチルが包含される。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、Ｒがハロアルキル基であるＲＯを指す。

【００４７】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」は、二価ラジカル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－を指す。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニル」は、Ｃ（Ｏ）NH_2を指す。

【００４９】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノカルボニル」は、Ｒが低級アルキルを包含するアルキルであるＣ（Ｏ）ＮＨＲを指す。本明細書で使用される場合、「ジアルキルアミノカルボニル」は、Ｒ’およびＲが、独立に、低級アルキルを包含するアルキルであるＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒを指し、「カルボキサミド」は、Ｒ’およびＲが、独立に、低級アルキルを包含するアルキルである式－ＮＲ’ＣＯＲの基を指す。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキルアミノカルボニル」は、ＲおよびＲ’の一方が、フェニルなどの低級アリールを包含するアリールであり、ＲおよびＲ’の他方が、低級アルキルを包含するアルキルである－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’を指す。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「アリールアミノカルボニル」は、Ｒが、フェニルなどの低級アリールを包含するアリールである－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲを指す。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシカルボニル」は、－ＣＯＯＨを指す。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「アルコキシカルボニル」は、Ｒが、低級アルキルを包含するアルキルである－Ｃ（Ｏ）ＯＲを指す。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシカルボニル」は、Ｒが、フェニルなどの低級アリールを包含するアリールである－Ｃ（Ｏ）ＯＲを指す。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」および「アルキルチオ」は、Ｒが、低級アルキルを包含するアルキルであるＲＯ－およびＲＳ－を指す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」および「アリールチオ」は、Ｒが、フェニルなどの低級アリールを包含するアリールであるＲＯ－およびＲＳ－を指す。

【００５７】

本明細書で使用される場合、「オキソ」は、＝Ｏを指す。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「チオキソ」は、＝Ｓを指す。

【００５９】

任意の所定の置換基の数が明示されていない場合（例えば、「ハロアルキル」）、１個または複数の置換基が存在してよい。例えば、「ハロアルキル」は、１個または複数の同じか異なるハロゲンを包含してよい。他の例として、

【００６０】

「$C_{1\sim3}$アルコキシフェニル」は、１個または複数の同じか異なる、１、２または３

個の炭素を含有するアルコキシ基を包含してよい。

【００６１】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸および他の化合物のための略語は、別段に示されていない限り、その一般的な用法、認められている略語またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ（（１９７２年） Ｂｉｏｃｈｅｍ．１１：９４２～９４４参照）に従っている。

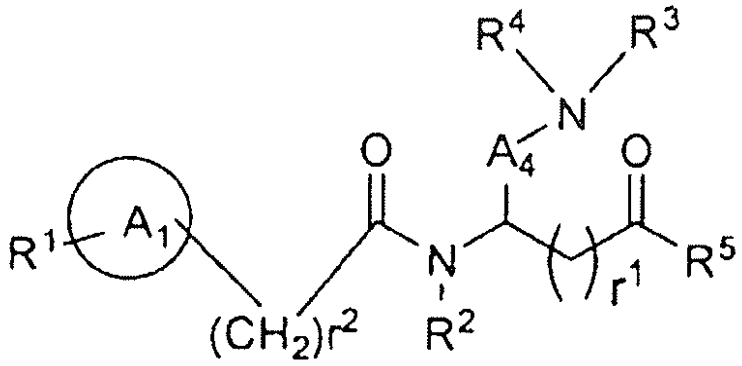
【００６２】

５．２ 化合物

ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物および方法で使用するための化合物は、式Ｉまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【００６３】

【化２】



［式中、

A_1は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^1は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、

R^2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^5は、ＯＲまたは$NR^{5a}R^{5b}$であり、

R^{5a}およびR^{5b}は、

ｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

ｉｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

A_4は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^3およびR^4は、

ｉ）R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^4は、R^3、$-C(=R^6)NR^7R^8$、$-C(=NR)R$、$-C(O)R^9$、$-S(O)_nR^9$、$-S(O)_2NHR^{9a}$、$-C(O)NHR^{9a}$または$-(CH_2)_xOH$である、

ｉｉ）R^3およびR^4は、一緒になって、$=CRNR^{5a}R^{5b}$を形成する、または

ｉｉｉ）R^3は、存在しないか、水素または低級アルキルであり、R^4は、A_4およびそれによって置換されている窒素原子と共に、５員～７員の芳香族複素環または複素環を形成する

から選択され、

各Ｒは、独立に、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、
R^6は、NR^{6x}または Ｏであり、
R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシ、Ｃ（Ｏ）R^9または Ｓ（Ｏ）$_n R^9$であり、
R^7およびR^8は、
ｉ）R^7は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^8は、R^7、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^9および Ｓ（Ｏ）$_n R^9$から選択される、または
ｉｉ）R^7およびR^8は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
R^9は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、
R^{9a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、
ｎは、０～２であり、r^1は、０～３であり、r^2は、０～３であり、ｘは、１～６である］。

【００６４】

ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物および方法で使用するための化合物は、
A_1は、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、
R^1は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、
R^2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
R^5は、ＯＲまたは$NR^{5a}R^{5b}$であり、
R^{5a}およびR^{5b}は、
ｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または
ｉｉ）R^{5a}およびR^{5b}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
A_4は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、
R^3およびR^4は、
ｉ）R^3は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^4は、R^3、－Ｃ（＝R^6）NR^7R^8、－Ｃ（＝ＮＲ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）R^9、－Ｓ（Ｏ）$_n R^9$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨR^{9a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨR^{9a}または－（ＣＨ$_2$）$_x$ＯＨである、
ｉｉ）R^3およびR^4は、一緒になって、＝ＣＲＮ$R^{5a}R^{5b}$を形成する、または
ｉｉｉ）R^3は、存在しないか、水素または低級アルキルであり、R^4は、A_4およびそれによって置換されている窒素原子と共に、５員～７員の芳香族複素環または複素環を形成する
から選択され、

各Ｒは、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、
R^6は、NR^{6x}または Ｏであり、
R^{6x}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）R^9または Ｓ（Ｏ）$_n R^9$であり、
R^7およびR^8は、
ｉ）R^7は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^8は、R^7、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^9および Ｓ（Ｏ）$_n R^9$から選択される、または
ｉｉ）R^7およびR^8は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
R^9は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、
R^{9a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、
ｎは、０～２であり、r^1は、０～３であり、r^2は、０～３であり、ｘは、１～６である式Ｉまたは薬学的に許容できるその誘導体である。

【００６５】

ある種の実施形態では、Ｒ、R^1～R^9、A_1　R^{5a}、R^{5b}、R^{6x}およびR^{9a}は、Q^1からそれぞれ独立に選択される１個または複数、ある種の実施形態では、１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Q^1は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリ

ール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、Ｐ（R^{50}）$_2$、Ｐ（＝Ｏ）（R^{50}）$_2$、ＯＰ（＝Ｏ）（R^{50}）$_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－）、アルキレンジオキシ（即ち、－Ｏ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）、チオアルキレンオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－Ｏ－）またはアルキレンジチオキシ（即ち、－Ｓ－（CH_2）$_y$－Ｓ－）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^1基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

各Q^1は、独立に、非置換であるか、それぞれ独立にQ^2から選択される１、２または３個の置換基で置換されており、

各Q^2は、独立に、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、１から２個の二重結合を含有するアルケニル、１から２個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオ

キシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、Ｎ－アルキルウレイド、Ｎ－アリールウレイド、Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ’－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアルキル－Ｎ’－アリールウレイド、Ｎ－アルキル－Ｎ’，Ｎ’－ジアリールウレイド、Ｎ－アリール－Ｎ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’－ジアリール－Ｎ’－アルキルウレイド、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、$-N^{+}R^{51}R^{52}R^{53}$、$P(R^{50})_2$、$P(=O)(R^{50})_2$、$OP(=O)(R^{50})_2$、$-NR^{60}C(=O)R^{63}$、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリールアミノスルホニルまたはアルキルアリールアミノスルホニルであるか、または１，２もしくは１，３配置で原子を置換している２個のQ^2基は、一緒になって、アルキレン、アルキレンオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-$）、アルキレンチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-$）、アルキレンジオキシ（即ち、$-O-(CH_2)_y-O-$）、チオアルキレンオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-O-$）またはアルキレンジチオキシ（即ち、$-S-(CH_2)_y-S-$）を形成し、ここで、ｙは、１または２であるか、または、同じ原子を置換している２個のQ^2基は、一緒になって、アルキレンを形成し、

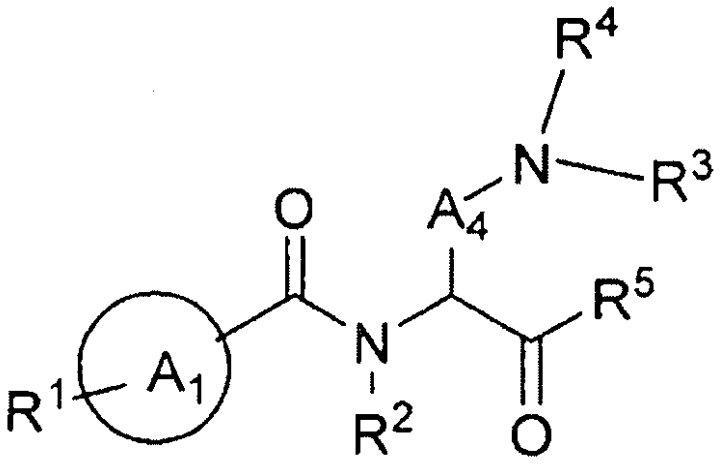
R^{50}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは$-NR^{70}R^{71}$であり、ここで、R^{70}およびR^{71}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルまたはヘテロシクリルであるか、またはR^{70}およびR^{71}は、一緒になって、アルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレンまたはチアアルキレンを形成し、

R^{51}、R^{52}およびR^{53}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

R^{60}は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

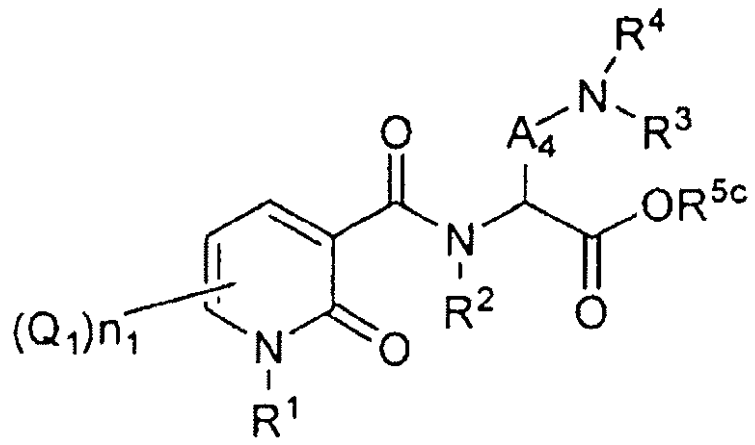
R^{63}は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールまたは$-NR^{70}R^{71}$である。

【００６６】
ある種の実施形態では、A_1は、アリーレンまたはヘテロアリーレンである。ある種の実施形態では、A_1は、Ｎ、ＳおよびＯから選択される１、２、３個以上のヘテロ原子を含有する５員から７員のヘテロアリーレンである。一実施形態では、A_1は、５員または６員のヘテロアリーレン環、例えば、１個または複数の酸素、硫黄および／または窒素原子を含有するヘテロアリーレン環である。一実施形態では、A_1は、Ｎ、ＳおよびＯから選択される１、２、３個以上のヘテロ原子を含有する５員から７員のヘテロシクリレンである。一実施形態では、A_1は、５員または６員のヘテロシクリレン環、例えば、１個または複数の酸素、硫黄および／または窒素原子を含有するヘテロシクリレン環である。一実施形態では、A_1は、オキソ基で置換されていてもよいピリジニルである。一実施形態では、A_1は、フェニレンまたは２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジニルである。一実施形態では、A_1は、フラニルである。一実施形態では、A_1は、チエニルである。
【００６７】
ある種の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、A_1がフラニルである場合に、R^4が－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2以外であるようなものである。ある種の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、A_1がフラニルである場合に、R^4が、－Ｃ（＝R^6）ＮR^7 R^8以外であるものである。ある種の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、A_1が５員のヘテロアリーレンである場合に、R^4が－Ｃ（＝R^6）ＮR^7 R^8以外であるものである。ある種の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、A_1がフラニル以外である場合のものである。ある種の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、A_1が５員のヘテロアリーレン以外であるものである。
【００６８】
一実施形態では、r^2は、１である。一実施形態では、r^2は、０である。
【００６９】
一実施形態では、化合物は、式ＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【００７０】
【化３】



［式中の記号は、本明細書に記載されている通りである］。
【００７１】
一実施形態では、化合物は、式ＩＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【００７２】

【化４】



［式中、
R^{5c}は、水素または低級アルキルであり、
n_1は、０から３であり、他の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【００７３】

ある種の実施形態では、R^1は、置換または非置換アルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。一実施形態では、R^1は、メチル、ベンジル、フェニル、２，２－ジフェニルエチル、３，３－ジフェニルプロピル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル、ジチオフェン－２イル－メチルまたはナフチルである。一実施形態では、R^1は、メチル、ベンジル、フェニル、２，２－ジフェニルエチル、３，３－ジフェニルプロピル、ナフチルメチル、ビフェニルメチルまたはナフチルである。

【００７４】

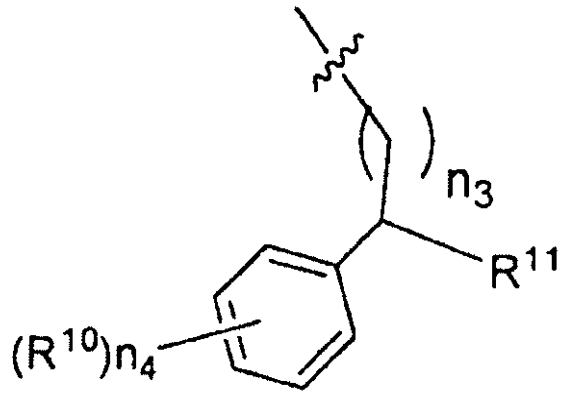
一実施形態では、R^1上の置換基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、ハロアリール、アルコキシ、ハロアリールおよびハロアルキルアリールから選択される１個または複数の基から、一実施形態では、１、２、３または４個の基から選択される。一実施形態では、R^1上の置換基は、メチル、フルオロ、トリフルオロメチル、ブロモ、イソプロピル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニル、メトキシ、ｏ－トリル、ｍ－トリル、ｐ－トリル、フルオロフェニル、ジメチルフェニルおよびトリフルオロメチルフェニルから選択される１、２、３または４個の基から選択される。

【００７５】

一実施形態では、R^1は、下式を有する：

【００７６】

【化５】



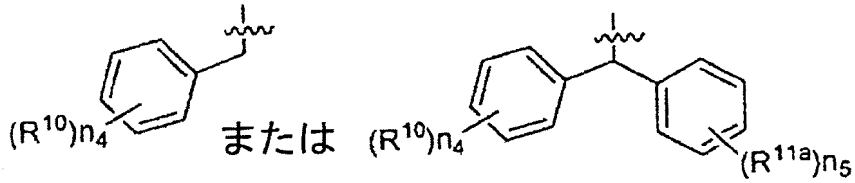
［式中、ｎ$_3$は、０から３であり、ｎ$_4$は、０から５であり、
Ｒ^{11}は、水素、アルキル、アリール、アルキルアリール、ハロアリールまたはハロアルキルアリールであり、
Ｒ^{10}は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、ハロアリール、アルコキシ、ハロアリールまたはハロアルキルアリールである］。

【００７７】
一実施形態では、Ｒ^{11}は、水素、メチル、フェニル、ｏ－トリル、ｍ－トリル、ｐ－トリル、４－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、３，５－ジメチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニルまたは４－トリフルオロメチルフェニルである。一実施形態では、Ｒ^{10}は、水素、メチル、フルオロ、ブロモ、イソプロピル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニルまたはメトキシである。一実施形態では、ｎ$_3$は、０、１、２または３である。一実施形態では、ｎ$_3$は、１または２である。一実施形態では、ｎ$_4$は、０、１、２または３である。一実施形態では、ｎ$_4$は、１または２である。

【００７８】
一実施形態では、Ｒ^{1}は、下式を有する：

【００７９】

【化６】

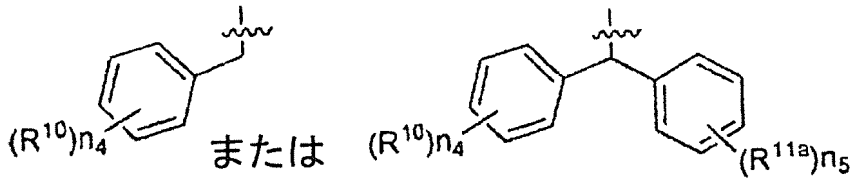


［式中、Ｒ^{10}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ、イソプロピル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニルまたはメトキシであり、Ｒ^{11a}は、水素、メチル、フルオロまたはトリフルオロメチルであり、ｎ$_5$は、１、２または３であり、他の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【００８０】
一実施形態では、Ｒ^{1}は、下式を有する：

【００８１】

【化７】



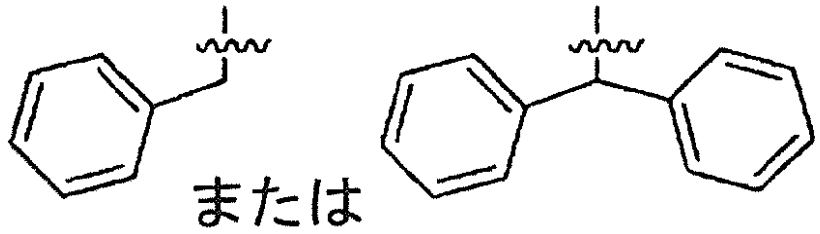
［式中、Ｒ^{10}は、水素、メチル、フルオロ、ブロモ、イソプロピル、フェニル、ベンジル、ナフチル、イソプロピルフェニル、フルオロフェニルまたはメトキシであり、Ｒ^{11a}は、水素、メチル、フルオロまたはトリフルオロメチルであり、ｎ$_5$は、１、２または３であり、他の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【００８２】

一実施形態では、Ｒ^{1}は、下式を有する：

【００８３】

【化８】



【００８４】

一実施形態では、Ｒ^{2}は、水素または低級アルキルである。一実施形態では、Ｒ^{2}は、水素またはメチルである。一実施形態では、Ｒ^{2}は、水素である。

【００８５】

一実施形態では、Ｒ^{3}は、水素、低級アルキルまたはアリールである。一実施形態では、Ｒ^{3}は、水素、メチル、エチルまたはフェニルである。一実施形態では、Ｒ^{3}は、水素、メチルまたはフェニルである。一実施形態では、Ｒ^{3}は、水素である。

【００８６】

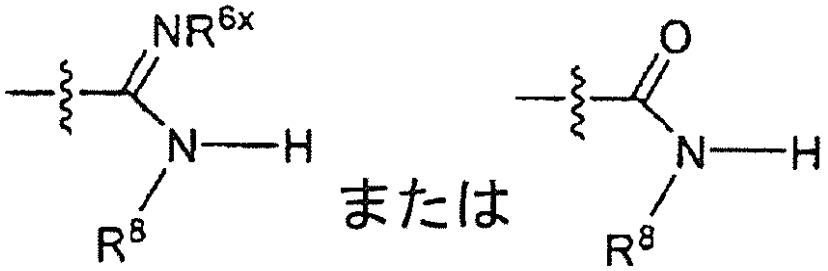
一実施形態では、Ｒ^{5}は、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルコキシである。一実施形態では、Ｒ^{5}は、ヒドロキシまたはアルコキシである。一実施形態では、Ｒ^{5}は、ヒドロキシまたは低級アルコキシである。一実施形態では、Ｒ^{5}は、ヒドロキシまたはメトキシである。

【００８７】

一実施形態では、Ｒ^{4}は、アルキル、Ｃ（＝ＮＲ）Ｒ、Ｃ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}またはＳ（Ｏ）$_n$Ｒ^{9}である。一実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^8、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}またはＳ（Ｏ）$_n$Ｒ^{9}である。一実施形態では、Ｒ^{4}は、アリールオキシカルボニル、アルキルアリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはＣ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}である。一実施形態では、Ｒ^{4}は、エチル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－トリルスルホニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、ピリミジン－２－イルまたはＣ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}である。一実施形態では、Ｒ^{4}は、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－トリルスルホニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、ピリミジン－２－イルまたはＣ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}である。

【００８８】
一実施形態では、R^7は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^8は、水素、ニトロ、C（O）R^9およびS（O）$_n$$R^9$から選択される。一実施形態では、$R^7$および$R^8$は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する。
【００８９】
一実施形態では、R^9は、アルキル、アルコキシまたはアリールである。一実施形態では、R^9は、アルコキシまたはアリールである。
一実施形態では、R^4は、－C（＝NR）Rまたは－C（＝R^6）N$R^7$$R^8$であり、ここで、
R^6は、NR^{6x}またはOであり、
R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、－C（O）R^9または－S（O）$_n$$R^9$であり、
R^7は、水素またはアルキルであり、
R^8は、水素、アルキル、ニトロ、C（O）R^9またはS（O）$_n$$R^9$であり、
各Rは、独立に、水素、ヒドロキシ、アルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。
【００９０】
一実施形態では、R^4は、－C（＝R^6）N$R^7$$R^8$であり、ここで、
R^6は、NR^{6x}またはOであり、
R^{6x}は、水素、アルキル、－C（O）R^9または－S（O）$_n$$R^9$であり、
R^7は、水素またはアルキルであり、
R^8は、水素、アルキル、ニトロ、C（O）R^9またはS（O）$_n$$R^9$である。
【００９１】
一実施形態では、R^4は、－C（＝R^6）N$R^7$$R^8$であり、ここで、
R^6は、NR^{6x}またはOであり、
R^{6x}は、水素、ヒドロキシ、メチル、イソプロピルまたはエトキシカルボニルであり、
R^7は、水素であり、
R^8は、水素、ニトロ、イソプロピル、エトキシカルボニルまたはｐ－トリルスルホニルである。
【００９２】
一実施形態では、R^4は、－C（＝R^6）N$R^7$$R^8$であり、
R^6は、NR^{6x}またはOであり、
R^{6x}は、水素、メチルまたはエトキシカルボニルであり、
R^7は、水素であり、
R^8は、水素、ニトロ、エトキシカルボニルまたはｐ－トリルスルホニルである。
【００９３】
一実施形態では、R^4は、下式を有する：
【００９４】

【化９】



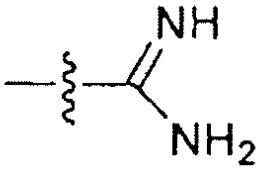
［式中、Ｒ^{6x}は、水素、メチルまたはエトキシカルボニルであり、Ｒ^{8}は、水素、ニトロ、エトキシカルボニルまたはｐ－トリルスルホニルである］。

【００９５】

一実施形態では、Ｒ^{4}は、下式を有する：

【００９６】

【化１０】

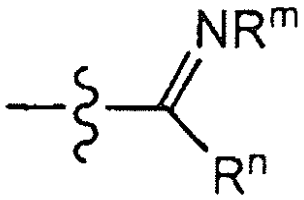


【００９７】

一実施形態では、Ｒ^{4}は、下式を有する：

【００９８】

【化１１】



［式中、Ｒ^{m}は、水素、ヒドロキシまたはアルキルであり、Ｒ^{n}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルコキシカルボニルアリルまたはカルボキシアルキルである］。一実施形態では、Ｒ^{m}は、水素、ヒドロキシまたはイソプロピルであり、Ｒ^{n}は、水素、メチル、シクロプロピル、フェニル、ピリジニル、エトキシカルボニルメチルまたはカルボキシメチルである。

【００９９】

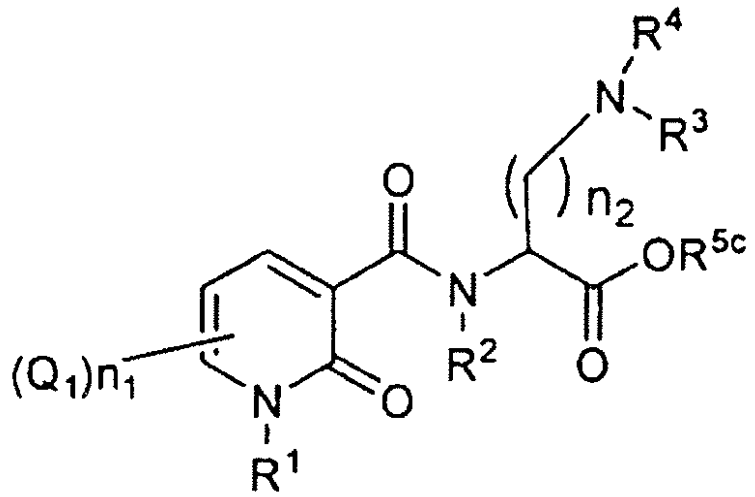
ある種の実施形態では、Ａ$_{4}$は、アルキレン、アリーレン、アラルキレンまたはアルキルアリーレンである。一実施形態では、Ａ$_{4}$は、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ$_{2}$－またはアリーレンであり、ここで、ｎ$_{2}$は、１～５である。一実施形態では、Ａ$_{4}$は、フェニレンである。一実施形態では、ｎ$_{2}$は、１、２、３、４または５である。一実施形態では、ｎ$_{2}$は、２、３または４である。一実施形態では、ｎ$_{2}$は、３である。

【０１００】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式ＩＶまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する

【０１０１】

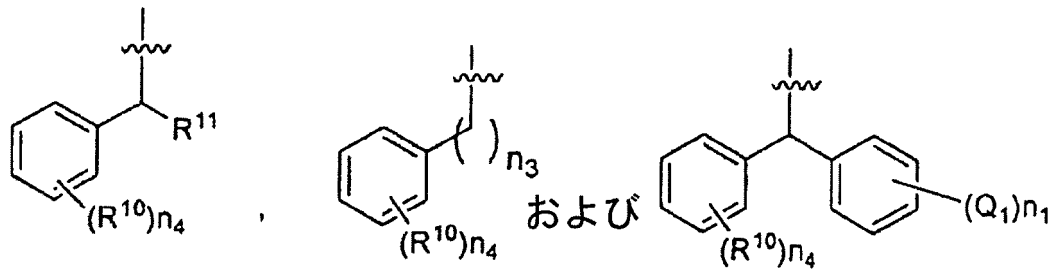
【化１２】



［式中、ｎ$_2$は、１、２、３、４または５である］。一実施形態では、化合物は、Ｒ^{4}が、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$であり、ｎ$_2$が、３であり、ｎ$_1$が、０であり、Ｒ^2　Ｒ^{3}およびＲ^{5}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{1}が、

【０１０２】

【化１３】



から選択される式ＩＩＩを有する。

【０１０３】

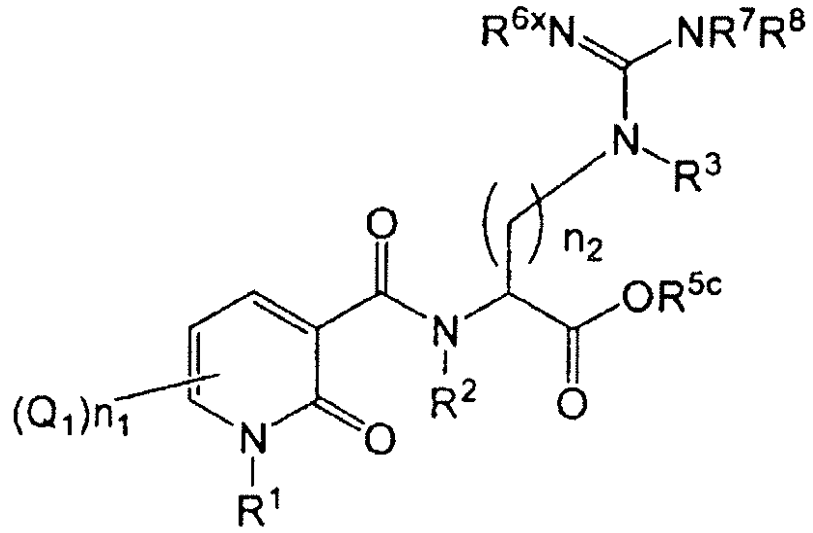
一実施形態では、化合物は、ｎ$_1$およびｎ$_4$が、それぞれ独立に、０、１または２であり、Ｒ^{10}が、ハロ、低級アルキル、ハロ低級アルキルまたは低級アルコキシである式ＩＶを有する。一実施形態では、化合物は、Ｒ^{10}が、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、イソプロピルまたはメトキシである式ＩＶを有する。

【０１０４】

一実施形態では、化合物は、式Ｖまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１０５】

【化１４】



V

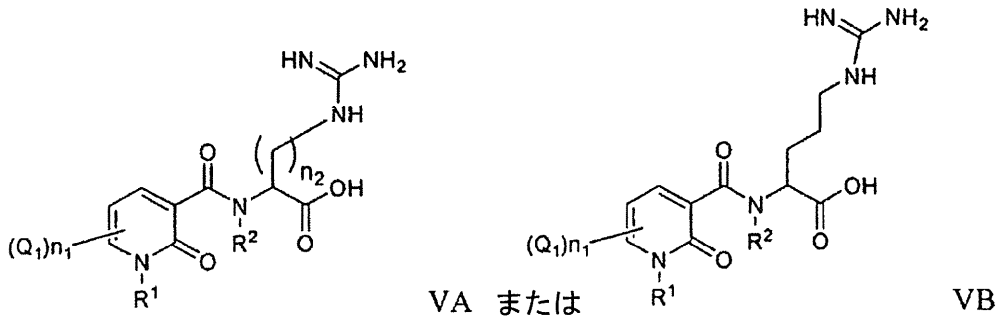
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載の通りである］。一実施形態では、Ｒ^{6x}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}または－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{9}であり、Ｒ^{7}は、水素またはアルキルであり、Ｒ^{8}は、水素またはアルキルであり、他の記号は、本明細書の他の箇所に記載の通りである。

【０１０６】

一実施形態では、化合物は、式ＶＡもしくはＶＢまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１０７】

【化１５】



VA または VB

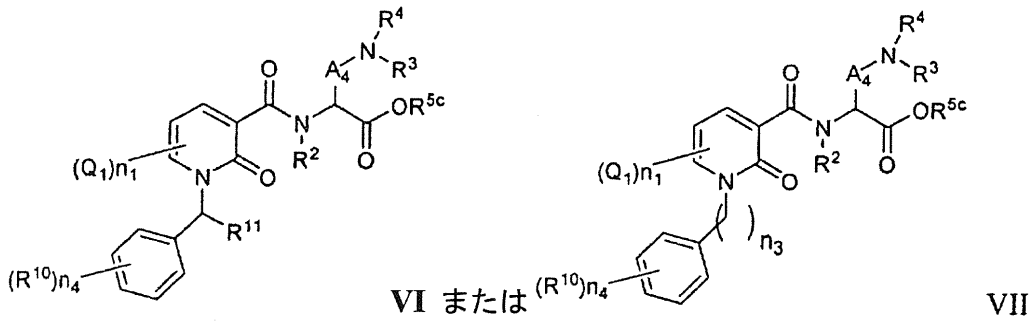
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１０８】

一実施形態では、化合物は、式ＶＩもしくはＶＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１０９】

【化１６】



VI または VII

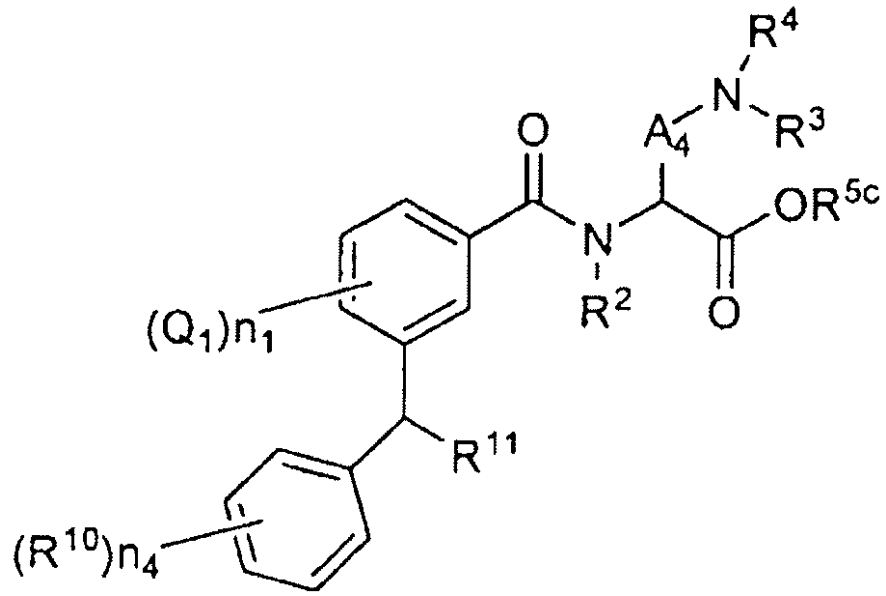
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１１０】

一実施形態では、化合物は、式ＶＩＡまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１１１】

【化１７】



VIA

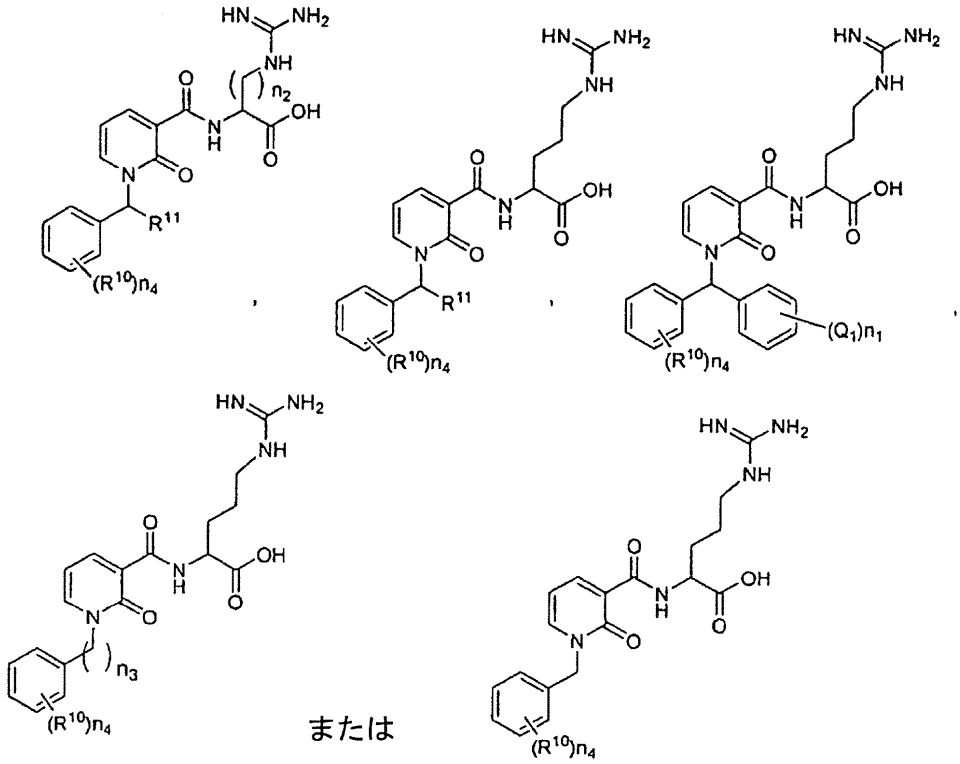
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１１２】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１１３】

【化１８】



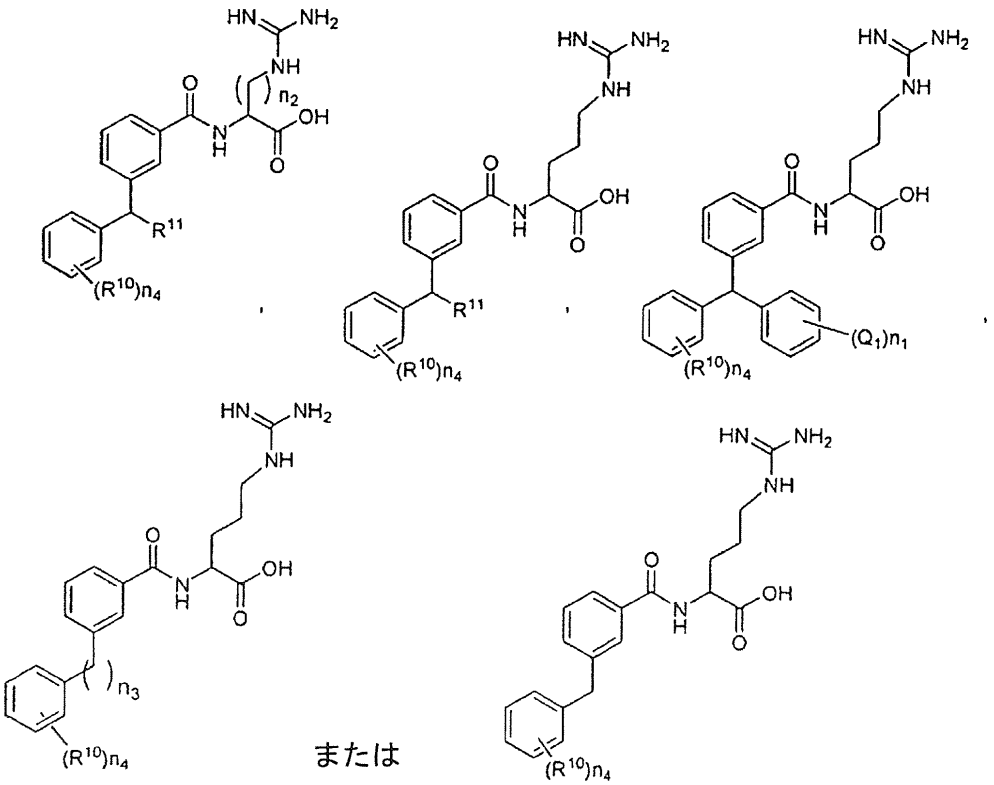
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１１４】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

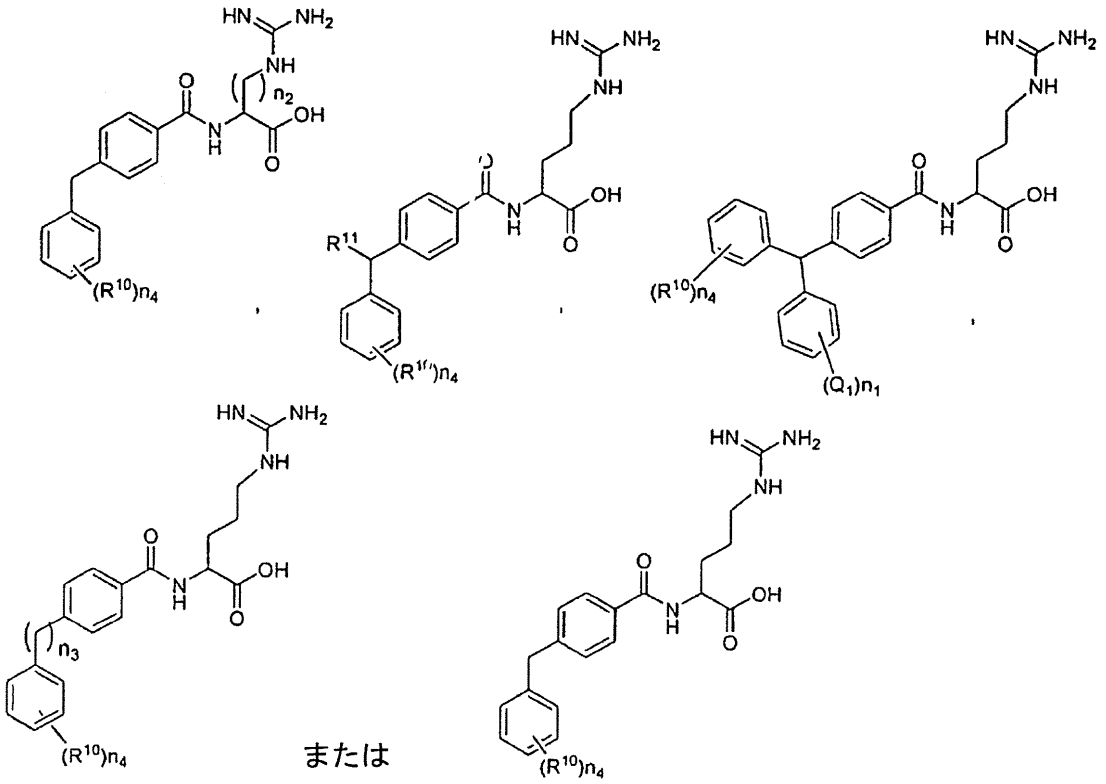
【０１１５】

【化１９】

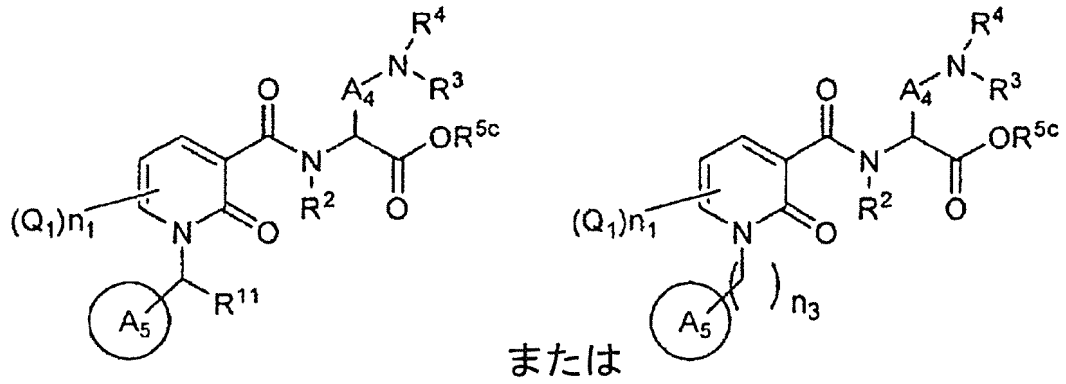


［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１１６】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１１７】
【化２０】

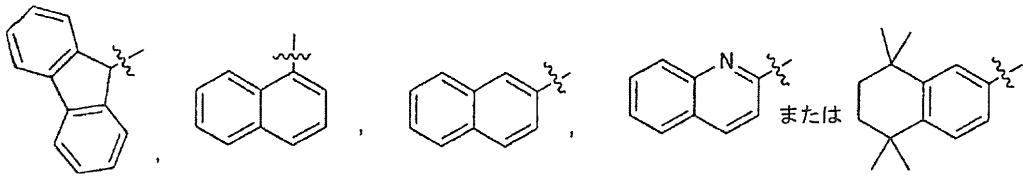


［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１１８】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１１９】
【化２１】



［式中、Ａ５は、
【０１２０】

【化２２】



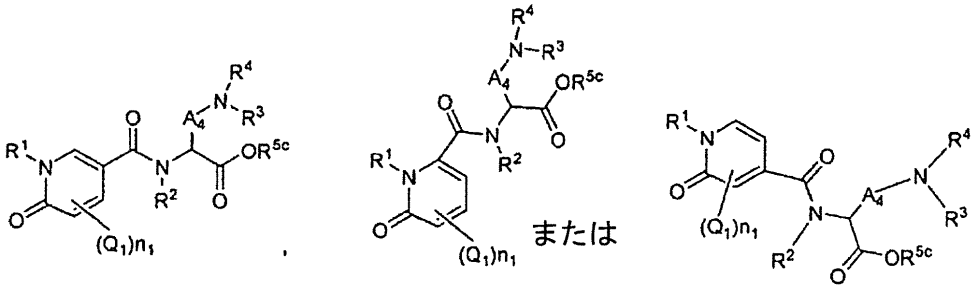
であり、A_5は、ハロ、アルキルおよびアルコキシから選択される１個または複数、一実施形態では、１、２、３、４または５個の基で置換されていてもよく、他の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。一実施形態では、A_5は、フルオロ、メチルまたはメトキシで置換されている。

【０１２１】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１２２】

【化２３】



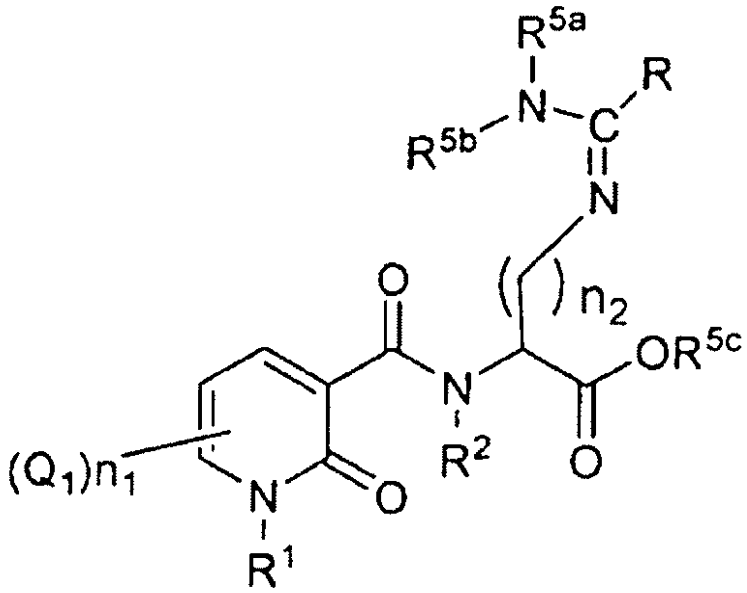
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

【０１２３】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１２４】

【化２４】

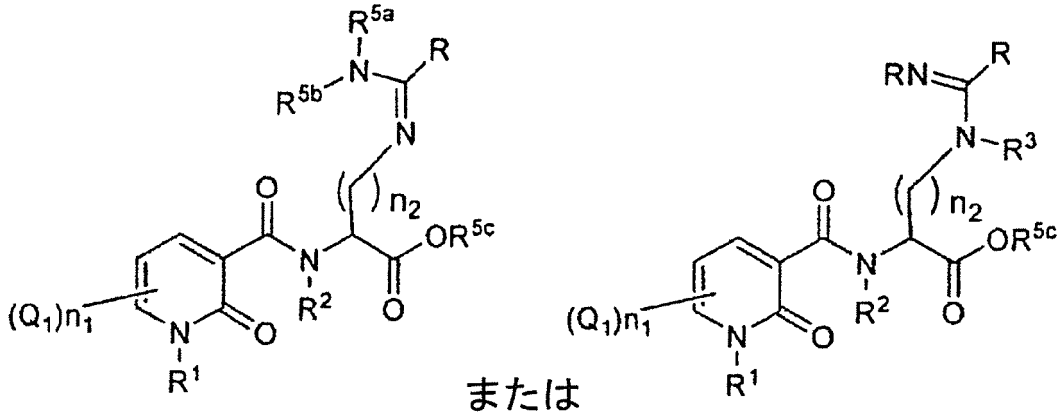


［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。

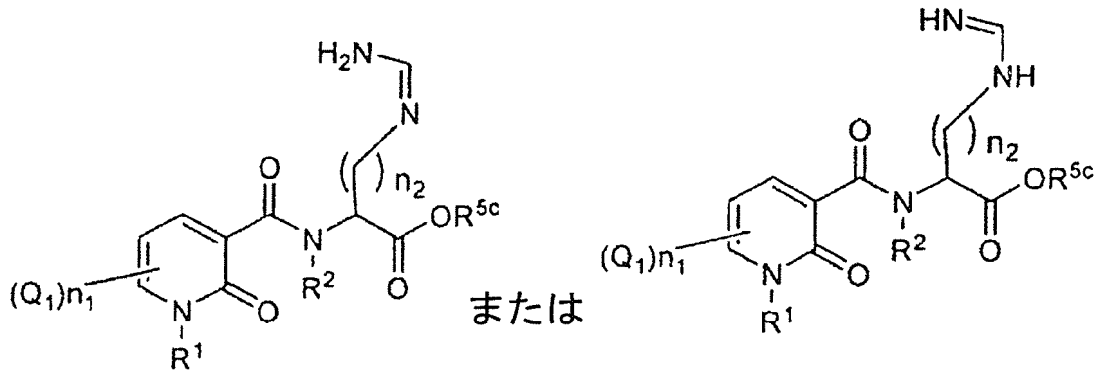
【０１２５】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

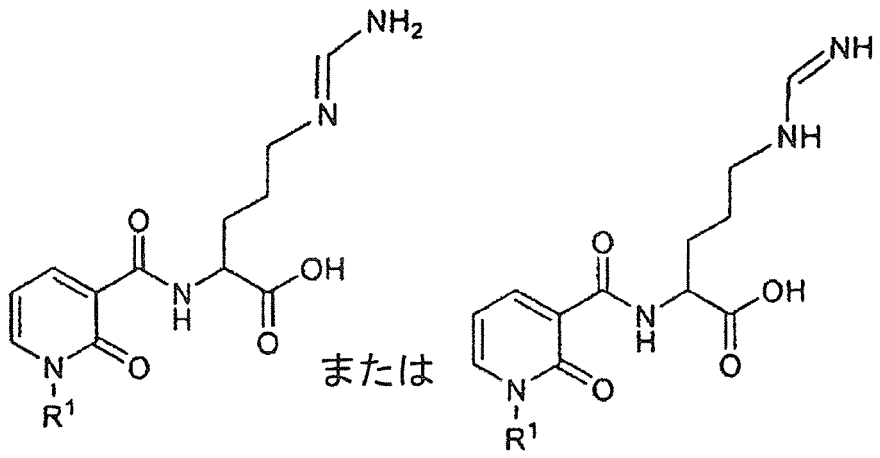
【０１２６】
【化２５】



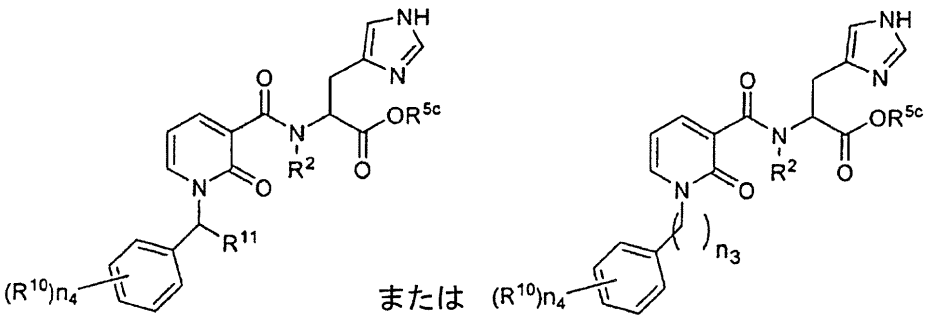
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１２７】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１２８】
【化２６】



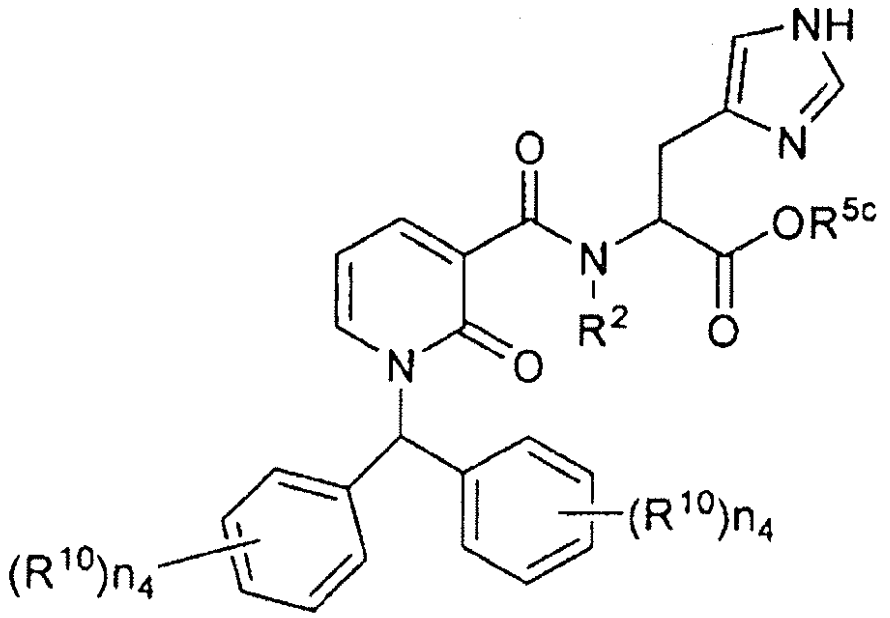
［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１２９】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１３０】
【化２７】



［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１３１】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１３２】
【化２８】

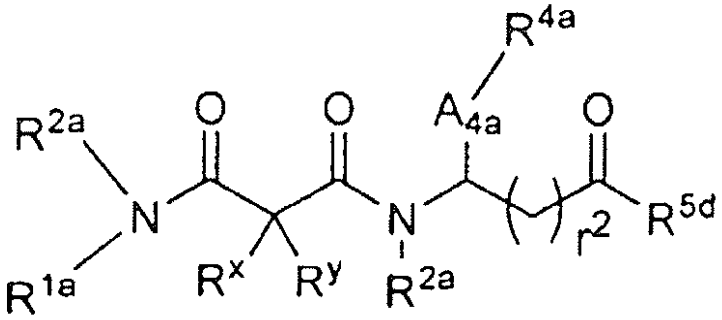


［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１３３】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１３４】
【化２９】

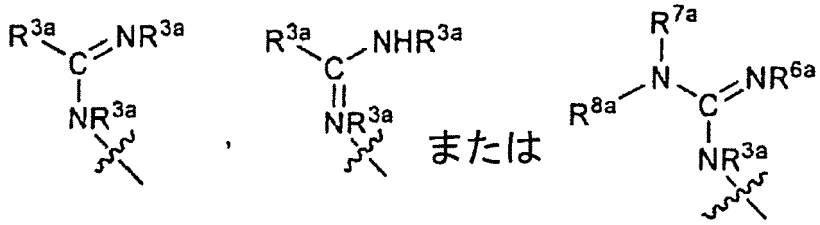


［式中の記号は、本明細書の他の箇所に記載されている通りである］。
【０１３５】
一実施形態では、化合物は、式ＶＩＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１３６】

【化３０】



［式中、
Ｒ^{1a}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、
Ｒ^{2a}およびＲ^{3a}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、
Ｒ^{5d}は、ＯＲ^{a}またはＮＲ^{5e}Ｒ^{5f}であり、
Ｒ^{a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、
Ｒ^{5e}およびＲ^{5f}は、
ｉ）Ｒ^{5e}およびＲ^{5f}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または
ｉｉ）Ｒ^{5e}およびＲ^{5f}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、
Ａ$_{4a}$は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、
Ｒ^{4a}は、
【０１３７】
【化３１】



であり、
Ｒ^{6a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9a}またはＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{9a}であり、
Ｒ^{7a}およびＲ^{8a}は、
ｉ）Ｒ^{7a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、Ｒ^{8a}は、Ｒ^{7a}、ニトロ、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9a}およびＳ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{9a}から選択される、または
ｉｉ）Ｒ^{7a}およびＲ^{8a}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する
から選択され、

R^{9a}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、

R^{x}およびR^{y}は、

ｉ）R^{x}およびR^{y}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

ｉｉ）R^{x}およびR^{y}は、それらによって置換されている炭素と一緒になって、３員～７員の環を形成する

から選択され、

r^{2}は、０～３であり、ｐは、０～２である］。

【０１３８】

一実施形態では、化合物は、

R^{1a}が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、

R^{2a}およびR^{3a}が、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

R^{5d}が、OR^{a}または$NR^{5e}R^{5f}$であり、

R^{a}が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、

R^{5e}およびR^{5f}が、

ｉ）R^{5e}およびR^{5f}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

ｉｉ）R^{5e}およびR^{5f}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

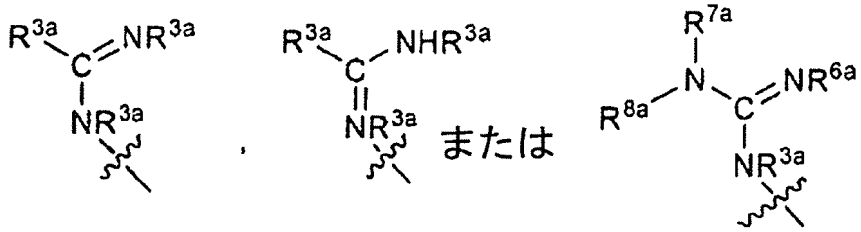
から選択され、

A_{4a}が、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルキレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^{4a}が、

【０１３９】

【化３２】



であり、

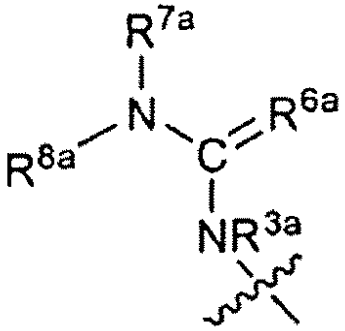
R^{6a}が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）R^{9a}または$S(O)_{p}R^{9a}$であり、

R^{7a}およびR^{8a}が、

ｉ）R^{7a}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^{8a}は、R^{7a}、ニトロ、Ｃ（Ｏ）R^{9a}および$S(O)_{p}R^{9a}$から選択される、または

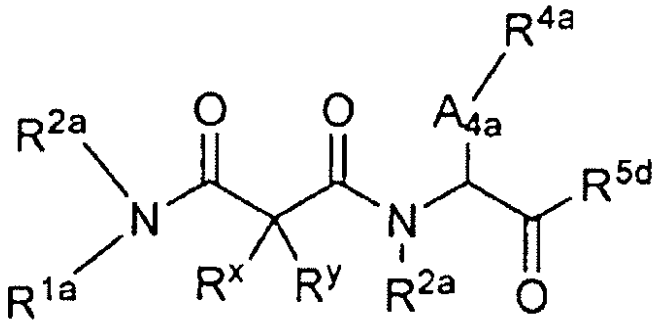
ｉｉ）R^{7a}およびR^{8a}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、
R^{9a}が、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、
R^{x}およびR^{y}が、
ｉ）R^{x}およびR^{y}は、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または
ｉｉ）R^{x}およびR^{y}は、それらによって置換されている炭素と一緒になって、３員～７員の環を形成する
から選択され、
r^{2}が、０～３であり、ｐは、０～２である、式ＶＩＩＩを有する。
【０１４０】
ある種の実施形態では、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{5d}、R^{x}、R^{y}、A_{4a}、R^{5e}およびR^{5f}は、Q^{1}からそれぞれ独立に選択される１個または複数、ある種の実施形態では、１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、Q^{1}は、本明細書の他の箇所で定義されている通りである。
【０１４１】
一実施形態では、R^{1a}は、アラルキルである。一実施形態では、R^{1a}は、ベンズヒドリルである。一実施形態では、R^{2a}およびR^{3a}は、それぞれ独立に、水素または低級アルキルである。一実施形態では、R^{2a}およびR^{3a}は、水素である。一実施形態では、R^{5d}は、OR^{a}であり、ここで、R^{a}は、水素または低級アルキルである。一実施形態では、R^{5d}は、ＯＨである。一実施形態では、A_{4a}は、アルキレンである。一実施形態では、R^{4a}は、
【０１４２】
【化３３】



である。
【０１４３】
一実施形態では、R^{x}およびR^{y}は、低級アルキルである。一実施形態では、R^{x}およびR^{y}は、メチルである。一実施形態では、r^{2}は、０または１である。一実施形態では、ｐは、０、１または２である。
【０１４４】
一実施形態では、R^{6a}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、Ｃ（Ｏ）R^{9a}または$S(O)_{p}R^{9a}$である。
【０１４５】
一実施形態では、化合物は、式ＩＸまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１４６】

【化３４】



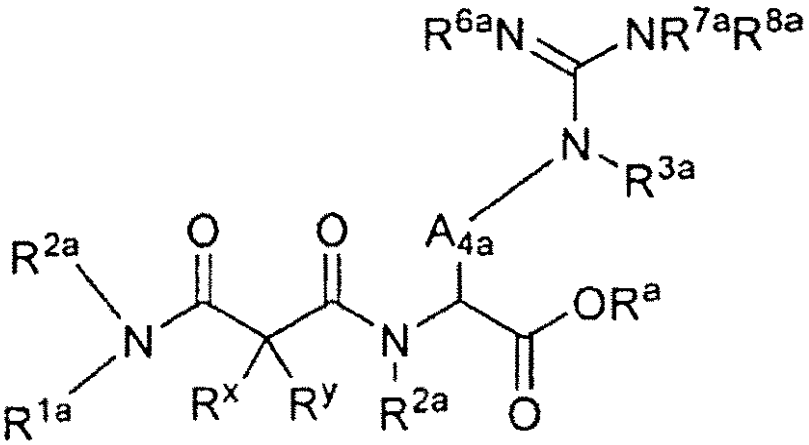
［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１４７】

一実施形態では、化合物は、式Ｘまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１４８】

【化３５】



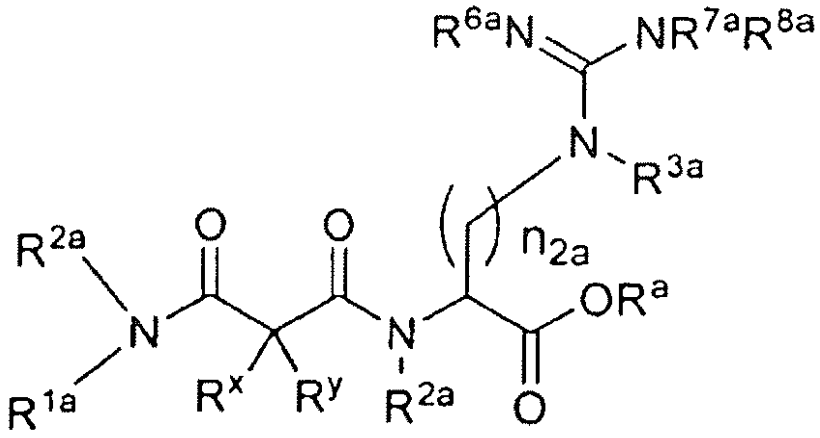
［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１４９】

一実施形態では、化合物は、式ＸＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

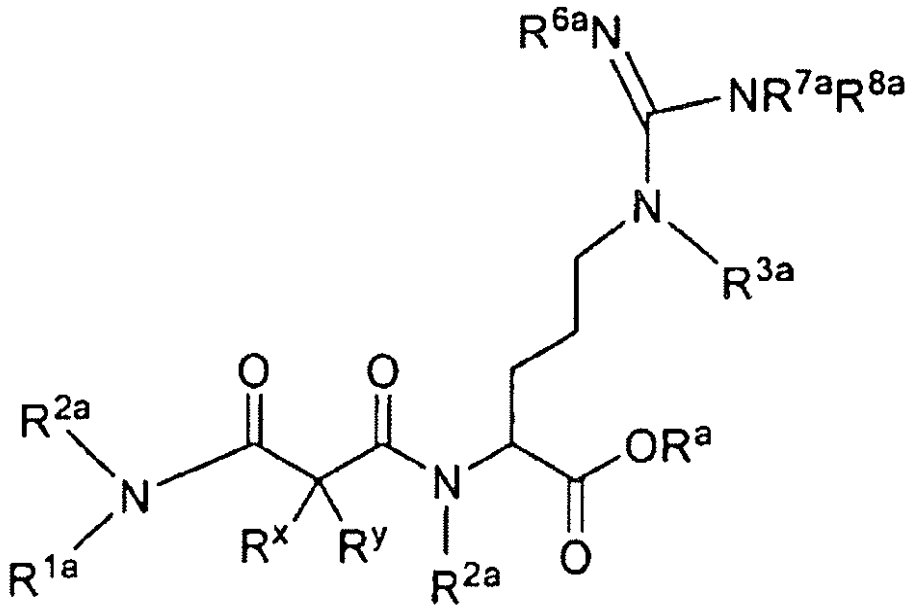
【０１５０】

【化３６】

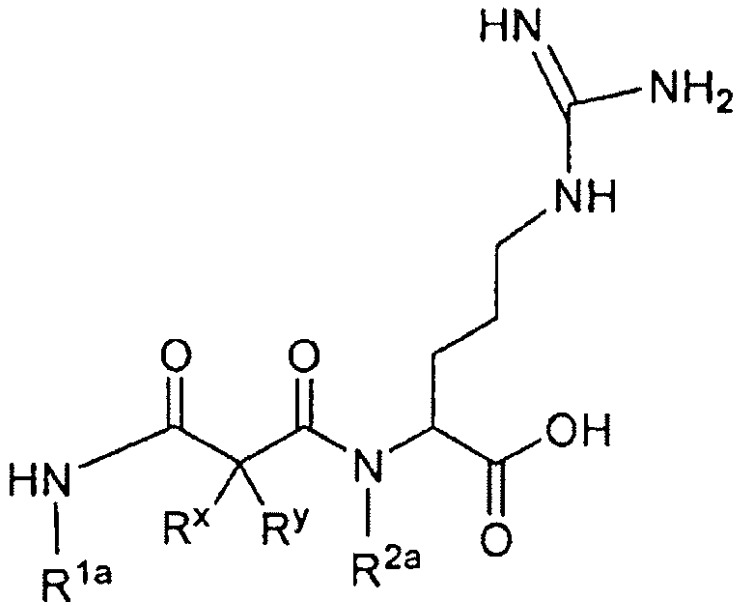


［式中、n_{2a}は、１～６であり、他の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１５１】
一実施形態では、化合物は、式ＸＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１５２】
【化３７】

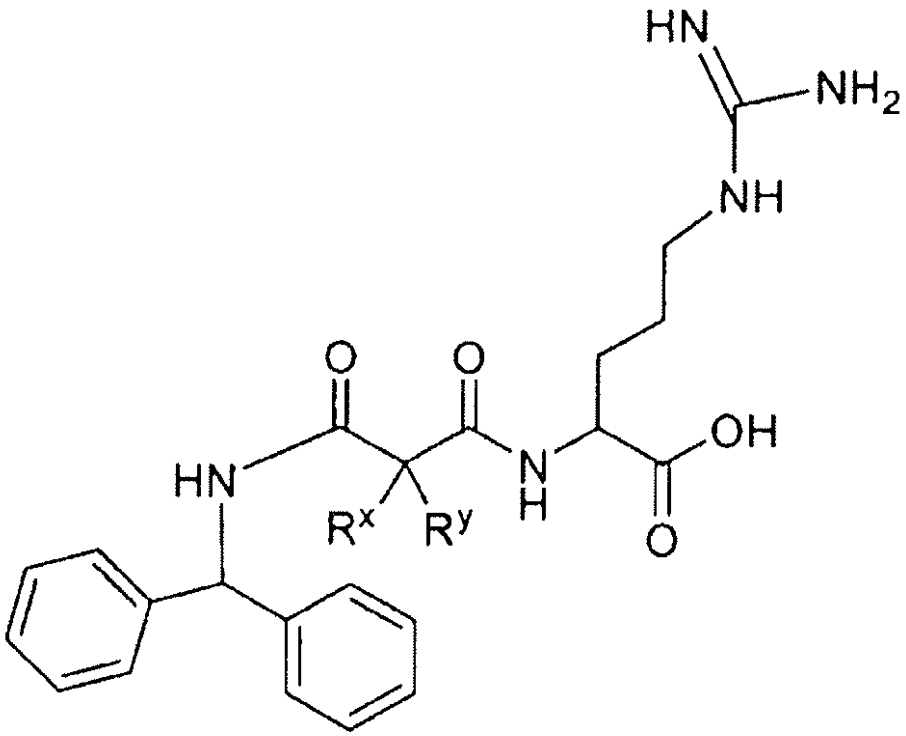


［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。
【０１５３】
一実施形態では、化合物は、式ＸＩＩＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１５４】
【化３８】



［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。
【０１５５】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１５６】

【化３９】



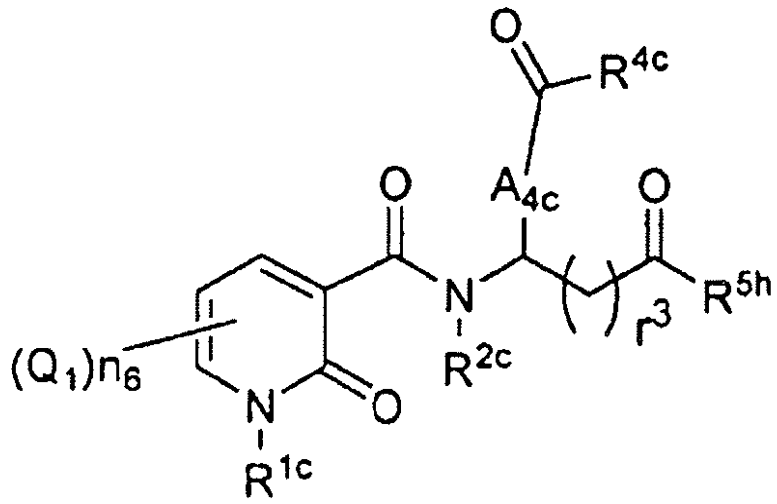
［式中、Ｒ^{x}およびＲ^{y}は、それぞれ、低級アルキルである］。一実施形態では、Ｒ^{x}およびＲ^{y}は、両方ともメチルである。

【０１５７】

一実施形態では、化合物は、式ＸＩＶまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１５８】

【化４０】



［式中、

Ｒ^{1c}は、アラルキルであり、

Ｒ^{2c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

Ｒ^{5h}は、ＯＲ^{c}またはＮＲ^{5i}Ｒ^{5j}であり、

Ｒ^{c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアラルキルであり、

R^{5i}およびR^{5j}は、

ｉ）R^{5i}およびR^{5j}は、それぞれ独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、または

ｉｉ）R^{5i}およびR^{5j}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

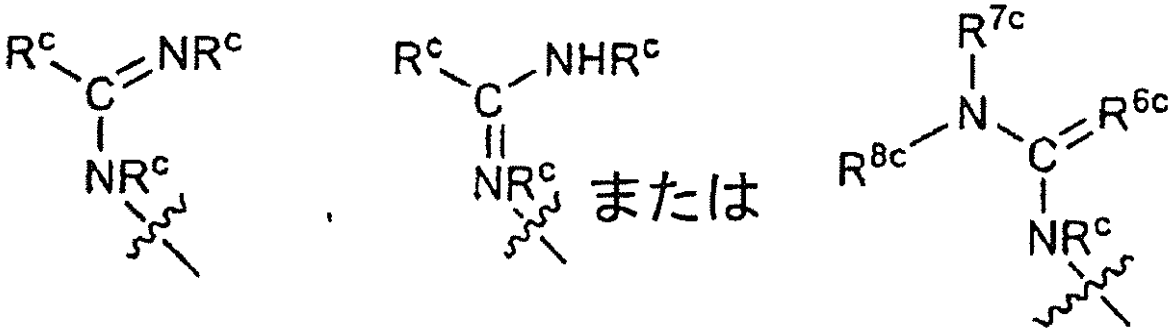
から選択され、

A_{4c}は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アルキ（ケニ）（キニ）レン、シクロアルキレン、アリーレン、アラルケレン、アルキルアリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンであり、

R^{4c}は、R^{5h}、

【０１５９】

【化４１】



であり、

R^{6c}は、NR^{6y}またはOであり、

R^{6y}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、$C(O)R^{9c}$または$S(O)_pR^{9c}$であり、

R^{7c}およびR^{8c}は、

ｉ）R^{7c}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、R^{8c}は、R^{7c}、ニトロ、$C(O)R^{9c}$および$S(O)_pR^{9c}$から選択される、または

ｉｉ）R^{7c}およびR^{8c}は、それらによって置換されている窒素原子と一緒になって、３員～７員の複素環またはヘテロアリール環を形成する

から選択され、

R^{9c}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アラルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、アルキルアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシまたはアラルコキシであり、

r^3は、０～３であり、ｐは、０～２であり、n_6は、０～３である］。

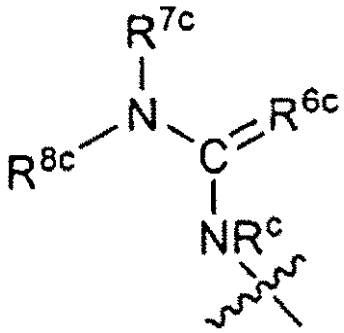
【０１６０】

ある種の実施形態では、R^{1c}、R^{2c}、R^{4c}、R^{5h}、R^c、R^{5i}、R^{5k}およびA_{4c}は、Q^1からそれぞれ独立に選択される１個または複数、ある種の実施形態では、１、２、３または４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、本明細書の他の箇所で定義されている通りである。

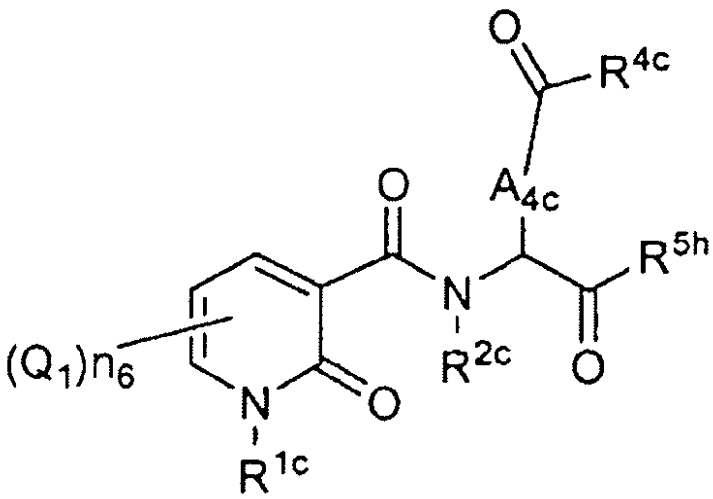
【０１６１】

一実施形態では、R^{1c}は、ベンズヒドリルである。一実施形態では、R^{2c}は、水素または低級アルキルである。一実施形態では、R^{2c}は、水素である。一実施形態では、R^{5h}は、OR^cであり、ここで、R^cは、水素または低級アルキルである。一実施形態では、R^{5h}は、ＯＨである。一実施形態では、A_{4c}は、アルキレンである。一実施形態では、R^{4c}は、ＯＨである。一実施形態では、R^{4c}は、

【０１６２】
【化４２】

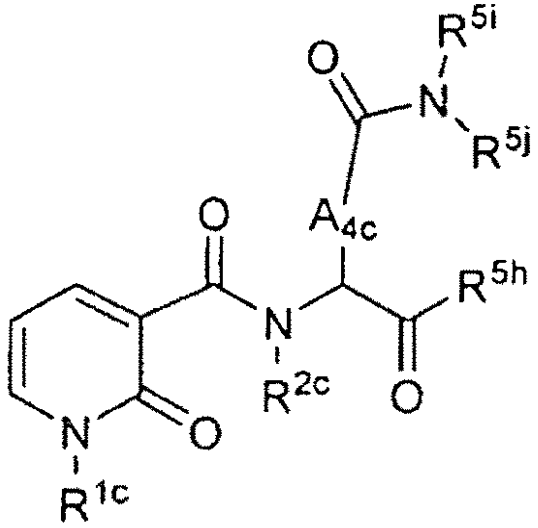


である。
【０１６３】
一実施形態では、ｒ[3]は、０または１である。
【０１６４】
一実施形態では、化合物は、式ＸＶまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１６５】
【化４３】



［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。
【０１６６】
一実施形態では、化合物は、式ＸＶＩまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１６７】

【化４４】



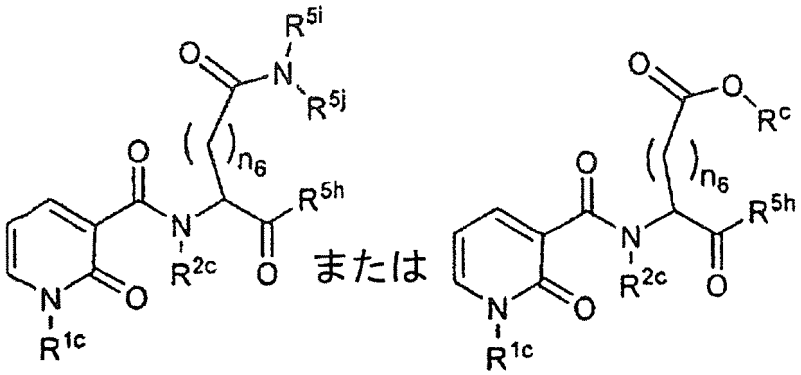
［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１６８】

一実施形態では、化合物は、式ＸＶＩＩＡもしくはＸＶＩＩＢまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１６９】

【化４５】



XVIIA　　XVIIB

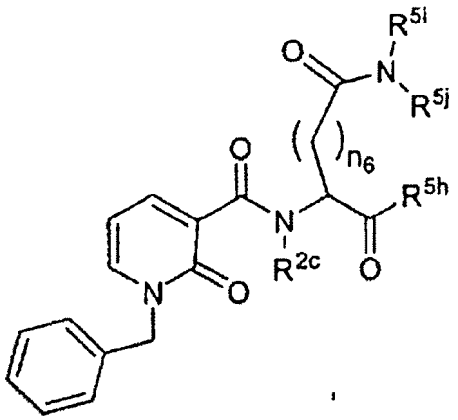
［式中、n_6は、１～５であり、他の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１７０】

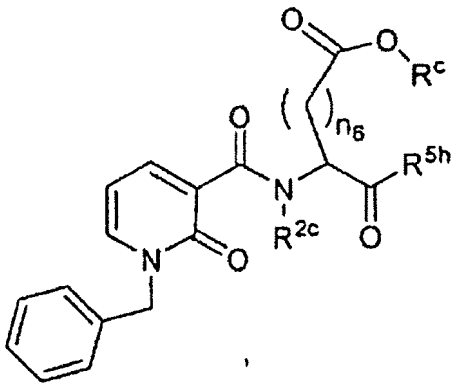
一実施形態では、化合物は、式ＸＶＩＩＩＡ、ＸＶＩＩＩＢ、ＸＶＩＩＩＣもしくはＸＶＩＩＩＤまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１７１】

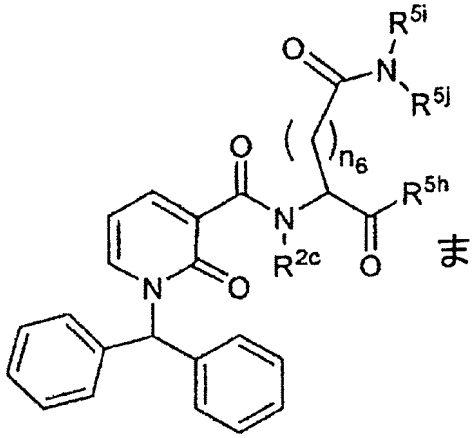
【化４６】



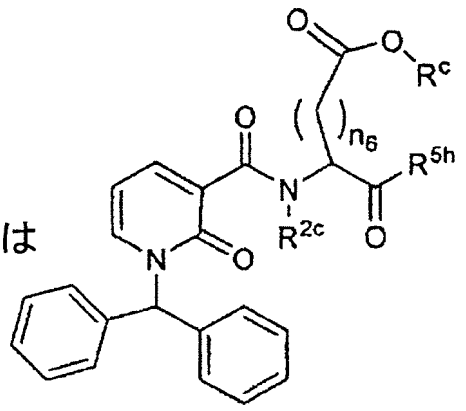
XVIIIA



XVIIIB



または



XVIIIC XVIIID

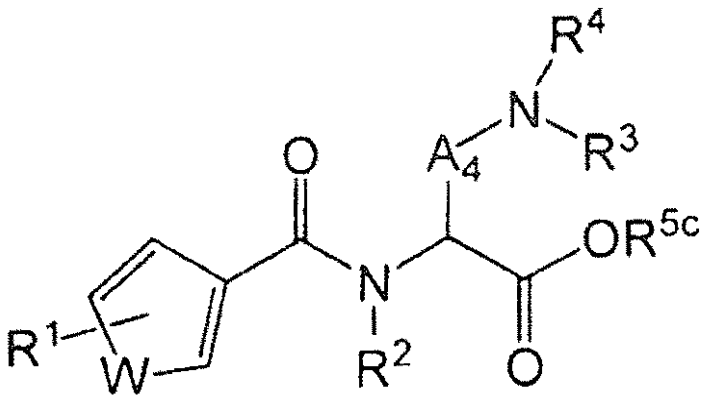
［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１７２】

一実施形態では、化合物は、式ＸＩＸまたは薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１７３】

【化４７】



［式中、

Ｗは、ＯまたはＳであり、

Ｒは、アラルキルであり、
Ａ$_4$は、アルキレンであり、
Ｒ^{1}は、１個または２個のアルキルまたはハロで置換されていてもよいアルキルまたはアラルキルであり、
Ｒ^{2}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5c}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、次の通り選択され、
Ｒ^{3}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{4}は、アルキル、－Ｃ（＝Ｒ^6）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－Ｃ（＝ＮＲ^m）Ｒ^{n}であり、
Ｒ^{m}は、水素またはヒドロキシであり、
Ｒ^{n}は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシカルボニルアルキルまたはヒドロキシであり、
Ｒ^{6}は、ＮＲ^{6x}であり、
Ｒ^{6x}は、水素、ＯＨまたはアルキルであり、
Ｒ^{7}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{8}は、水素またはアルキルである］。

【０１７４】

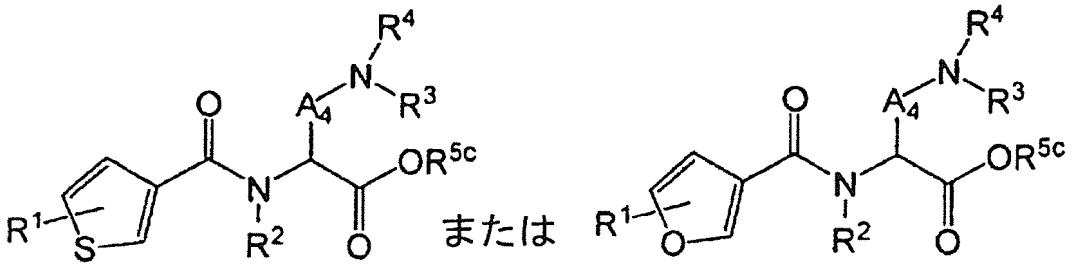
一実施形態では、化合物は、式ＸＩＸまたは薬学的に許容できるその誘導体を有し、ここで、
Ｗは、ＯまたはＳであり、
Ｒは、アラルキルであり、
Ａ$_4$は、アルキレンであり、
Ｒ^{1}は、１個または２個のアルキルまたはハロで置換されていてもよいアルキルまたはアラルキルであり、
Ｒ^{2}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5c}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、次の通り選択され、
Ｒ^{3}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{4}は、－Ｃ（＝ＮＲ^m）Ｒ^{n}であり、
Ｒ^{m}は、水素またはヒドロキシであり、
Ｒ^{n}は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシカルボニルアルキルまたはヒドロキシであり、
Ｒ^{6}は、ＮＲ^{6x}であり、
Ｒ^{6x}は、水素、ＯＨまたはアルキルであり、
Ｒ^{7}は、水素またはアルキルであり、
Ｒ^{8}は、水素またはアルキルである］。

【０１７５】

一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：

【０１７６】

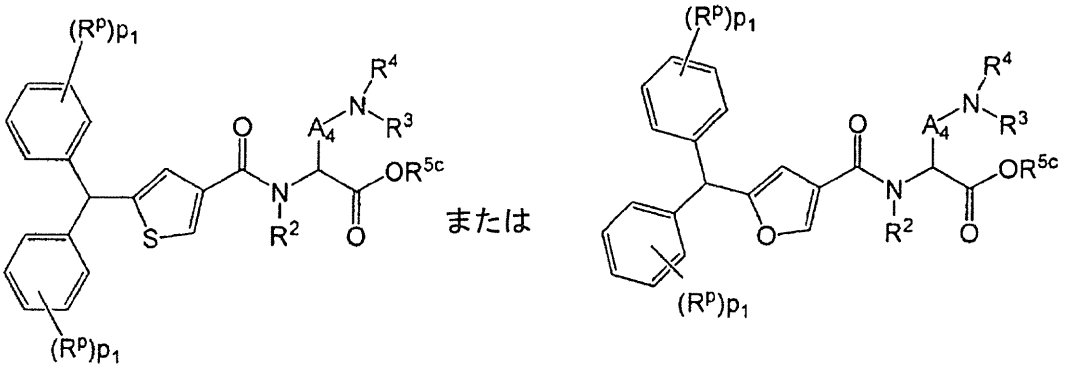
【化４８】



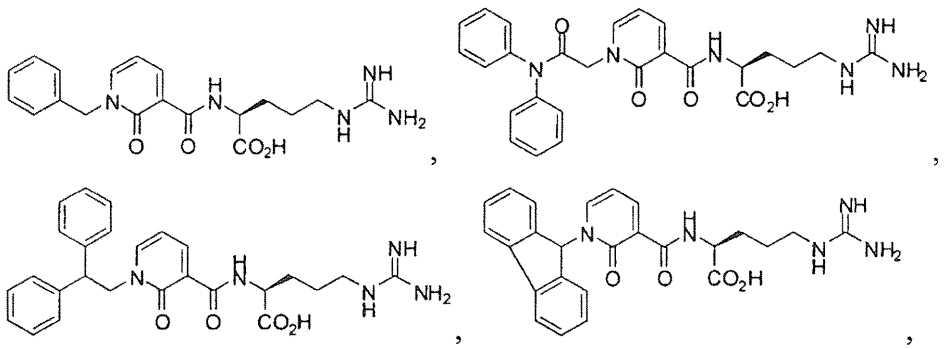
［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。

【０１７７】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１７８】
【化４９】

［式中の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。
【０１７９】
一実施形態では、化合物は、下式または薬学的に許容できるその誘導体を有する：
【０１８０】
【化５０】

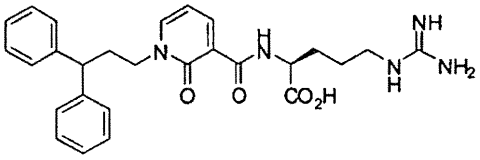
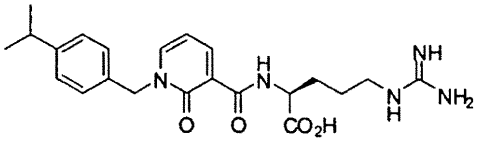
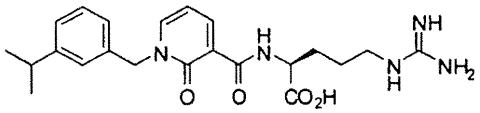
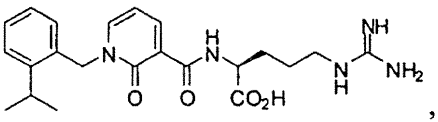
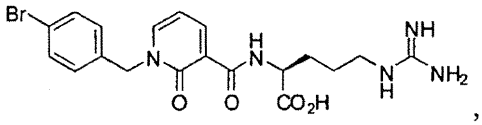
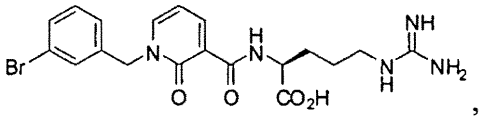
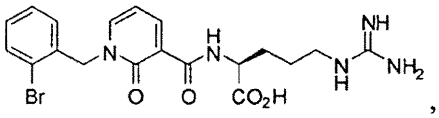
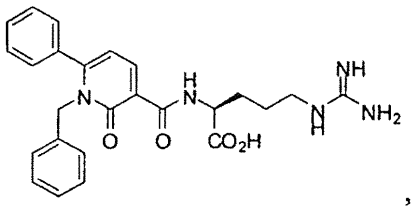
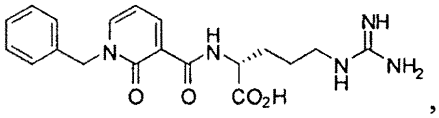
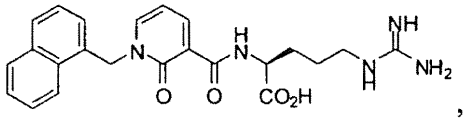
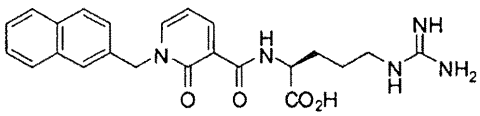
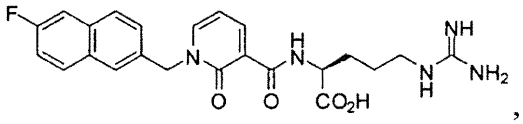
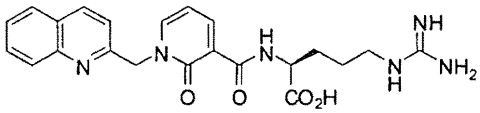
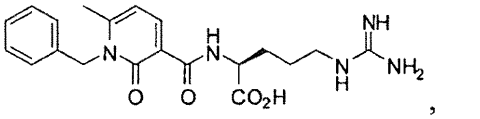
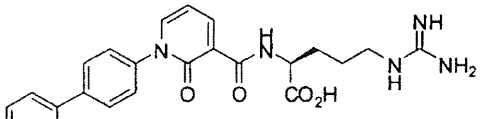
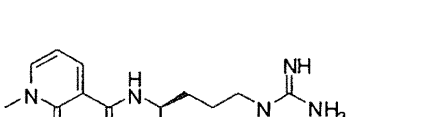
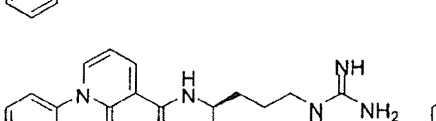
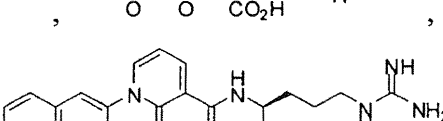
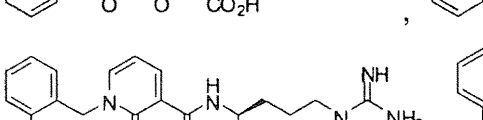
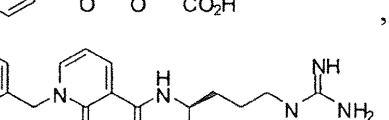
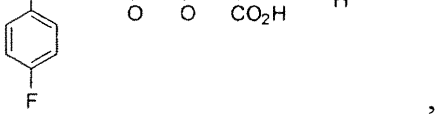
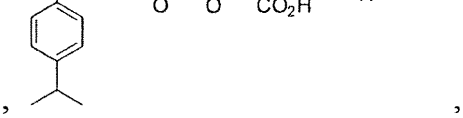


［式中、R^Pは、それぞれ独立に、水素、ハロまたはアルキルであり、p_1は、１または２であり、他の記号は、本明細書の他の箇所で記載されている通りである］。
【０１８１】
一実施形態では、化合物は、下式および薬学的に許容できるその誘導体である：
【０１８２】
【化５１－１】



【０１８３】

【化５１－２】

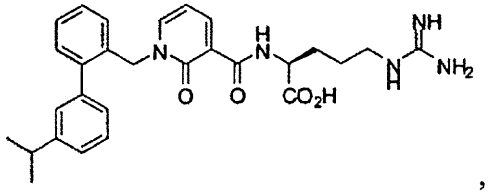
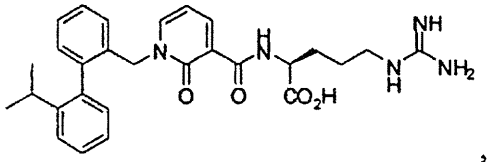
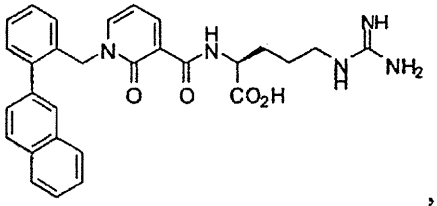
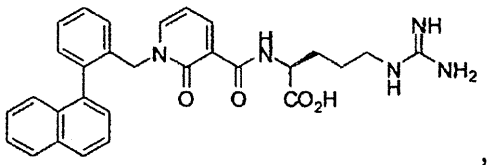
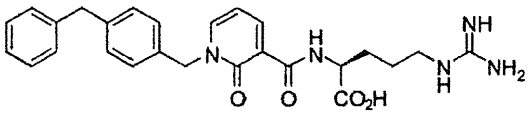
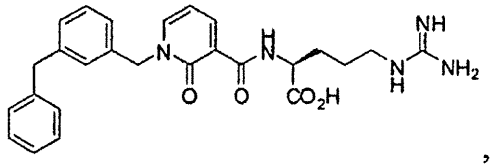
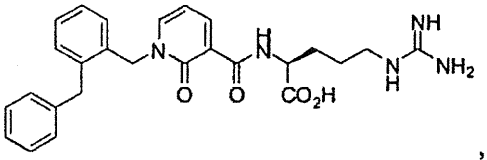
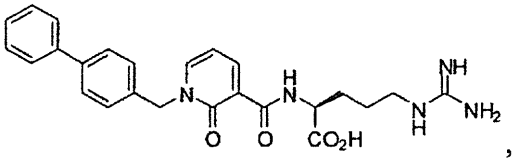
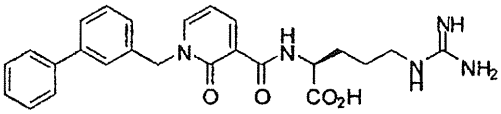
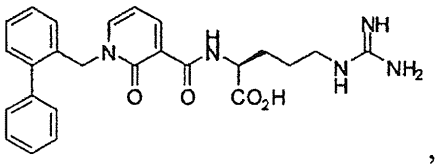
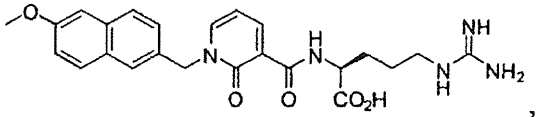
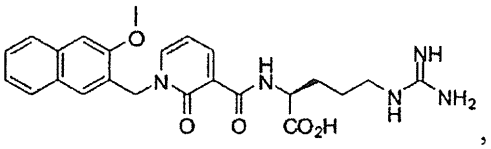
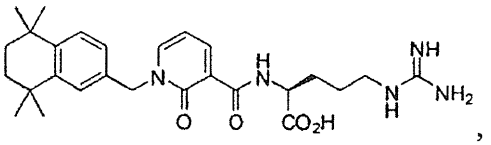
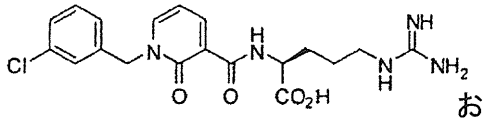
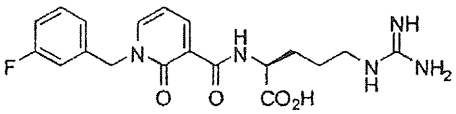

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１８４】

【化５１－３】

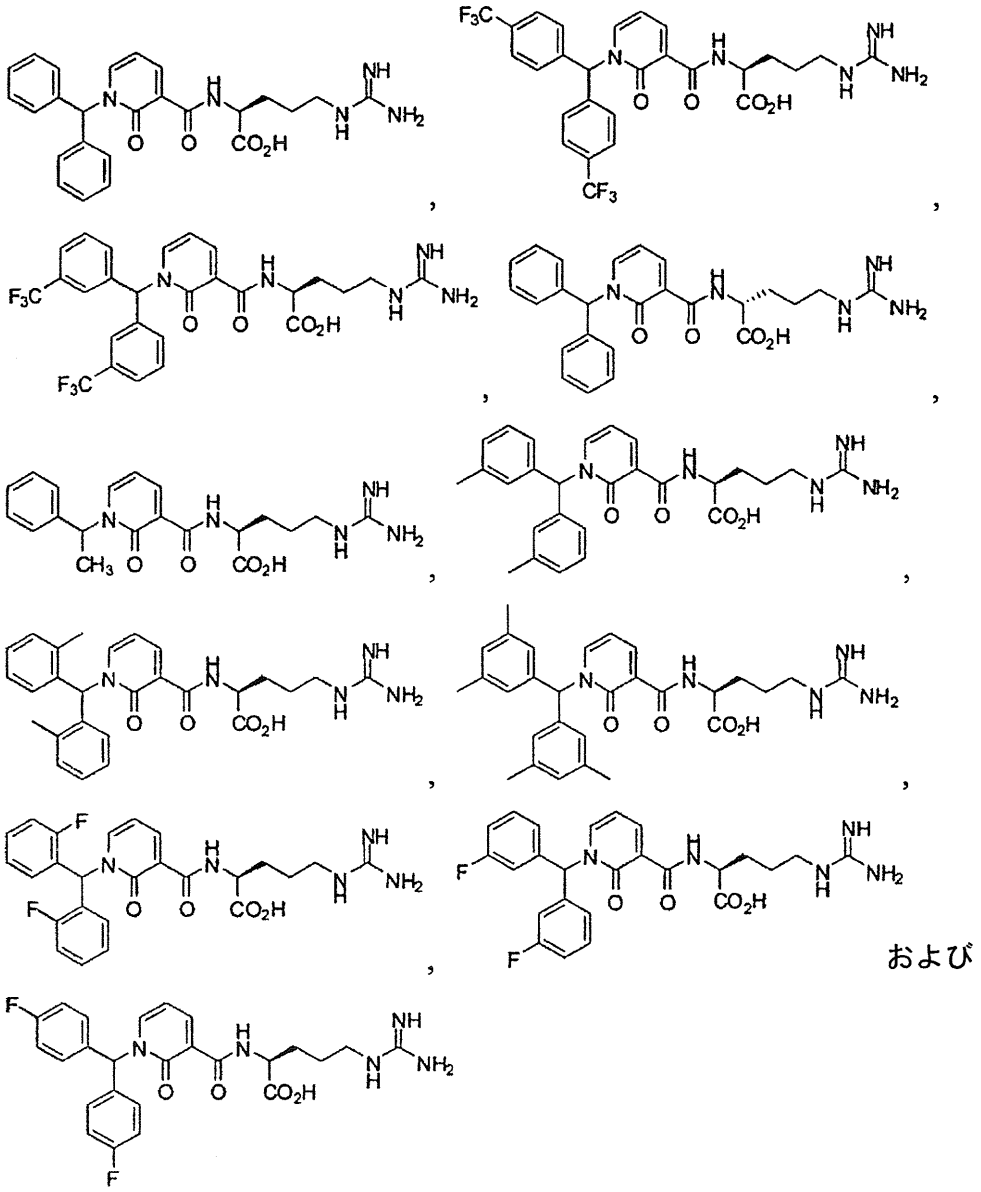

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

および


【０１８５】

一実施形態では、化合物は、

【０１８６】

【化５２】



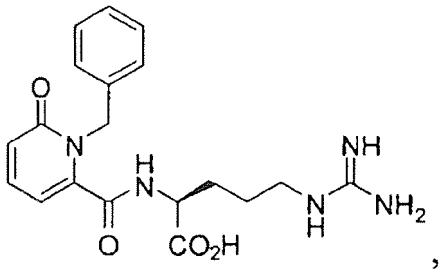
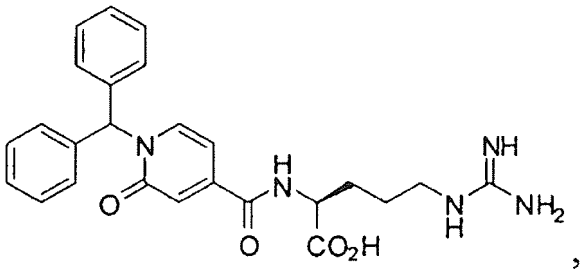
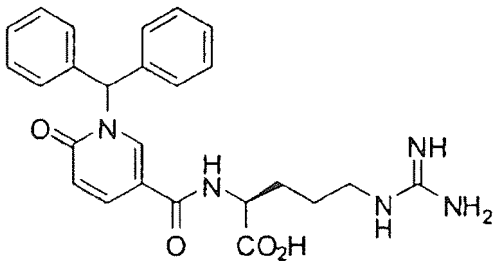
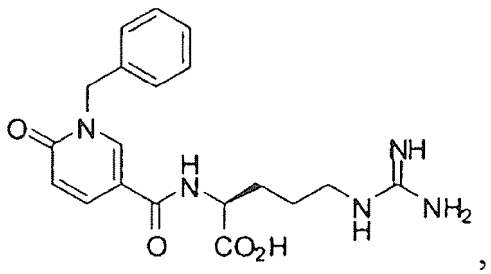
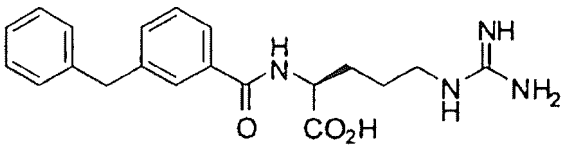
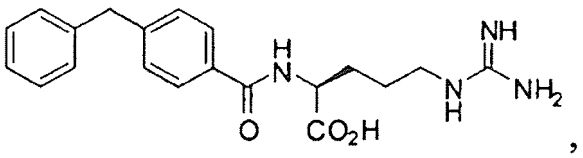
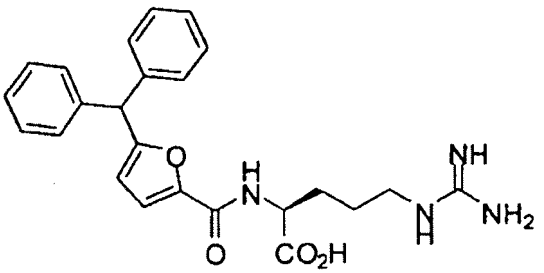
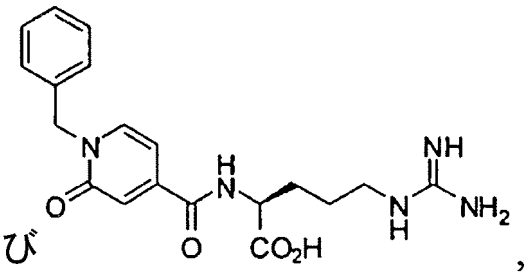
ならびに薬学的に許容できるその誘導体から選択される。

【０１８７】

一実施形態では、化合物は、

【０１８８】

【化５３】


,

,

,

,

,

,

および

,

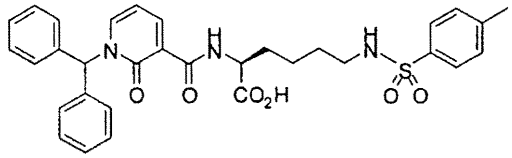
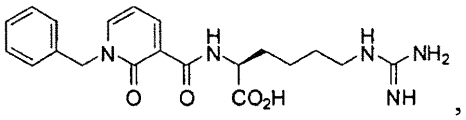
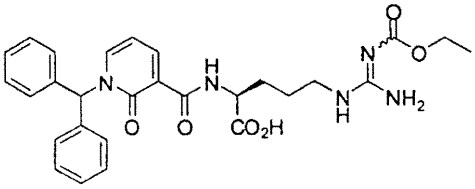
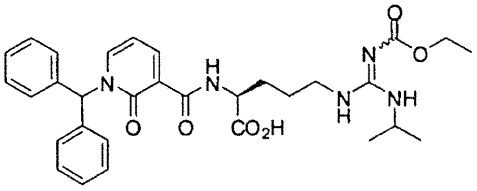
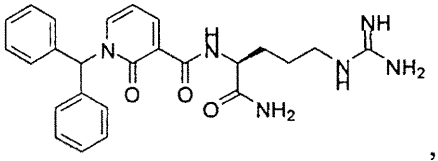
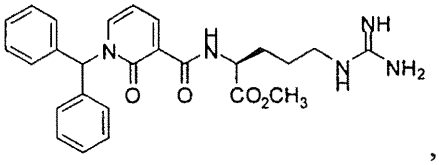
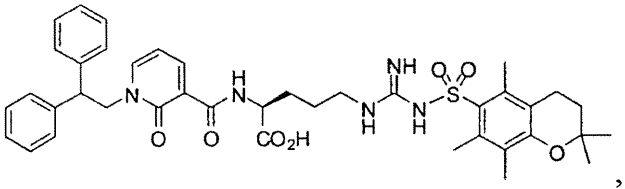
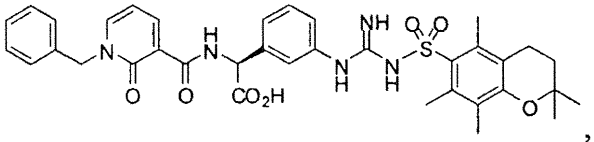
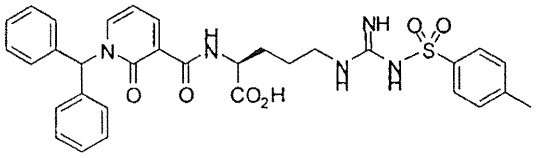
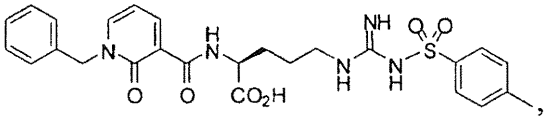
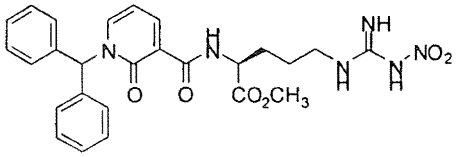
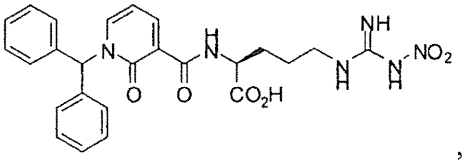
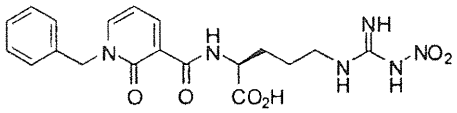
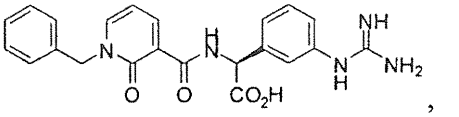
ならびに薬学的に許容できるその誘導体から選択される。

【０１８９】

一実施形態では、化合物は、

【０１９０】

【化５４－１】

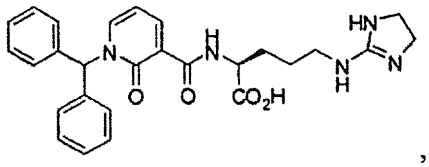
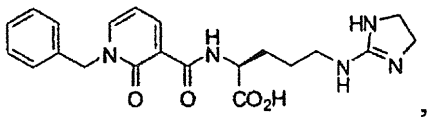
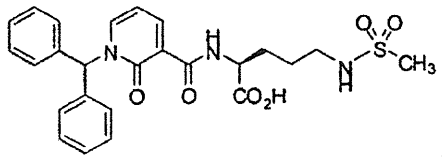
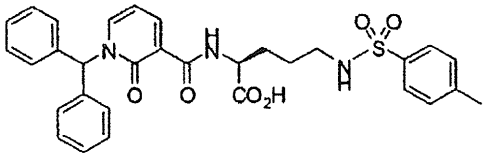
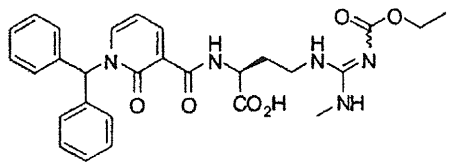
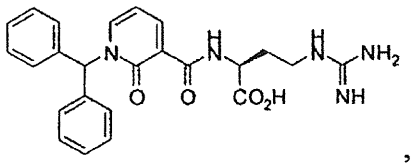
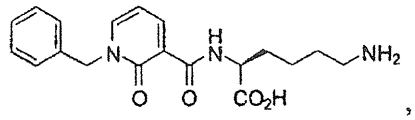
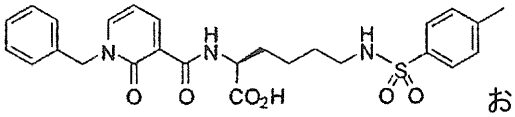
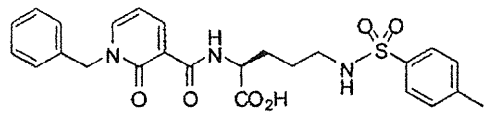

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０１９１】

【化５４－２】


,

,

,

,

,

,

,

および


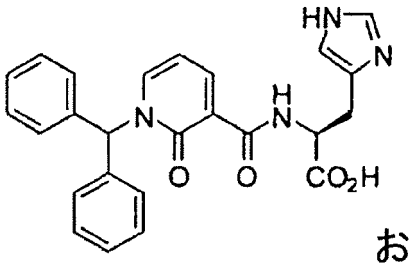
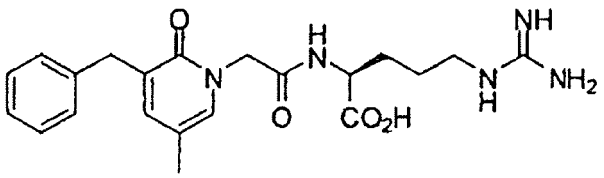
ならびに薬学的に許容できるその誘導体から選択される。

【０１９２】

一実施形態では、化合物は、

【０１９３】

【化５５】


および


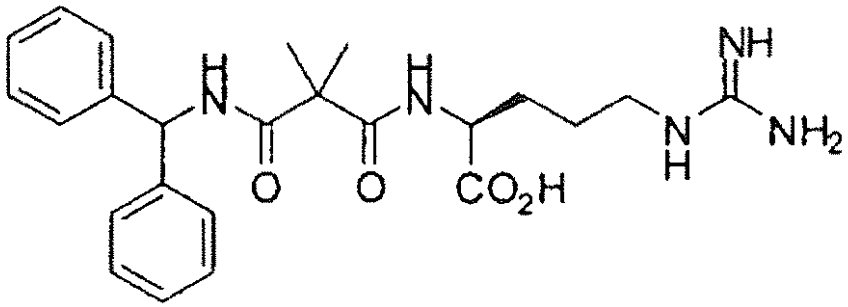
ならびに薬学的に許容できるその誘導体から選択される。

【０１９４】

一実施形態では、化合物は、

【０１９５】

【化５６】



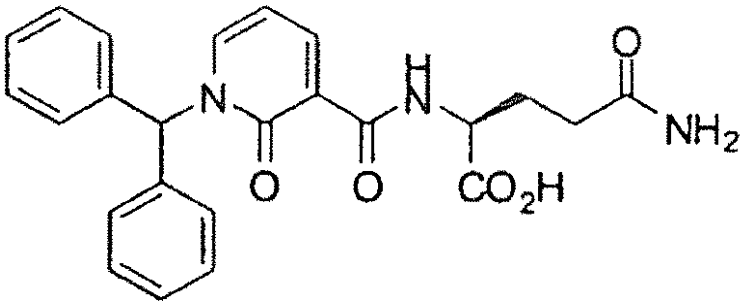
または薬学的に許容できるその誘導体である。

【０１９６】

一実施形態では、化合物は、

【０１９７】

【化５７】



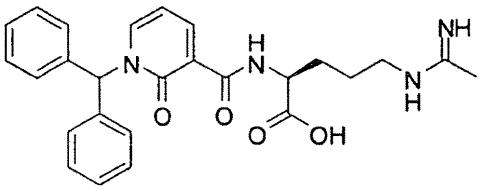
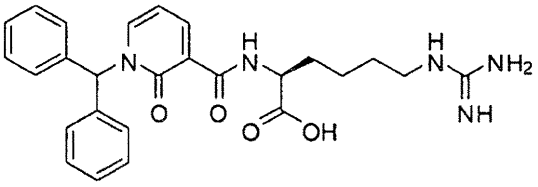
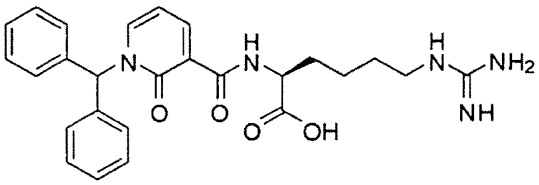
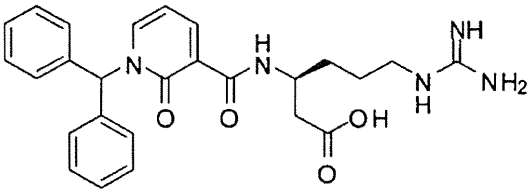
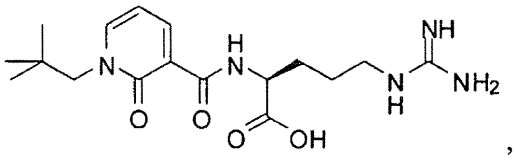
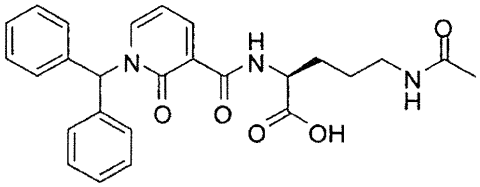
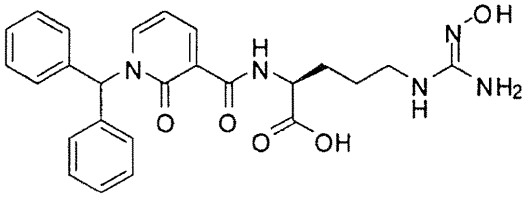
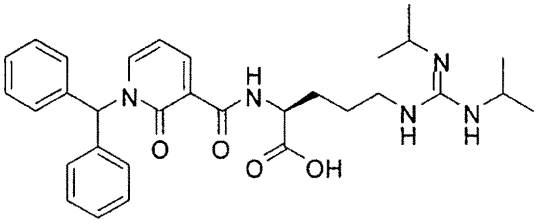
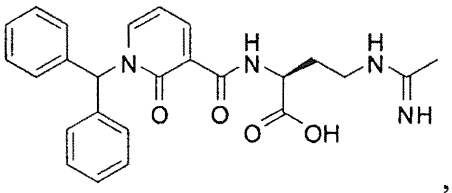
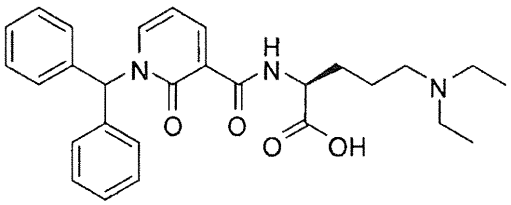
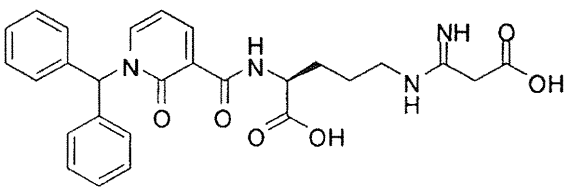
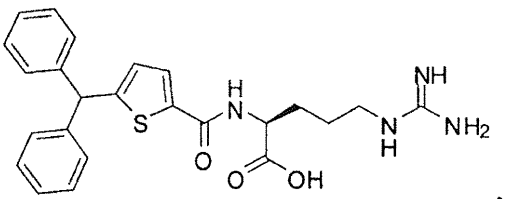
または薬学的に許容できるその誘導体である。

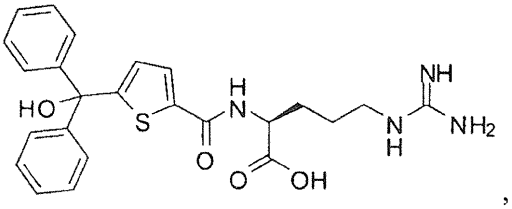
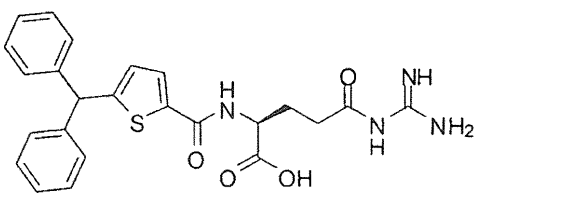
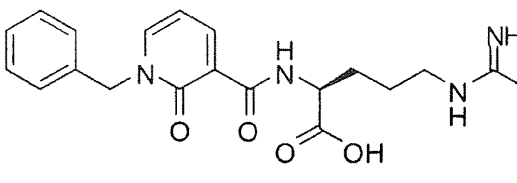
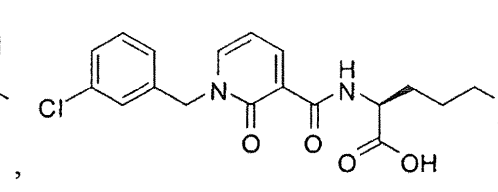
【０１９８】

一実施形態では、化合物は、

【０１９９】

【化５８－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

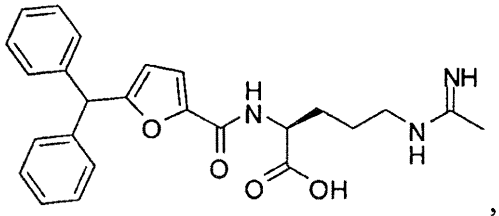
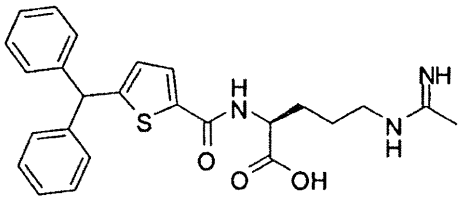
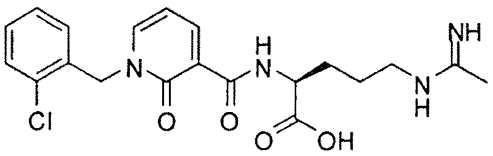
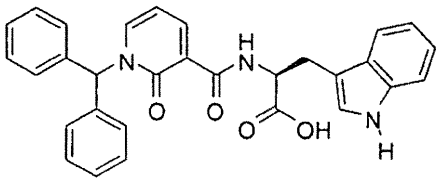
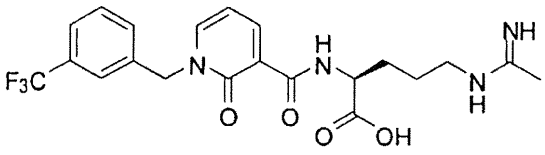
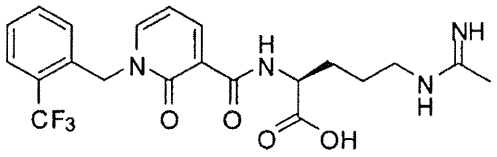
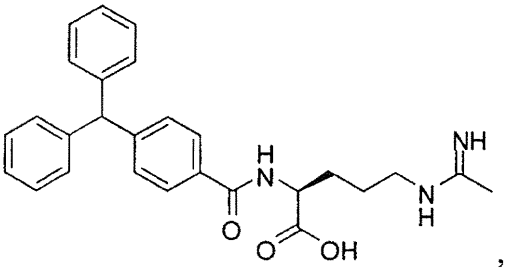
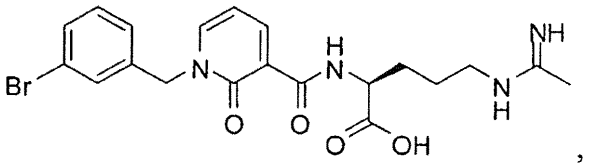
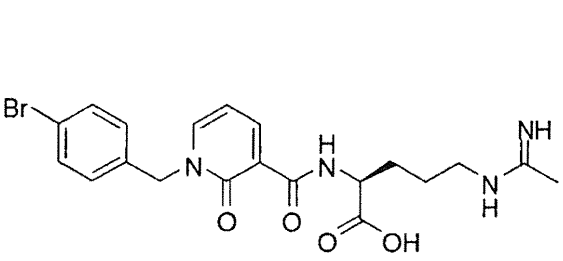
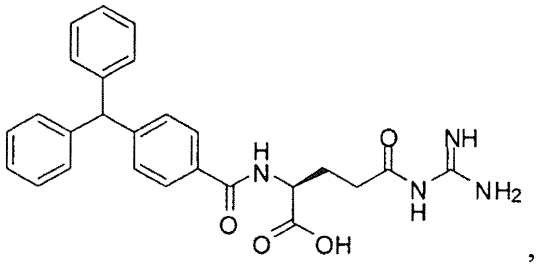
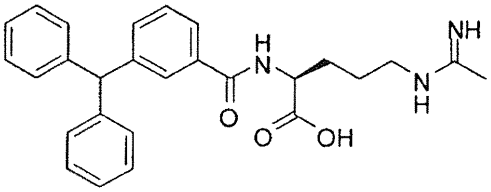
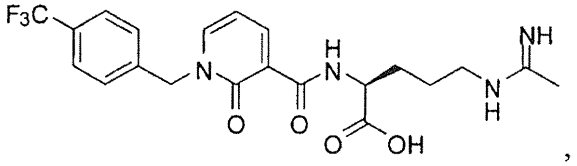
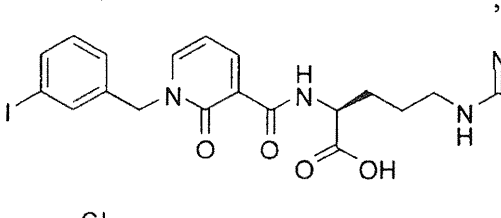
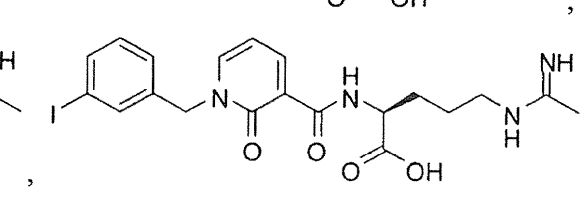
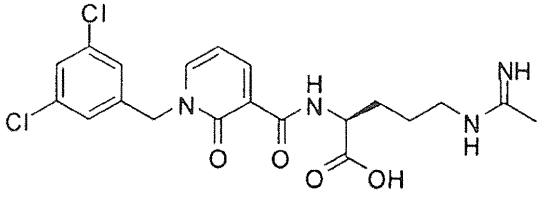
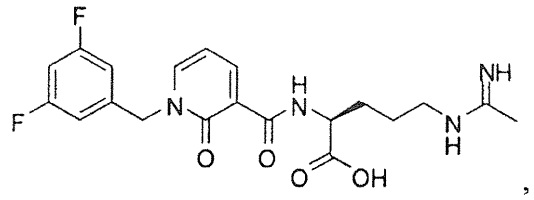

,

,

,

,

,

,

【０２００】

【化５８－２】

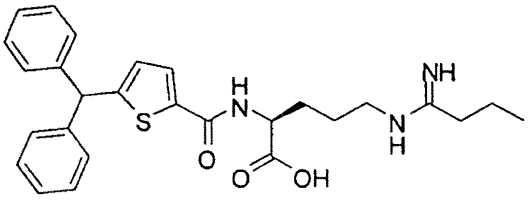
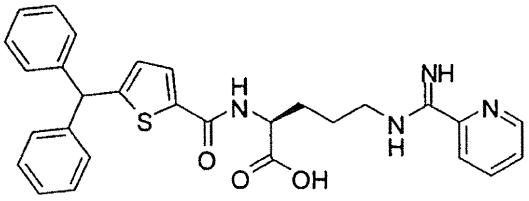
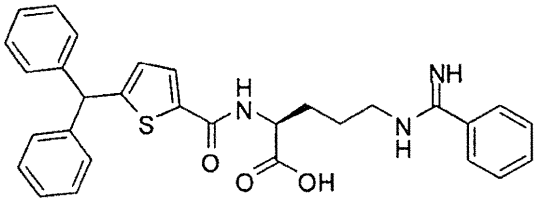
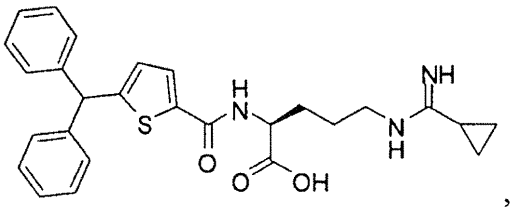
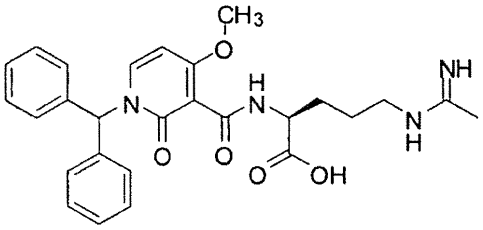
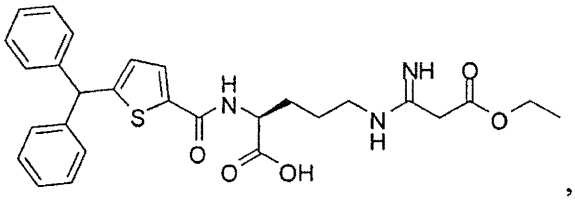
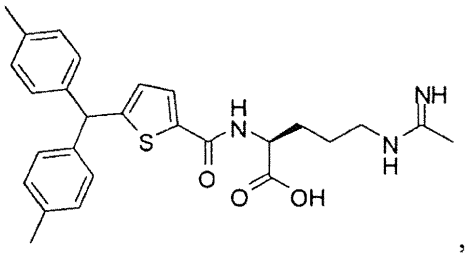
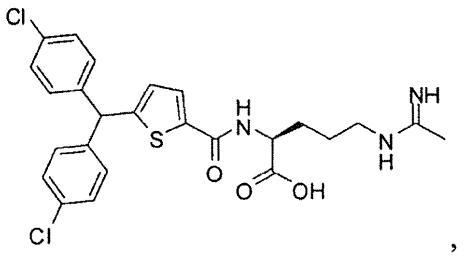
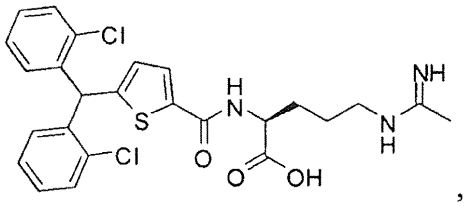
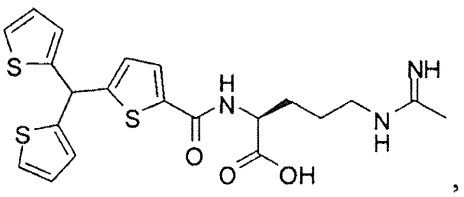
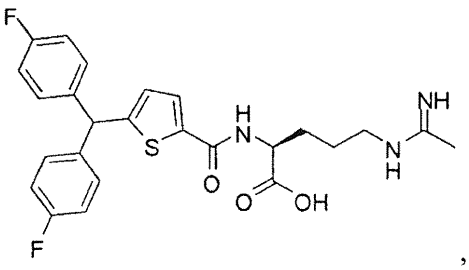
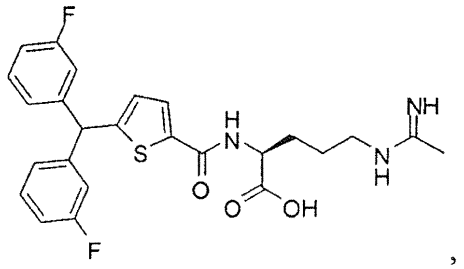
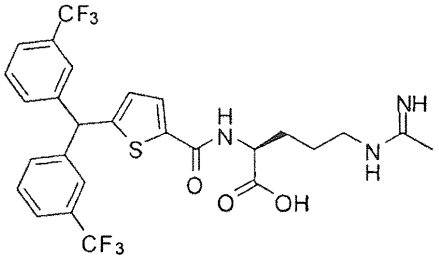
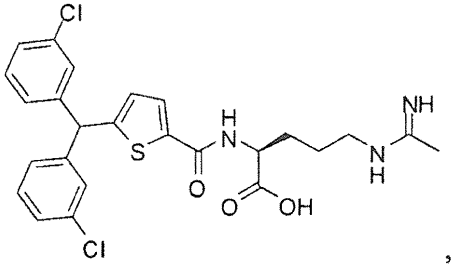

,




,


,

,

,

,

,


,


,


,

,

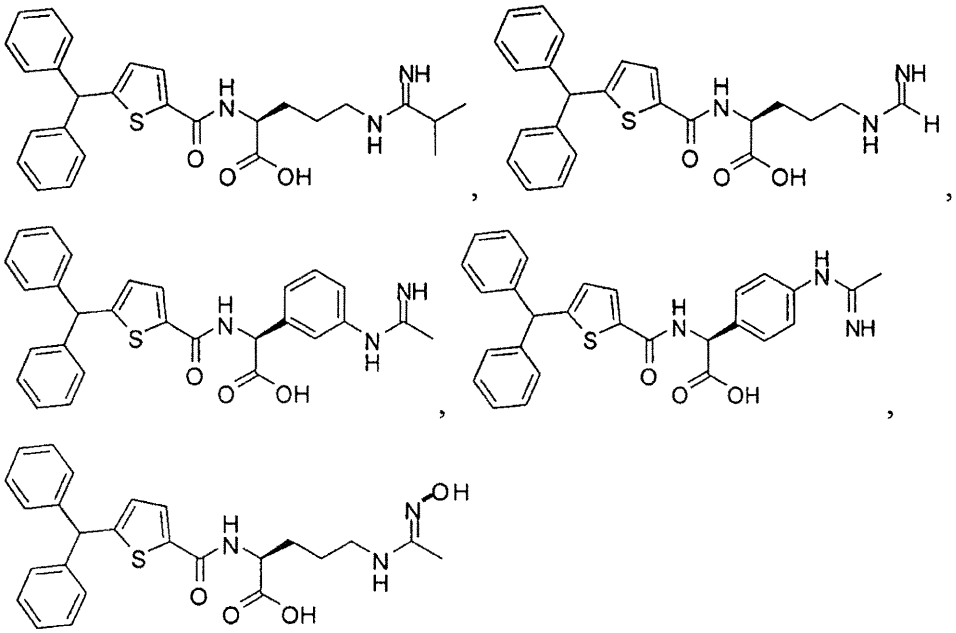
【０２０１】

【化５８－３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【０２０２】

【化５８－４】



または薬学的に許容できるその誘導体である。

【０２０３】

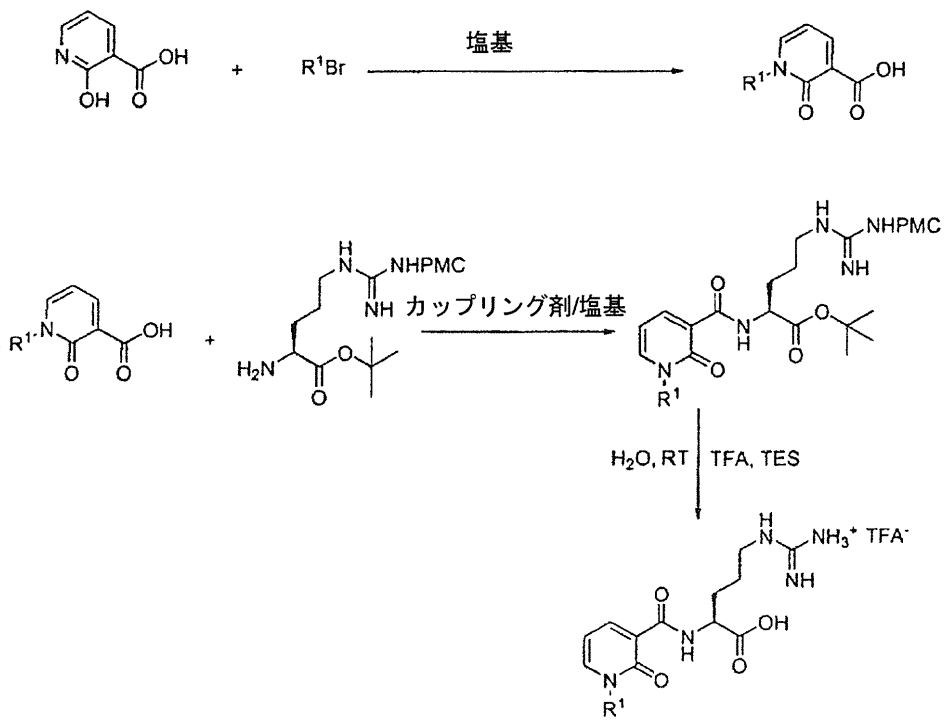
５．２．１　化合物の調製

本明細書で提供される化合物は、当業者に知られている慣用の化学反応により調製することができる。例示的化合物を調製するための一般的なスキームを下記に図示する。

【０２０４】

【化５９－１】

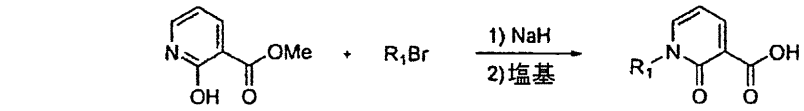
スキーム１

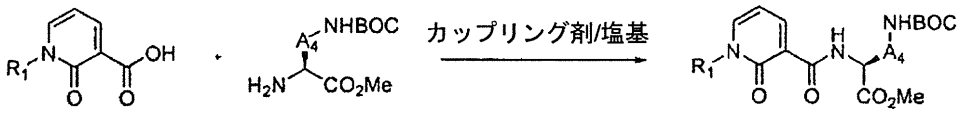


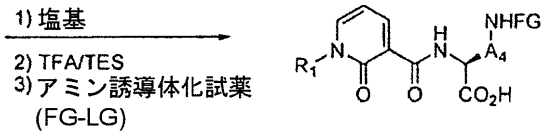
【０２０５】

【化５９－２】

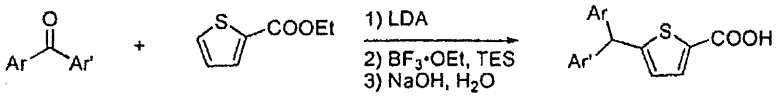
スキーム２

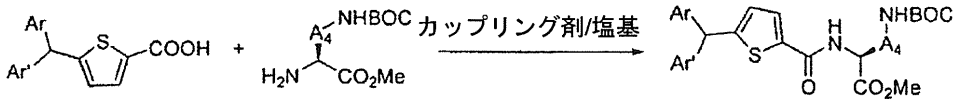


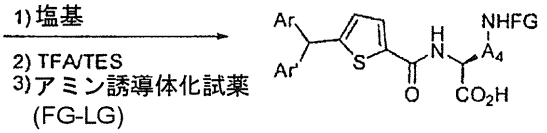




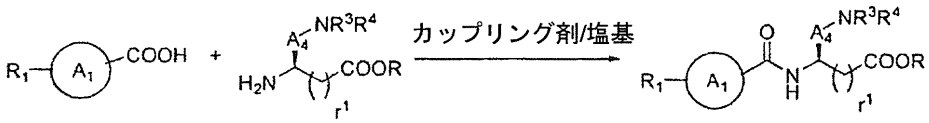
スキーム３

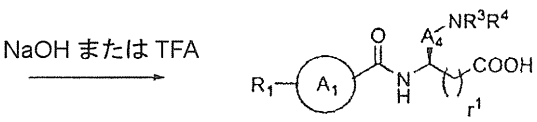






スキーム４

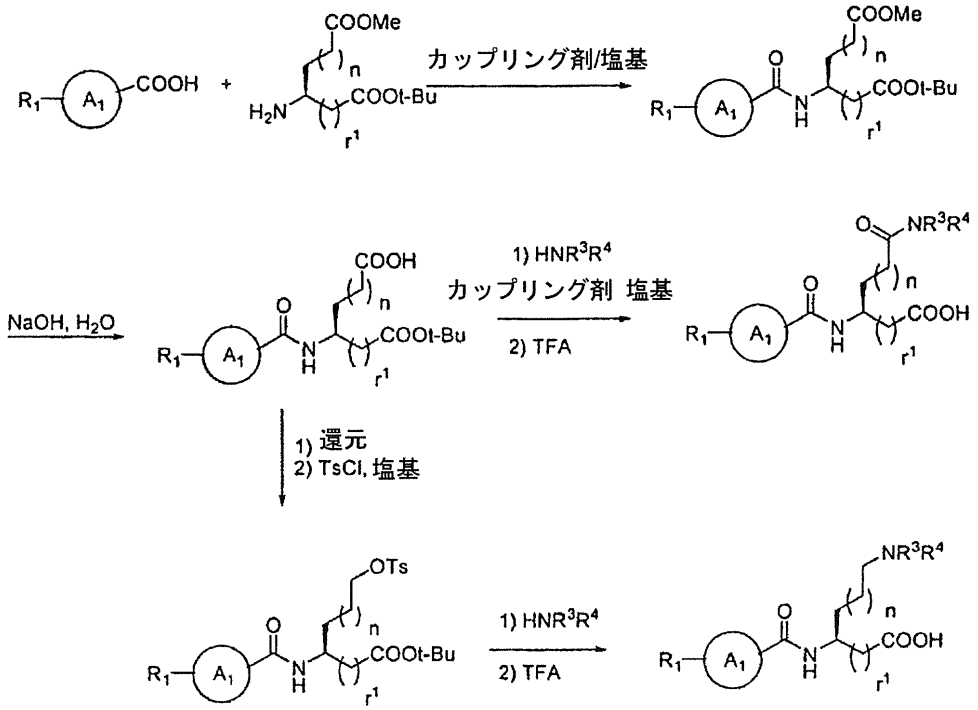




【０２０６】

【化５９－３】

スキーム５



【０２０７】

適切に置換されている２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸および（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－［３－（２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イルスルホニル）グアニジノ］ペンタノエートのカップリング反応は、当業者に知られている任意のカップリング剤および塩基の存在下に実施することができる。反応で使用するための例示的なカップリング剤には、これらに限られないが、ＨＯＢｔ（Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＨＢＴＵ（２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＤＣＣ（Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）および当業者に知られている他のものが包含される。例示的な塩基は、ＤＢＵ（ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン）、ＤＩＥＡ　ＤＩＰＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）、ＴＢＡＦ（フッ化テトラブチルアンモニウム）およびピペリジンである。実施例部分で、本明細書で提供される例示的な化合物を調製するための反応スキームおよび実験詳細を提供する。

【０２０８】

５．３　医薬組成物の製剤

本明細書で提供される医薬組成物は、Ｃ３ａ受容体媒介疾患の症状のうちの１つまたは複数を予防、治療または改善するのに有用である１種または複数の本明細書で提供される化合物を治療有効量で含有する。

【０２０９】

組成物は、１種または複数の本明細書で提供される化合物を含有する。化合物を、経口投与のための液剤、懸濁剤、錠剤、分散性錠剤、丸薬、カプセル、粉剤、持続放出製剤またはエリキシルなどの適切な医薬製剤に、または非経口投与のための無菌液剤または懸濁剤に、さらに経皮パッチ製剤および乾燥粉末吸入器のために製剤する。一実施形態では、前記の化合物を、当分野でよく知られている技術および手順を使用して、医薬組成物に製剤する（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎ

ｃｅｓ、２０ｔｈ ｅｄｓ．、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ、Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（２０００年）参照）。

【０２１０】

組成物では、１種もしくは複数の化合物または薬学的に許容できる誘導体の有効濃度を適切な薬学的担体または媒体と混合する。化合物を、前記の通り、製剤前に対応する塩、エステル、エノールエーテルもしくはエステル、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグとして誘導体化することができる。組成物中での化合物の濃度は、投与すると、Ｃ３ａ受容体媒介疾患の症状のうちの１つまたは複数を治療、予防または改善する量を送達するために有効である。

【０２１１】

一実施形態では、組成物を、単回用量投与のために製剤する。組成物を製剤するために、化合物の重量フラクションを、治療される状態が除去または改善されるのに有効な濃度で、選択された媒体に溶解、懸濁、分散または他の方法で混合する。本明細書で提供される化合物を投与するために適切な薬学的な担体または媒体には、特定の投与方法に適していると当業者に知られている任意の担体が包含される。

【０２１２】

加えて、化合物を、組成物中で唯一の薬学的に活性な成分として製剤することができるか、または他の活性成分と組み合わせることができる。腫瘍標的リポソームなどの組織標的リポソームを包含するリポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容できる担体として適していることがある。これらは、当業者に知られている方法に従い調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、当分野で知られている通りに調製することができる。簡単には、卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン（モル比７：３）をフラスコ内部で乾燥させることにより、多重層ベシクル（ＭＬＶ）などのリポソームを形成することができる。二価カチオン不含のリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）中の本明細書で提供される化合物の溶液を加え、脂質膜が分散するまで、フラスコを振盪する。生じたベシクルを洗浄して、封入されなかった化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いで、ＰＢＳ中に再懸濁させる。

【０２１３】

活性化合物は、薬学的に許容できる担体中に、望ましくない副作用を伴わずに、治療される患者で治療的に有用な作用を発揮するのに十分な量で包含される。治療有効な濃度は、化合物を本明細書に記載のｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏ系で試験することにより経験的に決定し、次いで、そこからヒトへの用量のために外挿することができる。

【０２１４】

薬剤組成物中での活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化および排出率、化合物の物理化学的特性、投与スケジュールならびに投与される量、さらに当業者に知られている他のファクターに左右される。例えば、送達される量は、Ｃ３ａ受容体媒介疾患の症状のうちの１つまたは複数を改善するのに十分である。

【０２１５】

一実施形態では、治療有効用量は、約０．１ｎｇ／ｍｌから約５０～１００μｇ／ｍｌの活性成分の血清濃度をもたらすべきである。ある種の実施形態では、医薬組成物は、１日当たり体重１キログラム当たり化合物約０．００１ｍｇから約２０００ｍｇの用量を提供すべきである。薬学的用量単位形態を、１用量単位形態当たり必須活性成分または必須成分の組合せ約１ｍｇから約１０００ｍｇおよび約１０から約５００ｍｇまでを提供するように調製する。

【０２１６】

活性成分を一回で投与することができるか、または時間を空けて投与するために複数のより小さい用量に分割することができる。正確な用量および治療期間は、治療される疾患に関しており、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、またはｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏ試験データからの外挿により決定することができることは、理解されるべきである。濃度および用量値もまた、改善される状態の重症度に伴って変動し得

ることを特記する。さらに、任意の特定の対象では、個人の必要および組成物を投与するか、または投与を監督する人の専門的な判断に従って、特定の用量計画を時間にわたって調節すべきであり、本明細書で記載された濃度範囲は、例示に過ぎず、請求される組成物の範囲または実施を制限することは意図されていないことを理解すべきである。

【０２１７】

薬学的に許容できる誘導体には、酸、塩基、エノールエーテルおよびエステル、塩、エステル、水和物、溶媒和物ならびにプロドラッグ形態が包含される。誘導体は、その薬物導体が対応する中性化合物よりも優れているように選択する。

【０２１８】

このように、本明細書に記載の１種もしくは複数または薬学的に許容できるその誘導体の有効な濃度または量を、全身、局所または局部投与用に適切な医薬担体または媒体と混合して、医薬組成物を形成する。化合物は、Ｃ３ａ受容体媒介疾患の１つまたは複数の症状を改善するか、またはそれを治療または予防するために有効な量で包含される。組成物中での活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化、排出率、投与スケジュール、投与される量、特定の製剤、さらに当業者に知られている他のファクターに左右される。

【０２１９】

組成物は、経口、非経口、直腸、局所および局部を包含する適切な経路により投与されることを意図されている。経口投与では、カプセルおよび錠剤を使用することができる。組成物は、液体、半液体または固体形態であり、各投与経路に適するように製剤される。一実施形態では、投与様式には、投与の非経口および経口様式が包含される。ある種の実施形態では、経口投与が企図される。

【０２２０】

非経口、皮内、皮下または局所適用で使用される液剤または懸濁剤は、任意の次の成分を包含することができる：注射用の水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミドまたは他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールおよびメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩などの緩衝剤；ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性を調節するための薬剤。非経口製剤を、ガラス、プラスチックまたは他の適切な材料から製造されたアンプル、使い捨てシリンジまたは単回もしくは多回投与用バイアルに封入することができる。

【０２２１】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物を可溶化するための方法を使用することもできる。このような方法は当業者に知られていて、これらに限られないが、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などの補助溶媒の使用、ＴＷＥＥＮ（登録商標）などの界面活性剤の使用または炭酸水素ナトリウム水溶液への溶解が包含される。

【０２２２】

化合物を混合または添加すると生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルションなどであってよい。生じる混合物の形態は、意図される投与様式および選択された担体または媒体への化合物の溶解性を包含するいくつかの要因に左右される。有効な濃度は、治療される疾患、障害または状態の症状を改善するために十分であり、経験的に決定することができる。

【０２２３】

医薬組成物を、ヒトおよび動物に投与するために、適切な量の化合物または薬学的に許容できるその誘導体を含有する錠剤、カプセル、丸薬、粉剤、顆粒、無菌非経口液剤または懸濁剤および経口溶液または懸濁剤および油／水エマルションなどの単位剤形で提供する。薬学的治療的に活性な化合物およびその誘導体を製剤し、単位剤形または多回投与剤形で投与する。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒトおよび動物対象に適した物理的に別個の単位を指し、当分野で知られている通りに個別に包装される。各単位用量は、所望の治療効果をもたらすのに十分な予め決定された量の治療活性化合物を、必要な医薬

用の担体、媒体もしくは希釈剤と共に含有する。単位用量形態の例には、アンプルおよびシリンジならびに個々に包装された錠剤またはカプセルが包含される。単位用量形態を分割して、または複数で投与することができる。多回用量形態は、個別の単位用量形態で投与するために単一の容器に包装された複数の同じ単位剤形である。多回用量形態の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトルまたはパイントもしくはガロンのボトルなどが包含される。したがって、多回用量形態は、包装で個別化されていない複数の単位用量である。

【０２２４】

持続放出製剤もまた、調製することができる。持続放出製剤の適切な例には、本明細書で提供される化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが包含され、このマトリックスは、造形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸およびエチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（登録商標）（乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドからなる注射可能なマイクロスフェア）などの分解性乳酸－グリコール酸コポリマーおよびポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が包含される。エチレン酢酸ビニルおよび酪酸－グリコール酸などのポリマーは、１００日を超えて分子を放出することができる一方で、ある種のヒドロゲルはタンパク質を、より短い期間放出する。カプセル封入された化合物が体内に長期間とどまる場合、これらは、３７℃の水分への曝露の結果として変性または凝集して、生物学的活性の損失およびその構造の起こり得る変化をもたらすことがある。合理的な方策を、関与している作用の機構に応じて、安定化のために工夫することができる。例えば、凝集機構が、チオ－ジスルフィド交換を介しての分子間Ｓ－Ｓ結合形成であると分かれば、スルフヒドリル残基の改質、酸性溶液からの凍結乾燥、含水率の調節、適切な添加剤の使用および特殊なポリマーマトリックス組成物の開発により、安定化を達成することができる。

【０２２５】

非毒性担体がもたらす平衡で、活性成分を０．００５％から１００％の範囲で含有する剤形または組成物を調製することができる。経口投与では、薬学的に許容できる非毒性組成物を、例えば薬学的グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、セルロース誘導体、ナトリウムクロスカルメロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはナトリウムサッカリンなどの任意の通常使用される賦形剤を導入することにより形成する。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末ならびにこれらに限られないが、インプラントおよびマイクロカプセル化輸送系などの持続放出製剤、ならびにコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性生体親和性ポリマーが包含される。これらの組成物の調製方法は、当業者に知られている。企図される組成物は、活性成分０．００１％～１００％、一実施形態では、０．１～８５％または７５～９５％を含有することができる。

【０２２６】

活性化合物または薬学的に許容できる誘導体を、時間放出製剤またはコーティングなどの体からの迅速な排出から化合物を保護する担体を用いて調製することができる。

【０２２７】

組成物は、製剤は、特性の所望の組合せを得るために他の活性化合物を包含することができる。本明細書で提供される化合物または本明細書に記載の薬学的に許容できるその誘導体はまた、治療または予防目的で、Ｃ３ａ受容体媒介疾患などの上記に挙げられた疾患または医学的状態の１つまたは複数を治療する際に有用であると一般に当分野で知られている他の薬物と一緒に有利に投与することができる。このような併用療法は、本明細書で提供される組成物および治療方法のさらなる態様を構成することを理解されたい。

【０２２８】

５．３．１．経口投与のための製剤

経口医薬剤形は、固体、ゲルまたは液体である。固体剤形は、錠剤、カプセル、顆粒およびバルク粉剤である。経口錠剤の種類には、腸溶コーティング、糖衣またはフィルムコーティングされていてもよい圧縮、咀嚼ロゼンジおよび錠剤が包含される。カプセルは、硬質もしくは軟質ゼラチンカプセルであってよい一方で、顆粒または粉剤を、当業者に知られている他の成分と組み合わせた非発泡または発泡形態で提供することができる。

【０２２９】

ある種の実施形態では、製剤は、カプセルまたは錠剤などの固体剤形である。錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、任意の次の成分または同様の性質の化合物を含有してよい：結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑剤、流動促進剤、甘味剤および香料。

【０２３０】

結合剤の例には、微結晶性セルロース、ガムトラガカント、グルコース溶液、アラビアゴム漿、ゼラチン溶液、スクロースおよびデンプンペーストが包含される。滑剤には、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、セキショウシおよびステアリン酸が包含される。希釈剤には例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムが包含される。流動促進剤の例には、これに限られないが、コロイド状二酸化ケイ素が包含される。崩壊剤には、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが包含される。着色剤には例えば、任意の認可認証水溶性ＦＤ染料およびＣ染料、それらの混合物ならびにアルミナ水和物で懸濁されている水不溶性ＦＤおよびＣ染料が包含される。甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトールおよびサッカリンなどの人工甘味剤ならびに任意の数の噴霧乾燥香料が包含される。着香剤には、これらに限られないが、ペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの果実などの植物から抽出した天然香料ならびに心地良い味覚を生じる化合物の合成ブレンドが包含される。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが包含される。腸溶性コーティングには、脂肪酸、脂肪、ロウ、シェラック、アンモニアシェラックおよび酢酸フタル酸セルロースが包含される。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール４０００および酢酸フタル酸セルロースが包含される。

【０２３１】

経口投与が望ましい場合、胃の酸性環境から化合物を保護する組成物で、化合物を提供することができる。例えば、組成物を、その完全性を胃で維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶コーティングで製剤することができる。組成物をまた、制酸剤または他のこのような成分と組み合わせて製剤することもできる。

【０２３２】

投与単位形態がカプセルである場合、これは、前記のタイプの物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含有してもよい。加えて、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を変更する様々な他の物質、例えば、糖および他の腸溶剤のコーティングを含有してもよい。化合物をまた、エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウェハ、スプリンクル、チューイングガムなどの成分として投与することもできる。シロップは、活性化合物に加えて、甘味料としてのスクロースと、ある種の防腐剤、染料および着色剤ならびに香料とを含有してもよい。

【０２３３】

活性物質をまた、制酸剤、Ｈ２遮断薬および利尿剤などの所望の作用を損なわない他の活性物質と、または所望の作用を補足する物質と混合することもできる。活性成分は、本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容できるその誘導体である。活性成分約９８重量％までのより高い濃度を包含させることができる。

【０２３４】

錠剤に包含される薬学的に許容できる担体は、結合剤、滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤および湿潤剤である。腸溶コーティングにより、腸溶コーティング錠剤は、胃酸の作用に耐え、中性またはアルカリ性の腸管で溶解または崩壊する。糖コーティング錠剤は、薬学的に許容できる物質の異なる層が適用されている圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠剤は、ポリマーまたは他の適切なコーティングでコーティングされている圧縮錠剤である。多数回圧縮錠剤は、前記で述べた薬学的に許容できる物質を利用する１回を超える圧縮サイクルにより製造された圧縮錠剤である。着色剤もまた、前記投与形態で使用することができる。着香剤および甘味剤を、圧縮錠剤、糖コーティングされ、複数回圧縮された咀嚼錠剤で使用する。着香剤および甘味剤は、咀嚼錠剤およびロゼンジの製剤で特に有用である。

【０２３５】

液体経口剤形には、水溶液、エマルション、懸濁剤、非発泡性顆粒から再構成される溶液および／または懸濁剤ならびに発泡性顆粒から再構成される発泡性製剤が包含される。水溶液には例えば、エリキシルおよびシロップが包含される。エマルションは、水中油型または油中水型である。

【０２３６】

エリキシルは、透明で甘味剤を加えられた水性アルコール製剤である。エリキシルで使用される薬学的に許容できる担体には、溶媒が包含される。シロップは、糖、例えばスクロースの濃厚水溶液であり、防腐剤を含有してよい。エマルションは、一方の液体が他方の液体全体に微小液滴の形態で分散している二相系である。エマルション中で使用される薬学的に許容できる担体は、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液は、医薬的に許容される懸濁化剤および防腐剤を使用する。再構成されて液体経口剤形になる非発泡性顆粒で使用される薬学的に許容できる物質には、希釈剤、甘味剤および湿潤剤が包含される。再構成されて液体経口剤形になる発泡性顆粒で使用される薬学的に許容できる物質には、有機酸および二酸化炭素源が包含される。前記剤形のいずれにおいても、着色剤および着香剤を使用する。

【０２３７】

溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが包含される。防腐剤の例には、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが包含される。エマルションで利用される非水性液体の例には、鉱油および綿実油が包含される。乳化剤の例には、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカント、ベントナイトおよびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの界面活性剤が包含される。懸濁化剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、Ｖｅｅｇｕｍおよびアラビアゴムが包含される。希釈剤には、ラクトースおよびスクロースが包含される。甘味剤には、スクロース、シロップ、グリセリンおよびサッカリンなどの人工甘味料が包含される。湿潤剤には、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンモノオレエート、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが包含される。有機酸には、クエン酸および酒石酸が包含される。二酸化炭素源には、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが包含される。着色剤には、任意の認可認証水溶性ＦＤおよびＣ染料ならびにそれらの混合物が包含される。着香剤には、果実などの植物から抽出した天然香料ならびに心地良い味覚を生じる化合物の合成ブレンドが包含される。

【０２３８】

固体剤形では、例えば炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液を、ゼラチンカプセルにカプセル封入することができる。このような溶液ならびにその調製およびカプセル封入は、米国特許第４，３２８，２４５号；同第４，４０９，２３９号；および同第４，４１０，５４５号に開示されている。液体剤形では、例えばポリエチレングリコール中の溶液を、十分な量の薬学的に許容できる液体担体、例えば水で希釈すると、投与のために容易に測定することができる。

【０２３９】

別法では、液体または半固体経口製剤を、活性化合物または塩を植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、炭酸プロピレン）および他のこのような担体に溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液を硬質または軟質ゼラチンカプセルシェルにカプセル封入することにより調製することができる。他の有用な製剤には、これらに限られないが、本明細書で提供されている化合物、これらに限られないが、１，２－ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール－３５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－５５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－７５０－ジメチルエーテル（ここで、３５０、５５０および７５０は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す）を包含するジアルキル化モノ－またはポリ－アルキレングリコールならびに、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、没食子酸プロピル、ビタミンＥ、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステルならびにジチオカルバメートなどの１種または複数の抗酸化剤を含有するものが包含される。

【０２４０】

他の製剤は、これらに限られないが、薬学的に許容できるアセタールを包含するアルコール水溶液を包含する。これらの製剤で使用されるアルコールは、これらに限られないが、プロピレングリコールおよびエタノールを包含する、１個または複数のヒドロキシル基を有する任意の薬学的に許容できる水混和性溶媒である。アセタールには、これらに限られないが、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが包含される。

【０２４１】

全ての実施形態で、錠剤およびカプセル製剤を当業者に知られているようにコーティングして、活性成分の溶解を調節または持続させることができる。したがって例えば、これらをサリチル酸フェニル、ロウおよび酢酸フタル酸セルロースなどの慣用の腸溶消化性コーティングでコーティングすることができる。

【０２４２】

５．３．２　注射可能な溶液およびエマルション

皮下、筋肉内または静脈内注射を通常は特徴とする非経口投与もまた、本明細書では企図される。注射可能剤は慣用の形態で、液体溶液もしくは懸濁液、注射前に液体に溶解もしくは懸濁させるために適している固体形態またはエマルションとして調製することができる。適切な賦形剤は例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。加えて、望ましい場合には、投与される医薬組成物はまた、少量の湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定化剤、溶解性増強剤ならびに例えば酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンおよびシクロデキストリンなどの他のこのような薬剤などの非毒性補助物質を含有してもよい。一定のレベルの用量を維持するような遅延放出または持続放出系のインプラントもまた、本明細書では企図される。簡単には、本明細書で提供される化合物を固体内部マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリビニルクロリド、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルに分散させ、これを、体液に不溶性の外側ポリマー膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリビニルクロリド、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロ

ロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマーおよびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーにより取り囲む。化合物は、放出速度制御ステップで、外側ポリマー膜を介して拡散する。このような非経口組成物中に含有されている活性化合物のパーセンテージは、その特定の性質、さらに、化合物の活性および対象の必要にかなり左右される。

【０２４３】

組成物の非経口投与には、静脈内、皮下および筋肉内投与が包含される。非経口投与のための製剤には、すぐに注射可能な無菌溶液、皮下錠剤を包含する使用直前に溶媒とすぐに組み合わせることができる凍結乾燥粉末などの無菌乾燥溶解性製品、すぐに注射可能な無菌懸濁液、使用直前に媒体とすぐに組み合わせることができる無菌乾燥不溶性製品および無菌エマルションが包含される。溶液は、水性または非水性であってよい。

【０２４４】

静脈内投与される場合、適切な担体には、生理食塩水またはリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）ならびにグルコース、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコール、およびこれらの混合物などの増粘剤および可溶化剤を含有する溶液が包含される。

【０２４５】

非経口製剤で使用される薬学的に許容できる担体には、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤ならびに他の薬学的に許容できる物質が包含される。

【０２４６】

水性媒体の例には、塩化ナトリウム液、リンガー液、等張性デキストロース液、無菌水液、デキストロースおよび乳酸リンガー液が包含される。非水性非経口媒体には、植物由来の不揮発性油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油および落花生油が包含される。静菌または静真菌濃度の抗菌剤が、多回投与用容器に包装される非経口製剤には添加されるべきであり、これには、フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、塩化ベンズアルコニウムならびに塩化ベンゼトニウムが包含される。等張化剤には、塩化ナトリウムおよびデキストロースが包含される。緩衝剤には、リン酸塩およびクエン酸塩が包含される。抗酸化剤には、重硫酸ナトリウムが包含される。局所麻酔剤には、塩酸プロカインが包含される。懸濁化剤および分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが包含される。乳化剤には、Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が包含される。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤にはＥＤＴＡが包含される。薬学的担体はまた、水混和性媒体用のエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールならびにｐＨ調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸を包含する。

【０２４７】

薬学的に活性な化合物の濃度を調節して、注射が所望の薬理学的作用をもたらすのに有効な量を提供するようにする。正確な用量は、当業者に知られている通り、患者または動物の年齢、体重および状態に左右される。

【０２４８】

単位用量非経口製剤をアンプル、バイアルまたは針を備えたシリンジに包装する。非経口投与用の製剤は全て、当分野で知られていて実施されている通りに無菌でなければならない。

【０２４９】

実例では、活性成分を含有する無菌水溶液の静脈内または動脈内注射が、有効な投与方法である。他の実施形態は、所望の薬理学的作用をもたらすために必要に応じて注射される活性物質を含有する無菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【０２５０】

注射可能液は、局所および全身投与のために設計される。ある種の実施形態では、治療

有効用量を、治療される組織に対して活性化合物少なくとも約０．１％ｗ／ｗから約９０％ｗ／ｗ以上または１％ｗ／ｗより高い濃度を含有するように製剤する。活性成分を一回で投与することができるか、または複数のより小さな用量に分割して、時間を空けて投与することができる。治療の正確な用量および期間は、治療される組織に関しており、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、またはｉｎ　ｖｉｖｏもしくはｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験データからの外挿により決定することができることが理解される。濃度および用量値もまた、治療される個人の年齢に伴って変動し得ることを特記する。さらに、任意の特定の対象では、個人の必要および製剤を投与するか、または投与を監督する人の専門的な判断に従って、特定の用量計画を時間にわたって調節すべきであり、本明細書に記載された濃度範囲は、例示に過ぎず、請求されている製剤の範囲または実施を制限することは意図されていないことを理解すべきである。

【０２５１】

化合物を超微粉砕されているか、他の適切な形態で懸濁するか、誘導体化して、より溶解性な活性生成物を生じさせるか、またはプロドラッグを生じさせることができる。生じる混合物の形態は、所定の投与方法および選択された担体または媒体への化合物の溶解性を包含するいくつかの要因に左右される。有効な濃度は、状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定することができる。

【０２５２】

５．３．３　凍結乾燥粉末

本明細書では、溶液、エマルションまたは他の混合物として投与するために再構成することができる凍結乾燥粉末も該当する。これらはまた、再構成し、固体またはゲルとして製剤することもできる。

【０２５３】

無菌凍結乾燥粉末を、本明細書で提供される化合物または薬学的に許容できるその誘導体を適切な溶媒に溶かすことにより調製する。溶媒は、安定性を改善する賦形剤または粉末もしくは粉末から調製される再構成溶液の他の薬理学的成分を含有してよい。使用することができる賦形剤には、これらに限られないが、デキストロース、ソルビタール（ｓｏｒｂｉｔａｌ）、フルクトース、トウモロコシシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の適切な薬剤が包含される。溶媒はまた、ほぼ中性ｐＨのクエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはカリウムなどの緩衝剤または当業者に知られている他のこのような緩衝剤を含有してもよい。後続の溶液の無菌濾過、続く、当業者に知られている標準条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が得られる。通常、生じる溶液を、凍結乾燥のためのバイアルに配分する。各バイアルは、化合物の単回用量（１０～１０００ｍｇまたは１００～５００ｍｇ）または多回用量を含有する。凍結乾燥粉末は、約４℃から室温などの適切な条件下に貯蔵することができる。

【０２５４】

注射のために水を用いてこの凍結乾燥粉末を再構成することにより、非経口投与で使用するための製剤が得られる。再構成のために、無菌水または他の適切な担体１ｍＬ当たり凍結乾燥粉末約１～５０ｍｇ、５～３５ｍｇまたは約９～３０ｍｇを加える。正確な量は、選択される化合物に左右される。このような量は、経験的に決定することができる。

【０２５５】

５．３．４　局所投与

局所混合物を、局部および全身投与に関して記載された通りに調製する。生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルションなどであってよく、クリーム、ゲル、軟膏、エマルション、液剤、エリキシル、ローション、懸濁剤、チンキ、ペースト、フォーム、エアロゾル、潅注剤、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチまたは局所投与に適している任意の他の製剤として製剤される。

【０２５６】

化合物または薬学的に許容できるその誘導体は、吸入などによる局所投与のためのエアロゾルとして製剤することができる（例えば、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステ

ロイドを送達するためのエアロゾルを記載している米国特許第４，０４４，１２６号、同第４，４１４，２０９号および同第４，３６４，９２３号参照）。気道に投与するためのこれらの製剤は、ネブライザーのためのエアロゾルまたは溶液の形態であるか、単独か、ラクトースなどの不活性担体と組み合わされている吸入のための極微小粉末としてであってよい。このような場合、製剤の粒子は、５０ミクロン未満または１０ミクロン未満の直径を有する。

【０２５７】

化合物は、ゲル、クリームおよびローションの形態で皮膚および眼内などの粘膜に局所適用するためなどの局部または局所適用のために、および眼への適用のために、または槽内または脊髄内適用のために製剤することができる。局所投与は、経皮送達のために、また眼または粘膜投与のために、または吸入療法のために企図されている。単独または他の薬学的に許容できる賦形剤と組み合わせた活性化合物の鼻溶液もまた、投与することができる。

【０２５８】

これらの溶液、特に眼使用が意図されているものは、０．０１％～１０％等張溶液、ｐＨ約５～７として適切な塩を用いて製剤することができる。

【０２５９】

５．３．５　他の投与経路のための組成物

治療される状態に応じて、局所適用、経皮パッチおよび直腸投与などの他の投与経路もまた、本明細書では企図されている。

【０２６０】

例えば、直腸投与のための薬学的剤形は、全身作用のための直腸坐剤、カプセルおよび錠剤である。本明細書で使用される直腸坐剤は、体温で溶融または軟化して１種または複数の薬理学的または治療活性成分を放出する直腸に挿入するための固体を意味している。直腸坐剤で利用される薬学的に許容できる物質は、基剤または媒体および融点を上げるための薬剤である。基剤の例には、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン－ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）ならびに脂肪酸のモノ－、ジ－およびトリグリセリドの適切な混合物が包含される。様々な基剤の組合せを使用することができる。坐剤の融点を上げるための薬剤には、鯨ろうおよびろうが包含される。圧縮法または成形により、直腸坐剤を調製することができる。ある種の実施形態では、直腸坐剤の重量は、約２から３ｇｍである。

【０２６１】

直腸投与のための錠剤およびカプセルを、経口投与を製剤するのと同じ薬学的に許容できる物質を使用して、同じ方法により製造する。

【０２６２】

５．３．６　持続放出組成物

本明細書で提供される化合物などの活性成分は、通常の当業者によく知られている制御放出手段または輸送デバイスにより投与することができる。例には、これらに限られないが、それぞれ参照により本明細書に援用される米国特許第３，８４５，７７０号；同第３，９１６，８９９号；同第３，５３６，８０９号；同第３，５９８，１２３号；および同第４，００８，７１９号、同第５，６７４，５３３号、同第５，０５９，５９５号、同第５，５９１，７６７号、同第５，１２０，５４８号、同第５，０７３，５４３号、同第５，６３９，４７６号、同第５，３５４，５５６号；同第５，６３９，４８０；同第５，７３３，５６６号；同第５，７３９，１０８号；同第５，８９１，４７４号；同第５，９２２，３５６号；同第５，９７２，８９１号；同第５，９８０，９４５号；同第５，９９３，８５５号；同第６，０４５，８３０号；同第６，０８７，３２４号；同第６，１１３，９４３号；同第６，１９７，３５０号；同第６，２４８，３６３号；同第６，２６４，９７０号；同第６，２６７，９８１号；同第６，３７６，４６１号；同第６，４１９，９６１号；同第６，５８９，５４８号；同第６，６１３，３５８号；同第６，６９９，５００号に記載されているものが包含される。このような剤形を使用すると、例えば、ヒドロキ

シプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透析膜、浸透系、多層コーティング、超微粒子、リポソーム、微小球またはこれらの組合せを使用し、いろいろな割合の所望の放出プロファイルを提供して、１種または複数の活性成分の遅いか、調節される放出を提供することができる。本明細書に記載されているものを包含する当業者に知られている適切な調節放出製剤を、本明細書で提供されている活性成分と共に使用するために容易に選択することができる。したがって、提供される組成物は、これらに限られないが、制御放出に適した錠剤、カプセル、ゲルキャップおよびカプレットなどの経口投与に適した単一単位剤形を包含する。

【０２６３】

調節放出医薬品は全て、その非調節対応品により達成される薬物療法を越えるように薬物療法を改善する共通の目標を有する。理想的には、治療における最適に設計された調節放出製剤の使用は、最短時間で状態を治癒または制御するために使用される最小量の薬物物質を特徴とする。調節放出製剤の利点には、薬物活性の延長、投与頻度の低減および対象の服薬遵守の増進が包含される。加えて、調節放出製剤を使用すると、作用の開始時間または薬物の血中レベルなどの他の特性に影響を与えることができ、したがって、副作用（例えば有害作用）の発生に影響を及ぼすことができる。

【０２６４】

多くの調節放出製剤は、所望の治療作用を即座にもたらす薬物（活性成分）量を初めに放出し、長期間にわたってこのレベルの治療または予防作用を維持するための薬物の別の量を徐々に、かつ継続的に放出するように設計される。体内でこの一定レベルの薬物を維持するために、薬物は、代謝され、体から排出される薬物の量に代わる速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の調節放出は、これらに限られないが、ｐＨ、温度、酵素、水または他の生理学的条件もしくは化合物を包含する様々な条件により刺激され得る。

【０２６５】

ある種の実施形態では、薬物を、静脈注入、インプラント可能な浸透ポンプ、経皮パッチ、リポソームまたは他の投与方法を使用して投与することができる。一実施形態では、ポンプを使用することができる（Ｓｅｆｔｏｎ、ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１（１９８７年）、Ｂｕｃｈｗａｌｄら、Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７（１９８０年）、Ｓａｕｄｅｋら、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９年）参照）。他の実施形態では、ポリマー材料を使用することができる。さらに他の実施形態では、調節放出系を対象内に、熟練した医師により決定された適切な位置で設置することができる。即ち、全身用量の一部のみが必要である（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ、ｖｏｌ．２、ｐｐ．１１５～１３８（１９８４年）参照）。他の調節放出系は、Ｌａｎｇｅｒ（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７～１５３３（１９９０年）による概説で検討されている。活性成分を、固体内部マトリックス、例えばポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリビニルクロリド、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタンジエン、ポリエチレン、エチレンビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分加水分解ポリビニルアセテートに分散させることができ、これを、体液に不溶性である外部ポリマー膜、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／ビニルアセテート／ビニルアルコールターポリマーならびにエチレン／ビニルオキシエタノール

コポリマーで囲む。こうして、活性成分は、放出速度調節ステップで、外側ポリマー膜を介して拡散する。このような非経口組成物中の活性成分のパーセンテージは、その特異的な性質、さらに対象の必要性に高度に依存している。

【０２６６】

５．３．７　標的製剤

本明細書で提供される化合物または薬学的に許容できるその誘導体はまた、治療される対象の特定の組織、受容体または他の体の部分を標的とするように製剤することもできる。多くのこのようなターゲティング法が、当業者にはよく知られている。このようなターゲティング法の全てが、本明細書では、本組成物で使用するために企図される。ターゲティング法の非限定的な例に関しては、例えば、米国特許第６，３１６，６５２号、同第６，２７４，５５２号、同第６，２７１，３５９号、同第６，２５３，８７２号、同第６，１３９，８６５号、同第６，１３１，５７０号、同第６，１２０，７５１号、同第６，０７１，４９５号、同第６，０６０，０８２号、同第６，０４８，７３６号、同第６，０３９，９７５号、同第６，００４，５３４号、同第５，９８５，３０７号、同第５，９７２，３６６号、同第５，９００，２５２号、同第５，８４０，６７４号、同第５，７５９，５４２号および同第５，７０９，８７４参照。

【０２６７】

一実施形態では、腫瘍標的リポソームなどの組織標的リポソームを包含するリポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容できる担体として適していることがある。これらは、当業者に知られている方法に従い調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第４，５２２，８１１号明細書に記載されているように調製することができる。簡単には、卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン（モル比７：３）をフラスコ内部で乾燥させることにより、多重層ベシクル（ＭＬＶ）などのリポソームを形成することができる。二価カチオン不含のリン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）中の本明細書で提供される化合物の溶液を加え、脂質膜が分散するまで、フラスコを振盪する。生じたベシクルを洗浄して、封入されなかった化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いで、ＰＢＳ中に再懸濁させる。

【０２６８】

５．３．８　製品

化合物または薬学的に許容できる誘導体を、包装材料、Ｃ３ａ活性に関連する１つまたは複数の症状を治療、予防または改善するために使用される本明細書で提供される化合物または薬学的に許容できるその誘導体、ならびに化合物または薬学的に許容できるその誘導体がＣ３ａ受容体媒介疾患の１つまたは複数の症状を治療、予防または改善するために使用されることを示すラベルを含有する製品として包装することができる。

【０２６９】

本明細書で提供される製品は、包装材料を含有する。医薬製品の包装において使用するための包装材料は、当業者によく知られている。例えば、米国特許第５，３２３，９０７号、同第５，０５２，５５８号および同第５，０３３，２５２号参照。医薬用包装材料の例には、これらに限られないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、コンテナ、シリンジ、ボトルならびに選択された製剤ならびに所定の投与方法および治療に適した任意の包装材料が包含される。本明細書で提供される化合物および組成物の幅広い一連の製剤が本明細書では企図される。

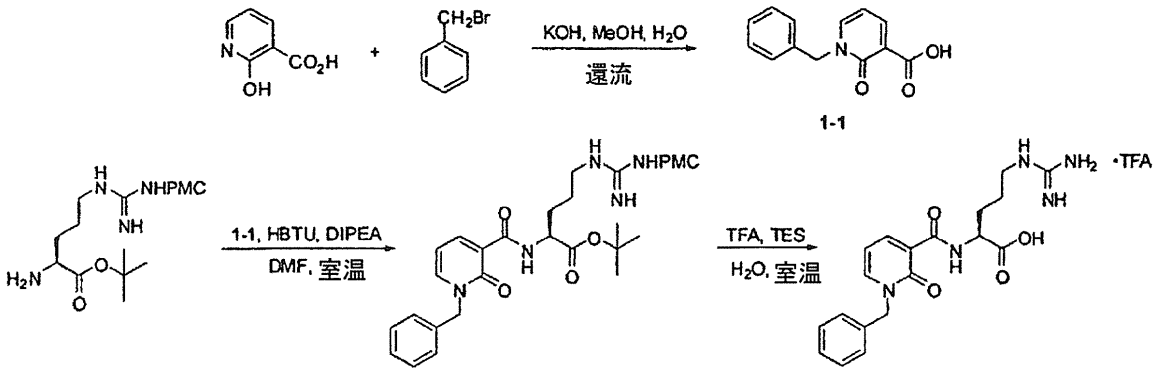
【０２７０】

５．４　化合物の活性の評価

化合物のＣ３ａ受容体生物学的活性を、当業者に知られている方法により証明する。例示的な方法が、参照により本明細書に援用される国際出願公開９９／１５４９０および米国特許第６，４８９，３３９号に記載されている。ある種の実施形態では、化合物のＣ３ａ受容体生物学的活性を証明する方法には、化合物誘発Ca^{2+}可動化およびヒトＣ３ａ誘発Ca^{2+}可動化の化合物阻害が包含される。ある種の例示的方法を、実施例４７で詳述する。

【０２７１】
５．５　治療および予防方法
Ｃ３ａ受容体は、哺乳動物ホストでは遍在していて、多くの病理を包含する多くの生物学的機能を担っている。ある種の実施形態では、Ｃ３ａ受容体活性を調節する方法を、本明細書では提供する。方法を、Ｃ３ａ受容体を本明細書で提供される化合物と接触させることにより達成する。ある種の実施形態では、方法は、Ｃ３ａ受容体に拮抗するためである。他の実施形態では、方法は、Ｃ３ａ受容体をアゴナイズするためである。
【０２７２】
ある種の実施形態では、Ｃ３ａ受容体調節に関連する疾患を治療、予防または改善する方法を、本明細書では提供する。このような疾患には、これらに限られないが、急性炎症性疾患、アテローム硬化症、慢性多発性関節炎、全身性脈管炎、多発性硬化症、アルツハイマー病、ＣＮＳ炎症性疾患、クローン病、食物アレルギー、非気管支アレルギー、変形性関節症、骨粗鬆症、甲状腺疾患、虚血性心疾患、腎疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、ＳＬＥ－関連腎炎、膜性増殖性ＧＮ、膜性腎炎；リウマチ疾患、例えば、関節リウマチ、ＳＬＥ、ベーチェット症候群、若年性関節リウマチ、シェーグレン症候群；神経疾患、例えば、重症筋無力症、多発性硬化症、脳狼瘡、ギラン－バレー症候群、アルツハイマー病；皮膚疾患、例えば、天疱瘡／類天疱瘡、光毒性反応、脈管炎；生体親和性／ショック疾患、例えば、バイパス後症候群、カテーテル反応、敗血症、ＡＲＤＳ、アナフィラキシー、移植拒絶、子癇前症；ならびに他の疾患、例えば、アテローム、腸炎症、甲状腺炎および不妊、化膿性感染に対する感染性、糸球体腎炎、ナイセリア感染に対する感染性、再発性皮下腫脹および粘膜浮腫ならびに血栓症／溶血の再発性エピソードが包含される。
【０２７３】
５．５．１　第２活性剤を用いての併用療法
本明細書で提供される化合物は、単独の活性成分として、または他の活性成分と組み合わせて投与することができる。本明細書で提供される化合物と組み合わせて使用することができる他の活性成分には、これらに限られないが、Ｃ３ａ受容体調節に関連する疾患を治療することが知られている化合物またはＣ３ａ受容体活性を調節することが知られている化合物が包含される。このような化合物の例は、米国特許第６，４８９，３３９号；同第５，４７２，９３９号および同第５，９４２，４０５号；ならびに国際出願公開ＷＯ２０００００９１２９およびＷＯ１９９９０１５４９０で提供されている。
【０２７４】
活性成分コンビネーションの投与は、活性成分を患者に別々に投与することより、または複数種の活性成分が１個の医薬製剤中に存在する組合せ製品の形態で行うことができる。
【０２７５】
本明細書で提供される化合物と、１種または複数の前記化合物および任意選択で１種または複数のさらなる薬理学的に活性な物質とのどのような適切な組合せも、本明細書では企図されることは理解されるであろう。
【０２７６】
前記の詳細な説明および添付の実施例は、単なる例示であり、対象の範囲の限定ととられるべきではないことを理解されたい。開示されている実施形態の様々な変化および変更が、当業者には明らかであろう。限定ではないが、本明細書で提供される化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤および／または使用方法に関連するものを包含する、このような変化および変更を、本発明の意図および範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書で参照される米国特許および刊行物は、参照により援用される。
【実施例】
【０２７７】
６．実施例
特許請求される主題のある種の実施形態を、次の非限定的実施例により説明する。

【０２７８】
（実施例１）
（化合物１）
（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０２７９】
【化６０】



Ｉ．１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸
２－ヒドロキシニコチン酸（１．００ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）中の懸濁液に、ＫＯＨ（１．２１ｇ、２１．５７ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を還流で１５分間加熱し、次いで、臭化ベンジル（１．８ｍＬ、１５．１ｍｍｏｌ）を加えた。加熱をさらに９０分間継続し、次いで、反応を室温に冷却し、濾過した。濾液を水で希釈し、ジエチルエーテルで２回洗浄した。有機相を分離し、２ＭのＮａＯＨで２回抽出し、次いで、両方の水性抽出物を元の水性相に加えた。反応の濾過により単離された沈殿物を次いで、水に溶かし、また、塩基性水性抽出物に加えた。合わせた水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、生じた白色の沈殿物を真空濾過により単離し、水で洗浄し、空気乾燥させると、白色の固体（０．９０ｇ、５５％）が得られた。
【０２８０】
ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（３４４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（５６９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を、飽和$NaHCO_3$、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離して精製すると、白色の泡（７００ｍｇ、９８％）が得られた。
【０２８１】
ＩＩＩ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１８３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリ

エチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を、追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（５０ｍｇ、３８％）が得られた。

【０２８２】

次の化合物を、実施例１で記載された一般的な手順を変更することにより合成した。

【０２８３】

化合物９：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸１．００ｇ、ＫＯＨ１．６１ｇおよびＭｅＩ１．１ｍＬをＭｅＯＨ１０ｍＬ／H_2O２ｍＬ中で使用して実施すると、１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．７５ｇが得られた。ステップＩＩを、１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸３０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１０７ｍｇ、ＨＢＴＵ１０６ｍｇおよびＤＩＰＥＡ７７μＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１１５ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１１５ｍｇを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－｛［（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ１４．４ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０２８４】

化合物３５：ステップＩを、２－ヒドロキシ－６－メチルニコチン酸１．５３ｇ、ＫＯＨ１．９６ｇおよび臭化ベンジル２．７ｍＬをＭｅＯＨ４０ｍＬ／H_2O２０ｍＬ中で３日間にわたる加熱で使用して実施した。追加のＫＯＨ２．８１ｇおよび臭化ベンジル４．７ｍＬを、加熱の第１日目の後に加えた。加熱の後に、ＭｅＯＨを減圧下に除去し、水性相をEt_2Oで洗浄した。６ＭのＨＣｌで酸性化した後に、生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、続いて洗浄を行った（２ＭのＨＣｌで４回、脱イオンH_2Oで１回および飽和水性ＮａＣｌで１回）。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下での乾燥に入れ、１：３９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理すると、１－ベンジル－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸３６８ｍｇが得られた。ステップＩＩを、１－ベンジル－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸７０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１４３ｍｇ、ＨＢＴＵ１５４ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１３ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８８ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８８ｍｇを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－メチル

－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ４５．８ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０２８５】

化合物６０：ステップＩＩを、化合物１－１　１５０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ヘキサノエートヒドロクロリド２４４ｍｇ、ＨＢＴＵ３８０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．２５ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で用いて実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ヘキサノエート３２７ｍｇが得られた。ステップ　ＩＩＩをｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ヘキサノエート３２７ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを用いて行うと、（２Ｓ）－６－アミノ－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ヘキサン酸・ＴＦＡ１２１ｍｇが得られた。

【０２８６】

化合物６７：ステップＩＩを、化合物１－１　７６ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタノエート［ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタノエート１３５ｍｇおよび塩化プロピオニル３３ｍｇからＭｅＯＨ３ｍＬ中でその場で生じさせた］、ＨＢＴＵ１３７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１６ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタノエート７０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタノエート６８ｍｇおよびＴＦＡ２ｍＬを$CH_2Cl_2$５ｍＬ中で用いて行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸１５ｍｇが得られた。

【０２８７】

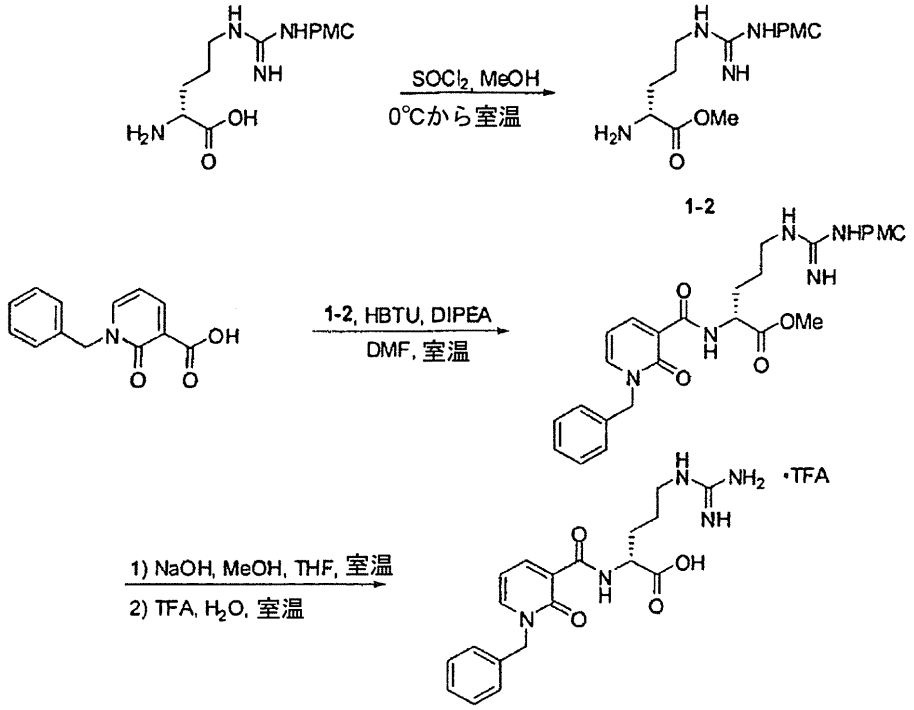
（実施例２）

（化合物２）

（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０２８８】

【化６１】



【０２８９】

Ｉ．メチル（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

塩化チオニル（０．６６ｍＬ、９．１ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸（４００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の無水メタノール１０ｍＬ懸濁液に０℃で滴加した。反応を０℃で９０分間、次いで、室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、９：１のジクロロメタン／メタノールで溶離して精製すると、淡黄色のオイルが得られ、これは、真空下に固化して白色の固体（２３９ｍｇ、５８％）になった。

【０２９０】

ＩＩ．メチル（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

メチル（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（９８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（４９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１１７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２日間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、白色の固体（１２１ｍｇ、８２％）が得られた。

【０２９１】

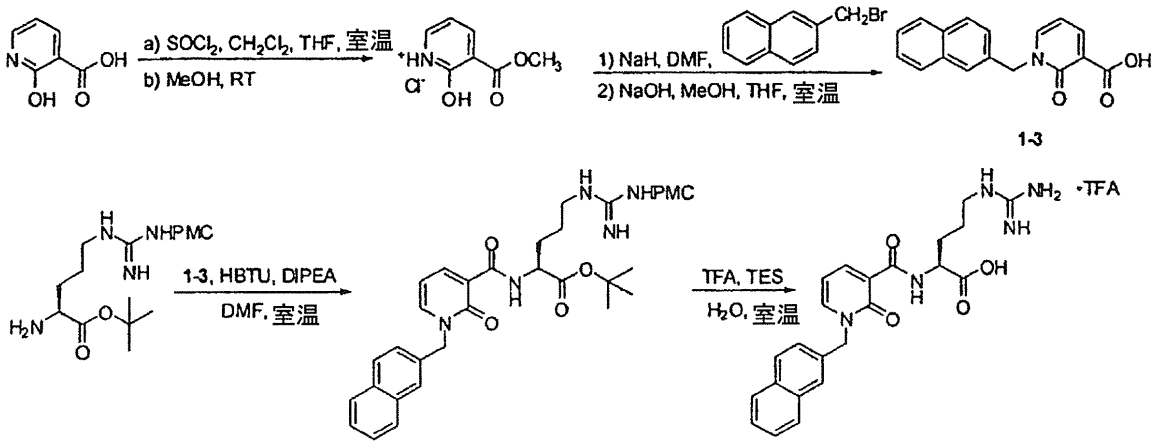
ＩＩＩ．（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペン

タン酸
メチル（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１２１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（０．６ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２．５時間撹拌した。反応を次いで、水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去すると、白色の半固体（１１５ｍｇ、９８％）が得られた。

【０２９２】
ＩＶ．（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ
（２Ｒ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸（１１５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、H_2O（０．４ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。遠心分離により、固体を単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させ、逆相分取ＨＰＬＣにより、H_2O中１０から６０％のCH_3CN／０．１％ＴＦＡ勾配を使用して精製し、次いで、再び凍結乾燥させると、白色の固体（３６ｍｇ、４０％）が得られた。

【０２９３】
（実施例３）
（化合物１３）
（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０２９４】
【化６２】



【０２９５】
Ｉ．メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド
２－ヒドロキシニコチン酸（１０．００ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１５０ｍＬ）懸濁液に、塩化チオニル（２５．９ｍＬ、２１５．８ｍｍｏｌ）を、続いて、無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）を加えた。反応を混合物を室温で１時間撹拌し、均一な溶

液が得られるまで、過剰のメタノールを懸濁液に加えた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮すると、淡黄色のオイルが得られ、これは、真空下に、オフホワイト色の固体（１３．９６ｇ、１００％）に固化した。

【０２９６】

ＩＩ．メチル１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、４６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）をメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（１５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、２－ブロモメチルナフタレン（２７３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を、シリンジを介して加えた。室温で一晩撹拌した後に、反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、６０：４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃまでの勾配で溶離して精製すると、白色の固体（１４０ｍｇ、６０％）が得られた。

【０２９７】

ＩＩＩ．１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．３ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で５時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、濃厚な白色の沈殿物が生じた。固体を濾過により単離し、水で洗浄すると、純粋な生成物（１１８ｍｇ、９６％）が得られた。

【０２９８】

ＩＶ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１０７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１１７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１０ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製した（１７１ｍｇ、１００％）。

【０２９９】

Ｖ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１７１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去

した。残りの固体を追加のＭＴＢＥと共に摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（８７ｍｇ、７０％）が得られた。

【０３００】

次の化合物を、実施例３で記載された一般的な手順を変更することにより合成した。

【０３０１】

化合物３：ステップＩＩを、ＤＭＦ１５ｍＬ中のメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド３７２ｍｇ、６０％ＮａＨ１１７ｍｇおよび臭化２－ブロモベンジル８４０ｍｇを使用して実施すると、メチル１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート５２９ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート５２９ｍｇ、６ＭのＮａＯＨ０．２５ｍＬおよびＭｅＯＨ４ｍＬを使用して実施すると、１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２３０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２３０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３３０ｍｇ、ＨＢＴＵ３４１ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３１ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇ、ＴＦＡ４ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１８０ｍｇが得られた。

【０３０２】

化合物４：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド６００ｍｇ、６０％ＮａＨ２４６ｍｇおよび臭化３－ブロモベンジル１．５７ｇをＤＭＦ３０ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．６１ｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．６１ｇ、６ＭのＮａＯＨ０．２５ｍＬおよびＭｅＯＨ４ｍＬを使用して実施すると、１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３０９ｍｇ、ＨＢＴＵ３２７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３０ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６４ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン

－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６４ｍｇ、ＴＦＡ４ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ４２ｍｇが得られた。

【０３０３】

化合物５：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド６００ｍｇ、６０％ＮａＨ２２０ｍｇおよび臭化４－ブロモベンジル１．７７ｇをＤＭＦ３０ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４２８ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４２８ｍｇ、６ＭのＮａＯＨ０．２５ｍＬおよびＭｅＯＨ４ｍＬを使用して実施すると、１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１２０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１２０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２１３ｍｇ、ＨＢＴＵ１７７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１６ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１４０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１４０ｍｇ、ＴＦＡ４ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ６７ｍｇが得られた。

【０３０４】

化合物６：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸１５．０ｇおよびＳＯＣｌ$_2$２３．６ｍＬをＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$１８０ｍＬ／ＴＨＦ１８０ｍＬ中で用いて実施した。ＥｔＯＨでクエンチした後に、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１２．５４ｇを単離し、続いて、沸騰ヘキサンで摩砕した。ステップＩＩを、臭化２－イソプロピルベンジル４３０ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド５００ｍｇおよび６０％ＮａＨ１６０ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４６０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４６０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（収量は決定せず）が得られた。ステップＩＶを、ステップＩＩＩからの１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート７６５ｍｇ、ＨＢＴＵ７００ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．５１ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメ

チル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート９２５ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート９２５ｍｇ、ＴＦＡ５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ２７５ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３０５】

化合物７：ステップＩを、上記化合物６に関する通りに実施した。ステップＩＩを、臭化３－イソプロピルベンジル４７０ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド５００ｍｇおよび６０％ＮａＨ１６０ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（収量は決定せず）が得られた。ステップＩＶを、ステップＩＩＩからの１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート５１６ｍｇ、ＨＢＴＵ４７３ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３５ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート５４０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート５４０ｍｇ、ＴＦＡ５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（３－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ２０２ｍｇが得られた。

【０３０６】

化合物８：ステップＩＩを、臭化４－イソプロピルベンジル４０５ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド５００ｍｇおよび６０％ＮａＨ１８８ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（収量は決定せず）が得られた。ステップＩＩＩを、ステップＩＩからのメチル１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（収量は決定せず）が得られた。ステップＩＶを、ステップＩＩＩからの１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１００ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８３ｍｇ、ＨＢＴＵ１７０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１７ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－イ

ソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３１１ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３１１ｍｇ、ＴＦＡ５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（４－イソプロピルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ１６４ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３０７】

化合物１０：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド３６０ｍｇ、６０％ＮａＨ１００ｍｇおよび９－ブロモフルオレン４００ｍｇをＤＭＦ１８ｍＬ中で使用して実施すると、粗製メチル１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．８０ｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．８０ｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で使用して実施すると、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３００ｍｇ、ＨＢＴＵ３２０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１５ｍＬをＤＭＦ４ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびH_2O０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ１７０ｍｇが得られた。

【０３０８】

化合物１２：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２４１ｍｇ、６０％のＮａＨ１３３ｍｇおよび塩化３，３－ジフェニルプロピル４３５ｍｇをＤＭＦ７ｍＬ中で使用して実施すると、メチル　１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８１ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８１ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ０．７ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ４ｍＬ中で使用して実施すると、１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸６８ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸６８ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１

０１ｍｇ、ＨＢＴＵ１０６ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０９ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５７ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５７ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよびH_2O０．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（３，３－ジフェニルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ８２ｍｇが得られた。

【０３０９】

化合物１４：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド４００ｍｇ、６０％のＮａＨ１２０ｍｇおよび１－クロロメチルナフタレン４６０ｍｇをＤＭＦ２６ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（ナフタレン－１－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート５００ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（ナフタレン－１－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート５００ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で使用して実施すると、１－（ナフタレン－１－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸５００ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（ナフタレン－１－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸５００ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート８９０ｍｇ、ＨＢＴＵ９５０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．４０ｍＬをＤＭＦ９ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（１－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート９１０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（１－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート９００ｍｇ、ＴＦＡ１２ｍＬ、トリエチルシラン１．２ｍＬおよびH_2O１．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（１－ナフチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ３５０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１０】

化合物１５：ステップＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１７５ｍｇ、６０％のＮａＨ４８ｍｇおよび２－クロロメチルキノリン２２４ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（キノリン－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８６ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（キノリン－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８６ｍｇ、２ＭのＮａＯＨ０．８８ｍＬおよび４　１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨを使用して実施すると、１－（キノリン－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸７５ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（キノール－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸７５ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ

－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３３ｍｇ、ＨＢＴＵ１４３ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１２ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［２－オキソ－１－（キノリン－２－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３６ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［２－オキソ－１－（キノリン－２－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３６ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよびH_2O０．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［２－オキソ－１－（キノリン－２－イルメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ１３３ｍｇが得られた。

【０３１１】

化合物１６：ステップＩを、上記化合物６に関する通りに実施した。ステップＩＩを、６－（ブロモメチル）－１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン１８５ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１６７ｍｇおよび６０％ＮａＨ４０ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１００ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１００ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６７ｍｇ、ＨＢＴＵ１６０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１４ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２２０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２２０ｍｇ、ＴＦＡ５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛２－オキソ－１－［（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ２－ナフチル）メチル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ１１０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１２】

化合物１７：ステップＩを、上記化合物６に関する通りに実施した。ステップＩＩを、２－ブロモメチル－６－フルオロナフタレン２５６ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２７０ｍｇおよび６０％ＮａＨ６

５ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１６５ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１６５ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１４０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１４０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３１６ｍｇ、ＨＢＴＵ３００ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．２８ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２２０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２２０ｍｇ、ＴＦＡ５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（６－フルオロ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ１０７ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１３】

化合物１８：ステップＩを、上記化合物６に関する通りに実施した。ステップＩＩを、２－ブロモメチル－３－メトキシナフタレン１８６ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２５０ｍｇおよび６０％のＮａＨ６０ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２２０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２２０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２００ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２００ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３１７ｍｇ、ＨＢＴＵ２９５ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３５ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２７０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２７０ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（３－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ３０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１４】
化合物１９：ステップＩを、上記化合物６に関する通りに実施した。ステップＩＩを、２－ブロモメチル－６－メトキシナフタレン１３０ｍｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１６７ｍｇおよび６０％ＮａＨ４０ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、エチル１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ０．５ｍＬをＭｅＯＨ５ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２６０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２６０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４１７ｍｇ、ＨＢＴＵ３８２ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．４５ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６０ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（６－メトキシ－２－ナフチル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ３０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１５】
化合物３７：ステップＩＩを、２－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジフェニルアセトアミド９５０ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド６２６ｍｇおよび６０％ＮａＨ２８８ｍｇをＤＭＦ１５ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１３０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１３０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ０．５ｍＬをＭｅＯＨ４ｍＬ中で用いて実施すると、１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９７ｍｇ、ＨＢＴＵ１６４ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１５ｍＬをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２０４ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２０４ｍｇ、ＴＦＡ１．

５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．１ｍＬを使用して実施すると、２８（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［２－（ジフェニルアミノ）－２－オキソエチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３１６】

化合物３８：ステップＩＩを、臭化３－クロロベンジル０．４ｍＬ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド３３０ｍｇおよび６０％ＮａＨ２２０ｍｇをＤＭＦ１１ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボキシレート６９０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボキシレート６９０ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で用いて実施すると、１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボン酸４６０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボン酸１５０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２５０ｍｇ、ＨＢＴＵ３００ｍｇおよびＤＩＰＥＡ　０．１３ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３７０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３７０ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ２００ｍｇが得られた。

【０３１７】

化合物３９：ステップＩＩを、臭化３－フルオロベンジル０．４ｍＬ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド３３０ｍｇおよび６０％ＮａＨ２２０ｍｇをＤＭＦ１１ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボキシレート６６０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボキシレート６６０ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で用いて実施すると、１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボン酸３８０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－ピリジン－３－カルボン酸１４０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２５０ｍｇ、ＨＢＴＵ３００ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１３ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４３０ｍｇが得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペン

タノエート４３０ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびH_2O０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（３－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ１４０ｍｇが得られた。

【０３１８】

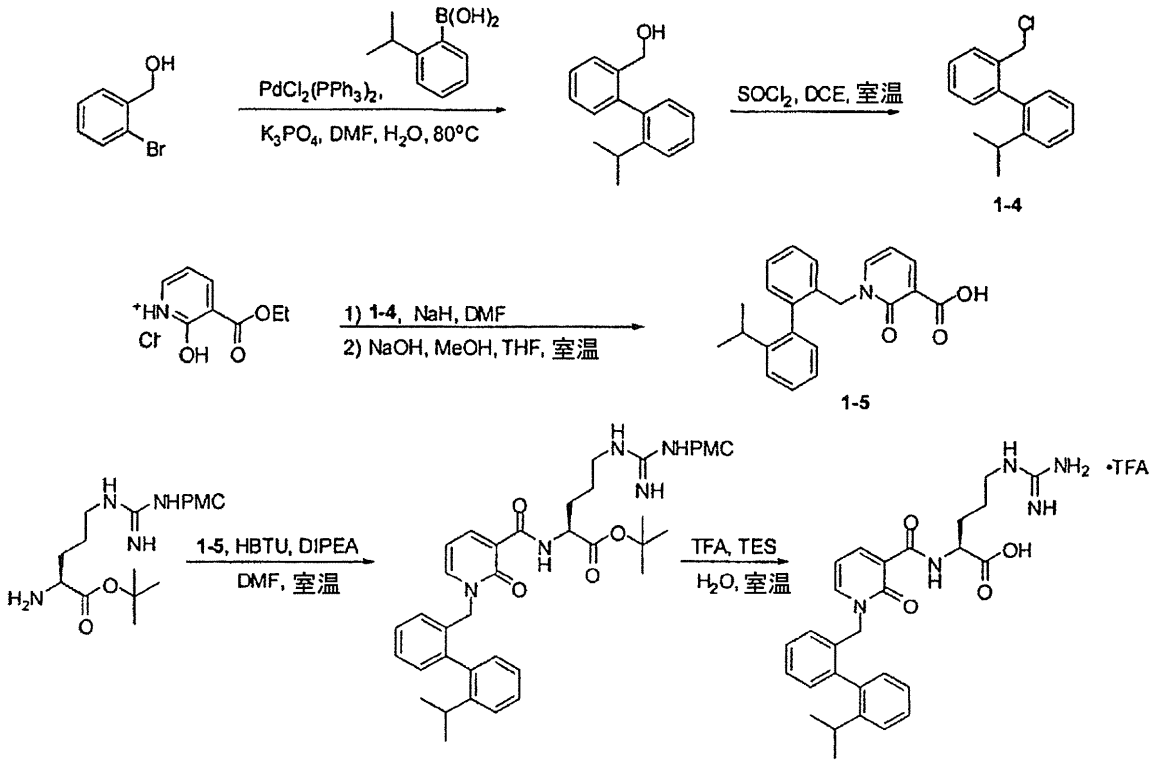
（実施例４）

（化合物２８）

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３１９】

【化６３】



【０３２０】

Ｉ．（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール

丸底フラスコ中で、２－イソプロピルフェニルボロン酸（０．５８ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、２－ブロモベンジルアルコール（０．６６ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．９ｇ、８．９３ｍｍｏｌ）および$PdCl_2(PPh_3)_2$（０．１３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を合わせた。反応成分の混合物に、ＤＭＦ（１６ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃、N_2下に一晩加熱し、次いで、H_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を、H_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、２０：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて、１０：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、オフホワイト色の固体（０．２２ｇ、２７％）が得られた。

【０３２１】

ＩＩ．２－（クロロメチル）－２’－イソプロピルビフェニル

（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール（０．２２ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）溶液に、塩化チオニル（０．０８ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下に乾燥するまで蒸発

させた。残渣にヘキサンを加え、続いて、溶媒を減圧下に除去することを３回繰り返し、次いで、生成物を真空下に乾燥させると、黄色のオイル（０．２５ｇ、１００％）が得られた。

【０３２２】

ＩＩＩ．エチル１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、８０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を３－（エトキシカルボニル）－２－ヒドロキシピリジニウムクロリド（２００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、２－（クロロメチル）－２’－イソプロピルビフェニル（２３０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液を、シリンジを介して加えた。室温で一晩撹拌した後に、反応を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、さらに精製することなく使用した（０．４０ｍｇ、＞１００％）。

【０３２３】

ＩＶ．１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

エチル１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（０．４０ｍｇ、理論１．０７ｍｍｏｌ）の６：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（７ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（３ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、濃厚な白色の沈殿物が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、黄色のオイル（０．１５ｇ、４０％）が得られた。

【０３２４】

Ｖ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１６０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：２のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで、続いて、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、白色の泡（１５０ｍｇ、６０％）が得られた。

【０３２５】

ＶＩ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（２’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．３ｍＬ）および水（

０．３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥと共に摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、オフホワイト色の固体（６０ｍｇ、５４％）が得られた。

【０３２６】

次の化合物を、実施例４に記載の一般的な手順を変更することにより合成した。

【０３２７】

化合物２０：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール１．００ｇ、フェニルボロン酸０．７２ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$７５ｍｇおよび$K_3PO_4$２．８４ｇをＤＭＦ２０ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、ビフェニル－２－イル－メタノール０．８７ｇが得られた。ステップＩＩを、ビフェニル－２－イル－メタノール３００ｍｇ、$SOCl_2$０．５９ｍＬおよび$CH_2Cl_2$１０ｍＬを使用して実施すると、２－クロロメチル－ビフェニル２９２ｍｇが、短いシリカゲルプラグを介して１：９のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離した後に得られた。ステップＩＩＩを、２－クロロメチル－ビフェニル２９２ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２０２ｍｇおよび６０％ＮａＨ５５ｍｇをＤＭＦ１５ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２４１ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２４１ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ２．３ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ１０ｍＬ中で用いて実施すると、１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２１１ｍｇが得られた。ステップＶを、１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸８０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３０ｍｇ、ＨＢＴＵ１３８ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１２ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９１ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９１ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよびH_2O０．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－２－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ５１ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３２８】

化合物２１：ステップＩを、３－ブロモベンジルアルコール１．００ｇ、フェニルボロン酸０．７２ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$７５ｍｇおよび$K_3PO_4$２．８４ｇをＤＭＦ２０ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、ビフェニル－３－イルメタノール０．８４ｇが得られた。ステップＩＩを、ビフェニル－３－イルメタノール３００ｍｇ、$SOCl_2$０．６０ｍＬおよび$CH_2Cl_2$１０ｍＬを使用して実施すると、３－クロロメチルビフェニル１９６ｍｇが、短いシリカゲルプラグを介しての１：９のＥｔＯＡｃ／ヘキサンでの溶離の後に得られた。ステップＩＩＩを、３－クロロメチルビフェニル１９６ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１３５ｍｇおよび６０％ＮａＨ３７ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して実施すると、

メチル１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１４３ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１４３ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．３ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ８ｍＬ中で用いて実施すると、１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１２７ｍｇが得られた。ステップＶを、１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸６６ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１０７ｍｇ、ＨＢＴＵ１１７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１０ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６２ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６２ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよびH_2O０．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－３－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ６１ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３２９】

化合物２２：ステップＩを、４－ブロモベンジルアルコール１．００ｇ、フェニルボロン酸０．７２ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$７５ｍｇおよび$K_3PO_4$２．８４ｇをＤＭＦ２０ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、ビフェニル－４－イルメタノール０．７９ｇが得られた。ステップＩＩを、ビフェニル－４－イルメタノール３００ｍｇ、$SOCl_2$０．６０ｍＬおよび$CH_2Cl_2$１０ｍＬを使用して実施すると、４－クロロメチルビフェニル１９６ｍｇが、短いシリカゲルプラグを介しての１：９のＥｔＯＡｃ／ヘキサンでの溶離の後に得られた。ステップＩＩＩを、４－クロロメチルビフェニル１９６ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１３５ｍｇおよび６０％ＮａＨ３７ｍｇをＤＭＦ１５ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１０８ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１０８ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．０１ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ６ｍＬ中で用いて実施すると、１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９８ｍｇが得られた。ステップＶを、１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸８３ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３５ｍｇ、ＨＢＴＵ１４３ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１２ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２１３ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９１ｍｇ、ＴＦＡ２ｍ

Ｌ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．２ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ビフェニル－４－イルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸３５ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３０】

化合物２３：ステップＩを、臭化ベンジル０．３３ｍＬ、２－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸二水和物０．３４ｇ、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$８９ｍｇおよびＫ$_3$ＰＯ$_4$１．３５ｇをＤＭＦ１０ｍＬ／Ｈ$_2$Ｏ２．５ｍＬ中で使用して実施すると、２－ベンジルベンジルアルコール０．４２ｇが得られた。ステップＩＩを、２－ベンジルベンジルアルコール０．４２ｇ、ＳＯＣｌ$_2$０．１７ｍＬおよびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$６ｍＬを使用して実施すると、塩化２－ベンジルベンジル０．３８ｇが得られた。ステップＩＩＩを、塩化２－ベンジルベンジル０．３８ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．２７ｇおよび６０％ＮａＨ７８ｍｇをＤＭＦ９ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５５ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５５ｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．５ｍＬをＴＨＦ３ｍＬ／ＭｅＯＨ０．５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．３０ｇが得られた。ステップＶを、１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１３０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇ、ＨＢＴＵ１６０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３００ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３００ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびＨ$_2$Ｏ０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ２８ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３１】

化合物２４：ステップＩを、臭化ベンジル０．５１ｍＬ、３－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸０．６０ｇ、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$１４０ｍｇおよびＫ$_3$ＰＯ$_4$２．１ｇをＤＭＦ１６ｍＬ／Ｈ$_2$Ｏ４ｍＬ中で使用して実施すると、３－ベンジルベンジルアルコール０．３３ｇが得られた。ステップＩＩを、３－ベンジルベンジルアルコール０．３３ｇ、ＳＯＣｌ$_2$０．１３ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン５ｍＬを使用して実施すると、塩化３－ベンジルベンジル０．３０ｇが得られた。ステップＩＩＩを、塩化３－ベンジルベンジル０．３０ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．２１ｇおよび６０％ＮａＨ６０ｍｇをＤＭＦ７ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．４５ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．４５ｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．５ｍＬをＴＨＦ３ｍＬ／ＭｅＯＨ０．５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．２８ｇが得られた。ステップＶを、１－（３－ベンジルベンジル

）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１３０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇ、ＨＢＴＵ１６０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２７０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２７０ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびH_2O０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１０７ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３２】

化合物２５：ステップＩを、臭化ベンジル０．５１ｍＬ、４－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸０．６０ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$１４０ｍｇおよび$K_3PO_4$２．１ｇをＤＭＦ１６ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、４－ベンジルベンジルアルコール０．６０ｇが得られた。ステップＩＩを、４－ベンジルベンジルアルコール０．６０ｇ、$SOCl_2$０．２４ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン９ｍＬを使用して実施すると、塩化４－ベンジルベンジル０．４８ｇが得られた。ステップＩＩＩを、塩化４－ベンジルベンジル０．４８ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．３４ｇおよび６０％ＮａＨ９８ｍｇをＤＭＦ１１ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．７０ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．７０ｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．５ｍＬをＴＨＦ３ｍＬ／ＭｅＯＨ０．５ｍＬ中で用いて実施すると、１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．５０ｇが得られた。ステップＶを、１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１３０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇ、ＨＢＴＵ１６０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．３ｍＬおよびH_2O０．３ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ベンジルベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ２８ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３３】

化合物２６：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール０．４３ｍＬ、１－ナフタレンボロン酸０．４０ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$８２ｍｇおよび$K_3PO_4$１．２ｇ

をＤＭＦ８ｍＬ／H_2O２ｍＬ中で使用して実施すると、２－（１－ナフチル）ベンジルアルコール０．３５ｇが得られた。ステップＩＩを、２－（１－ナフチル）ベンジルアルコール０．３５ｇ、$SOCl_2$０．１２ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン５ｍＬを使用して実施すると、塩化２－（１－ナフチル）ベンジル０．３４ｇが得られた。ステップＩＩを、塩化２－（１－ナフチル）ベンジル０．３３ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．２０ｇおよび６０％ＮａＨ１０ｍｇをＤＭＦ６．５ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５０ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５０ｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で用いて実施すると、１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸９０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸８０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１１０ｍｇ、ＨＢＴＵ１２０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０５ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．３ｍＬおよびH_2O０．３ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［２－（１－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ２０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３４】

化合物２７：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール０．４３ｍＬ、２－ナフタレンボロン酸０．４０ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$８２ｍｇおよび$K_3PO_4$１．２ｇをＤＭＦ４ｍＬ／H_2O１ｍＬ中で使用して実施すると、２－（２－ナフチル）ベンジルアルコール０．２１ｇが得られた。ステップＩＩを、２－（２－ナフチル）ベンジルアルコール０．２１ｇ、$SOCl_2$０．０７ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン５ｍＬを使用して実施すると、塩化２－（２－ナフチル）ベンジル０．２０ｇが得られた。ステップＩＩを、塩化２－（２－ナフチル）ベンジル０．２０ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート　ヒドロクロリド０．１２ｇおよび６０％ＮａＨ６６ｍｇをＤＭＦ４ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．３０ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．３０ｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．５ｍＬをＴＨＦ３ｍＬ／ＭｅＯＨ０．５ｍＬ中で用いて実施すると、１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１９０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１９０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２６０ｍｇ、ＨＢＴＵ２８０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１２ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－

オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３１０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３００ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびH_2O０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［２－（２－ナフチル）ベンジル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ１２０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３５】

化合物２９：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール０．６６ｇ、３－イソプロピルフェニルボロン酸０．５８ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$１３０ｍｇおよび$K_3PO_4$１．９ｇをＤＭＦ１６ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール０．４４ｇが得られた。ステップＩＩを、（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール０．４４ｇ、$SOCl_2$０．１６ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン１０ｍＬを使用して実施すると、２－（クロロメチル）－３’－イソプロピルビフェニル０．４２ｇが得られた。ステップＩＩＩを、２－（クロロメチル）－３’－イソプロピルビフェニル０．４０ｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．３３ｇおよび６０％ＮａＨ１８０ｍｇをＤＭＦ２．５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．４８ｇが得られた。ステップＩＶを、エチル１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．４８ｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．１８ｇが得られた。ステップＶを、１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１５０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６０ｍｇ、ＨＢＴＵ１７０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．３ｍＬおよびH_2O０．３ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（３’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ３０ｍｇが得られた。

【０３３６】

化合物３０：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール０．６６ｇ、４－イソプロピルフェニルボロン酸０．５８ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$１３０ｍｇおよび$K_3PO_4$１．９ｇをＤＭＦ１６ｍＬ／H_2O４ｍＬ中で使用して実施すると、（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール０．６０ｇが得られた。ステップＩＩを、（４’

－イソプロピルビフェニル－２－イル）メタノール０．６０ｇ、$SOCl_2$０．２１ｍＬおよび１，２－ジクロロエタン１３ｍＬを使用して実施すると、２－（クロロメチル）－４’－イソプロピルビフェニル０．５４ｇが得られた。ステップＩＩＩを、２－（クロロメチル）－４’－イソプロピルビフェニル０．５２ｇ、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．４３ｇおよび６０％ＮａＨ１８０ｍｇをＤＭＦ２．５ｍＬ中で使用して実施すると、エチル１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５５ｇが得られた。ステップＩＶを、エチル１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．５５ｇおよび２ＭのＮａＯＨ３ｍＬをＴＨＦ６ｍＬ／ＭｅＯＨ１ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．１７ｇが得られた。ステップＶを、１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１５０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６０ｍｇ、ＨＢＴＵ１７０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５０ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．３ｍＬおよびH_2O０．３ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（４’－イソプロピルビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ３０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３３７】

化合物３１：ステップＩを、２－ブロモベンジルアルコール１．３ｇ、４－フルオロフェニルボロン酸１．０ｇ、$PdCl_2(PPh_3)_2$２５０ｍｇおよび$K_3PO_4$３．８ｇをＤＭＦ３２ｍＬ／H_2O８ｍＬ中で使用して実施すると、（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メタノール１．２ｇが得られた。ステップＩＩを、（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メタノール１．２ｇ、$SOCl_2$０．４８ｍＬおよび$CH_2Cl_2$３０ｍＬを使用して実施すると、２－（クロロメチル）－４’－フルオロビフェニル１．１ｇが得られた。ステップＩＩＩを、２－（クロロメチル）－４’－フルオロビフェニル１．０ｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド０．７０ｇおよび６０％ＮａＨ０．３８ｇをＤＭＦ８ｍＬ中で使用して実施すると、メチル１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．９５ｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート０．９５ｇおよび２ＭのＮａＯＨ５ｍＬをＴＨＦ１０ｍＬ／ＭｅＯＨ１．５ｍＬ中で用いて実施すると、１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸０．８２ｇが得られた。ステップＶを、１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸４００ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエ

ート６２０ｍｇ、ＨＢＴＵ６６０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．２８ｍＬをＤＭＦ６ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３８０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３８０ｍｇ、ＴＦＡ６ｍＬ、トリエチルシラン０．６ｍＬおよびH_2O０．６ｍＬを使用して実施すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛１－［（４’－フルオロビフェニル－２－イル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ１８０ｍｇが得られた。

【０３３８】

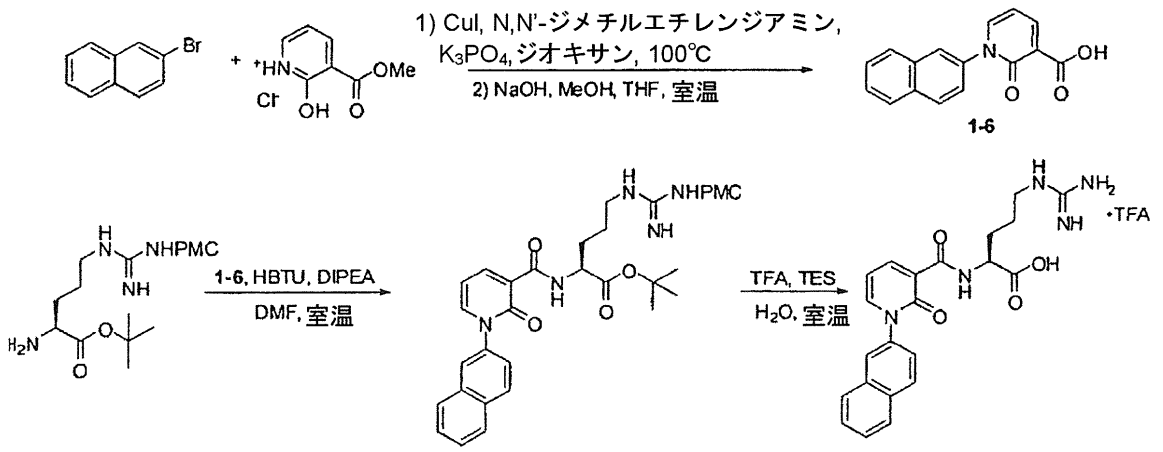
（実施例５）

化合物３２

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３３９】

【化６４】



【０３４０】

Ｉ．メチル１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

丸底フラスコ中で、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（５００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）、２－ブロモナフタレン（８００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３１ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）および微細粉末化K_3PO_4（１．７６ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）を混合した。フラスコをN_2流で５分間パージした。固体反応成分に次いで、無水１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）を、続いて、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．１５ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液をN_2流でさらに５分間パージし、次いで、１００℃で一晩加熱した。反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、生成物をＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、６０：４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、白色の固体（２４３ｍｇ、３３％）が得られた。

【０３４１】

ＩＩ．１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（２４３ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（２．６ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液を、ジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、黄色の沈殿物が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、黄色の固体（２３７ｍｇ、１００％）が得られた。

【０３４２】

ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１４１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（７５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１４９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで、続いて、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、黄色の固体（１９４ｍｇ、９３％）が得られた。

【０３４３】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－ナフチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１９４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４．５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、淡黄色の固体（８８ｍｇ、６３％）が得られた。

【０３４４】

次の化合物を、実施例５に記載の一般的な手順を変更することにより合成した。

【０３４５】

化合物３３：ステップＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド５００ｍｇ、ブロモベンゼン０．４１ｍＬ、ＣｕＩ１３１ｍｇ、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン０．１５および$K_3PO_4$１．７６ｇをジオキサン２５ｍＬ中、１００℃で、密閉管中で用いて行うと、メチル２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６２ｍｇが得られた。ステップＩＩを、２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６２ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ０．８４ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ６ｍＬ中で用いて行うと、２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸５２ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジ

ン－３－カルボン酸５２ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１２０ｍｇ、ＨＢＴＵ１２７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１１を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５１ｍｇが得られた。ステップＩＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５１ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－｛［（２－オキソ－１－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ１１ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３４６】

化合物３４：ステップＩを、エチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド５００ｍｇ、４－ブロモビフェニル８０４ｍｇ、ＣｕＩ１９０ｍｇ、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン０．１３および$K_3PO_4$１．５７ｇを１００℃に加熱されたジオキサン２５ｍＬ中で用いて行うと、エチル１－（ビフェニル－４－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４２５ｍｇが得られた。ステップＩＩを、エチル１－（ビフェニル－４－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３８３ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ３．６ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ１６ｍＬ中で用いて行うと、１－（ビフェニル－４－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸３１２ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、１－（ビフェニル－４－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸７０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１２０ｍｇ、ＨＢＴＵ１２７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１１を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ビフェニル－４－イル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９１ｍｇが得られた。ステップＩＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ビフェニル－４－イル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９１ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ビフェニル－４－イル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ８６ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３４７】

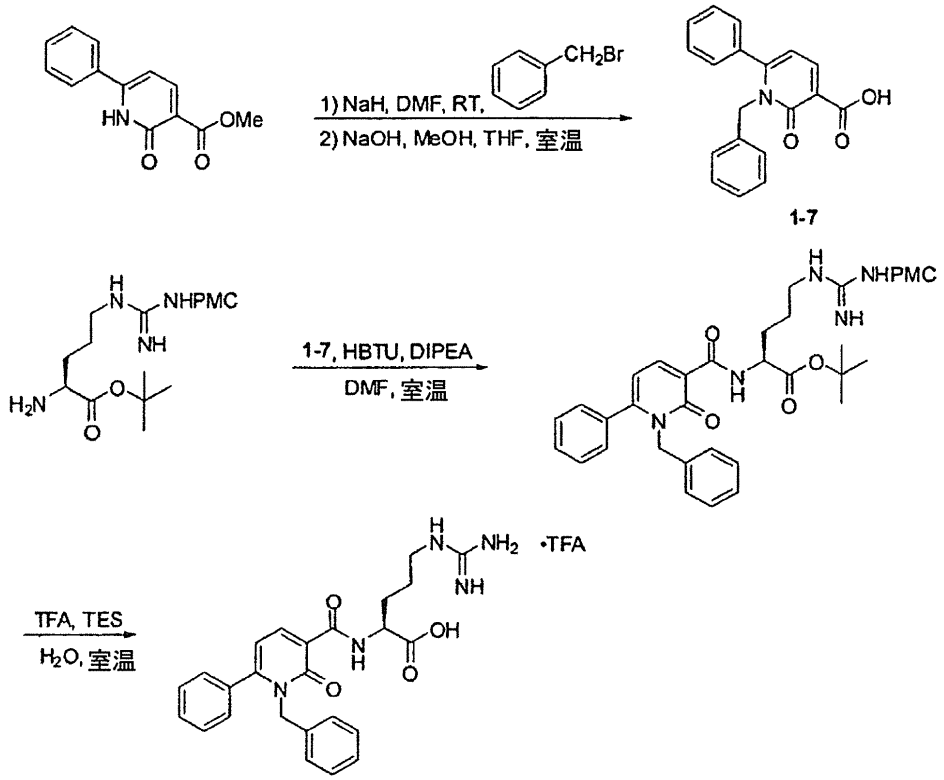
（実施例６）

化合物３６

（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３４８】

【化６５】



【０３４９】

Ｉ．メチル１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、６３ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）をメチル２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、臭化ベンジル（０．２３ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で一晩撹拌した後に、反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、Ｏ－およびＮ－アルキル化生成物の混合物が得られた。所望のＮ－アルキル化生成物が、１：４から３：２のＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により、白色の固体（７５ｍｇ、１８％）を得ることにより得られた。

【０３５０】

ＩＩ．１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（０．７ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化させると、白色の沈殿物が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、白色の固体（６７ｍｇ、９３％）が得られた。

【０３５１】

ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（９３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（５７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１０１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２日間室温で撹拌し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、７０：３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離して精製すると、白色の泡（１４０ｍｇ、９４％）が得られた。

【０３５２】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－６－フェニル－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１４０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４．５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（６１ｍｇ、５９％）が得られた。

【０３５３】

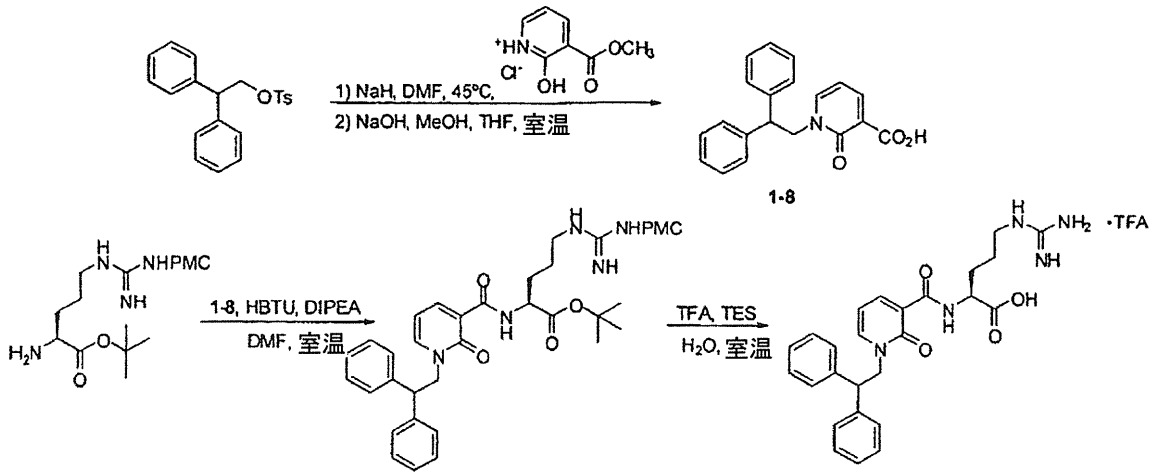
（実施例７）

（化合物１１）

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３５４】

【化６６】



【０３５５】

Ｉ．メチル１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、１４２ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）をメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（５１９ｍｇ、２．７６

ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、１，１－ジフェニル－２－（トルエンスルホニルオキシ）エタン（１．５５ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液をシリンジを介して加えた。反応を４０℃で２．５時間、次いで、４５℃で一晩加熱した。反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：４のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで、続いて、１００％のＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、生成物（４３ｍｇ、５％）が得られた。

【０３５６】

ＩＩ．１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（１１７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（６ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．１ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で６時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、濃厚な白色の沈殿物が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を分離し、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、白色の固体（８１ｍｇ、７２％）が得られた。

【０３５７】

ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１２６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（８１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１３３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、４：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、生成物（２２４ｍｇ）が得られた。

【０３５８】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２２４ｍｇ、理論０．２５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４．５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（９８ｍｇ、６７％）が得られた。

【０３５９】

次の化合物を、実施例７に記載されている一般的手順を変更することにより合成した。

【０３６０】

化合物７９、（２Ｓ）－２－（｛［１－（２，２－ジフェニルエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸・ＴＦＡは、実施例７のステップＩＶからの副生成物として得られた。

【０３６１】

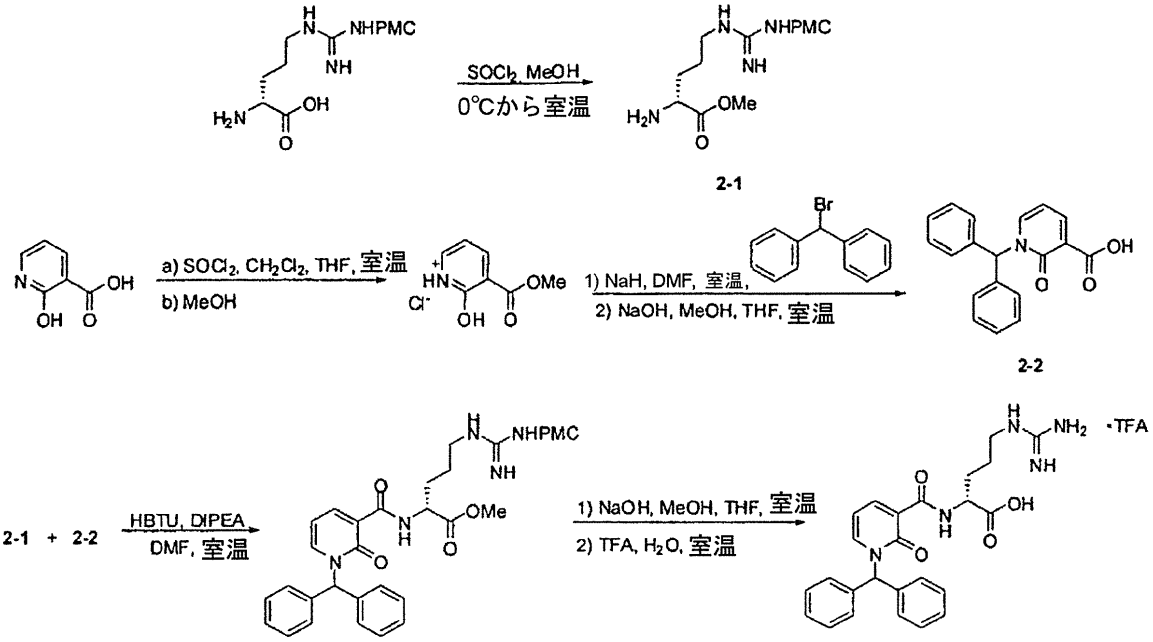
（実施例８）

化合物４１

（２Ｒ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３６２】

【化６７】



【０３６３】

Ｉ．メチル（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

塩化チオニル（０．６６ｍＬ、９．１ｍｍｏｌ）を（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸（４００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の無水メタノール１０ｍＬ懸濁液に０℃で滴加した。反応を０℃で９０分間、次いで、室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、９：１のジクロロメタン：メタノールで溶離して精製すると、淡黄色のオイルが得られ、これは、真空下に白色の固体に固化した（２３９ｍｇ、５８％）。

【０３６４】

ＩＩ．メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド

２－ヒドロキシニコチン酸（１０．００ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（１５０ｍＬ）懸濁液に、塩化チオニル（２５．９ｍＬ、２１５．８ｍｍｏｌ）を、続いて、無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、過剰のメタノールを懸濁液に、均一な溶液が得られるまで加えた。反応混合物を濾過し、濾

液を減圧下に濃縮すると、淡黄色のオイルが得られ、これは、真空下にオフホワイト色の固体に固化した（１３．９６ｇ、１００％）。

【０３６５】

ＩＩＩ．メチル１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、２７５ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）をメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（５００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に加えた。生じた濃厚な白色の懸濁液を室温で３０分間激しく撹拌し、次いで、臭化ベンズヒドリル（１．１３ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液をシリンジを介して加えた。室温で２日間撹拌した後に、反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、４０～６０％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン勾配で溶離して精製すると、黄色の泡（５０３ｍｇ、６０％）が得られた。

【０３６６】

ＩＶ．１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（７７６ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ：ＭｅＯＨ（２４ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（７．３ｍＬ、１４．６ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で５時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化し、ＥｔＯＡで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去すると、淡黄色の固体（７１３ｍｇ、９６％）が得られた。

【０３６７】

Ｖ．メチル（２Ｒ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

メチル（２Ｒ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１４１ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（９５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１６５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１９ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２日間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和　ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、９：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、茶色の泡（２１１ｍｇ、９２％）が得られた。

【０３６８】

ＶＩ．（２Ｒ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸

メチル（２Ｒ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２１１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（８ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（０．８５ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応を次いで、水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層

を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去すると、白色の半固体（１８０ｍｇ、８７％）が得られた。

【０３６９】

ＶＩＩ．（２Ｒ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｒ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸（１８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）溶液に、H_2O（０．４ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させ、逆相分取ＨＰＬＣにより、H_2O中の１０から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ勾配を使用して精製し、次いで、再び凍結乾燥させると、白色の固体（４０ｍｇ、２８％）が得られた。

【０３７０】

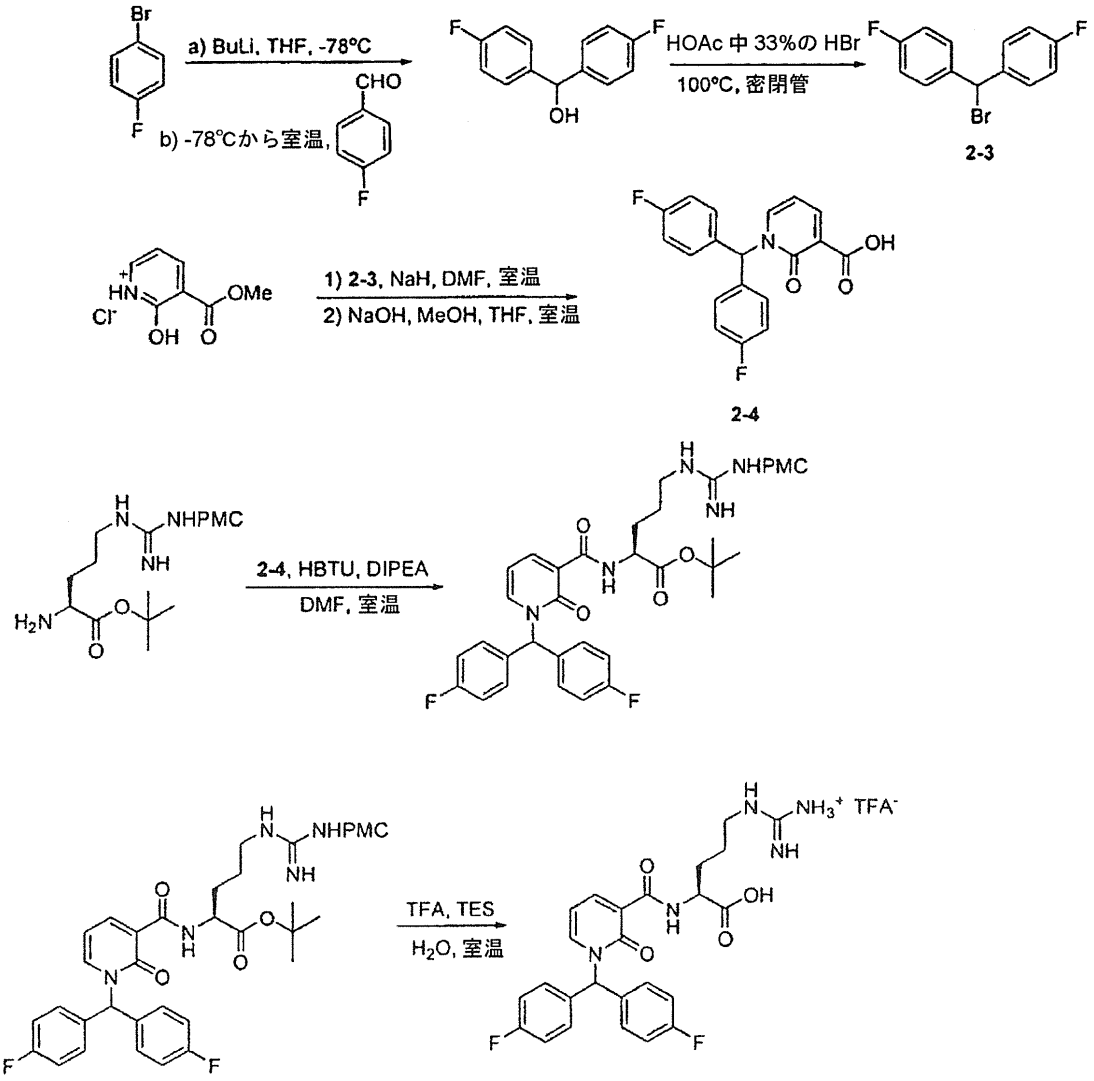
（実施例９）

化合物４４

（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３７１】

【化６８】



【０３７２】

Ｉ．ビス（４－フルオロフェニル）メタノール

１－ブロモ－４－フルオロベンゼン（１．００ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（７ｍＬ）溶液に－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、２．５ｍＬ、６．２５ｍｍｏｌ）を１分にわたって滴加した。２０分後に、４－フルオロベンズアルデヒド（７０９ｍｇ、５．７１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３ｍＬ）溶液をシリンジを介して加えた。反応を－７８℃で７５分間撹拌し、氷酢酸（１ｍＬ）でクエンチし、次いで、室温に加温した。反応混合物を、H_2Oに注ぎ、生成物をジエチルエーテルに抽出した。有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１．１９ｇ、９４％）で溶離して精製した。

【０３７３】

ＩＩ．４，４’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）

密閉管中で、ビス（４－フルオロフェニル）メタノール（７００ｍｇ）のＨＢｒ（酢酸中３３％、６ｍＬ）溶液を室温で１．７５時間撹拌し、次いで、１００℃に３時間加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。生成物をジエチルエーテルに抽出し、層を分離し、有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去した後に、残渣を短いシリカゲルカラムを介して、１：３のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを溶離剤として使用して迅速に溶離することにより精製すると、淡黄色のオイル（６９０ｍｇ、７６％）が得られた。

【０３７４】
ＩＩＩ．メチル１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート
メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（３８９ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、４，４’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）（６９０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（６０％、１２０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌し、反応を次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９９のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、無色のオイル（２０５ｍｇ、２８％）が得られた。
【０３７５】
ＩＶ．１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸
メチル１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）溶液に、６ＭのＮａＯＨ（０．５ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、１ＭのＨＣｌで酸性化し、ジエチルエーテルで抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、白色の固体（１８０ｍｇ、９４％）が得られた。
【０３７６】
Ｖ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（３１３ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（２４０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、水で希釈し、次いで、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９９のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、無色のオイル（２６０ｍｇ、６０％）が得られた。
【０３７７】
ＶＩ．（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１３７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（４５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（２１ｍｇ、２１％）が得られた。

【０３７８】
次の化合物を、実施例９に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。
【０３７９】
化合物４０：ステップＶを、実施例８からの化合物２－２　０．５５ｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート０．９０ｇ、ＨＢＴＵ０．９６ｇおよびＤＩＰＥＡ０．８０ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１．４０ｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１．４０ｇ、ＴＦＡ１４ｍＬ、トリエチルシラン１．４ｍＬおよび脱イオンH_2O１．４ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ０．７６ｇが得られた。
【０３８０】
化合物４２：ステップＩを、２－ブロモトルエン２．０ｇ、ｏ－トルアルデヒド１．４１ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ５．１５ｍＬをＴＨＦ２５ｍＬ中で用いて行うと、ビス（２－メチルフェニル）メタノール１．７２ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス（２－メチルフェニル）メタノール４００ｍｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ４ｍＬを用いて行うと、１，１’－（ブロモメチレン）ビス（２－メチルベンゼン）３５０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、２，２’－（ブロモメチレン）ビス（メチルベンゼン）３５０ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１７４ｍｇおよび６０％ＮａＨ６１ｍｇをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート８０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ３ｍＬ／ＴＨＦ０．５ｍＬ中で使用して行うと、１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸８８ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸８８ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１５８ｍｇ、ＨＢＴＵ１２０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０６ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８０ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ３５ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８１】
化合物４３：ステップＩを、３－ブロモトルエン２．０ｇ、ｍ－トルアルデヒド１．４１ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ５．１５ｍＬをＴＨＦ２５ｍＬ中で用いて行うと、ビス（３－メチルフェニル）メタノール２．２ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス（３－メチルフェニル）メタノール１．１３ｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ２ｍＬを用いて行うと、３，３’－（ブロモメチレン）ビス（メチルベンゼン）３５０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、３，３’－（ブロモメチレン）ビス（メチルベンゼン）３００ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド１５７ｍｇおよび６０％ＮａＨ６０ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ３ｍＬ／ＴＨＦ０．５ｍＬ中で使用して行うと、１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸が得られた。ステップＶを、１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（先行するステップからの粗製物質）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６７ｍｇ、ＨＢＴＵ１２７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０６ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２０５ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２００ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－メチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸１６ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８２】
化合物４５：ステップＩを、１－ブロモ－３－フルオロベンゼン１．５ｇ、３－フルオロベンズアルデヒド１．４１ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ３．７５ｍＬをＴＨＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ビス（３－フルオロフェニル）メタノール１．７ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス（３－フルオロフェニル）メタノール１．７ｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ約４ｍＬを用いて行うと、３，３’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）（収量は決定せず）が得られた。ステップＩＩＩを、ステップＩＩからの３，３’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド４９０ｍｇおよび６０％ＮａＨ２５０ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１６０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート１６０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ３ｍＬ／ＴＨＦ０．５ｍＬ中で使用して行うと、１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１１０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１１０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１９２ｍｇ

、ＨＢＴＵ１４８ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１５ｍＬをＤＭＦ５ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２８８ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２８８ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ９８ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８３】

化合物４６：ステップＩを、１－ブロモ－２－フルオロベンゼン１．０ｇ、２－フルオロベンズアルデヒド０．７１ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ２．５ｍＬをＴＨＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ビス（２－フルオロフェニル）メタノール１．３２ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス（２－フルオロフェニル）メタノール０．７０ｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ約４ｍＬを用いて行うと、２，２’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）７６０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、２，２’－（ブロモメチレン）ビス（フルオロベンゼン）７６０ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド３７０ｍｇおよび６０％ＮａＨ１５０ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４７０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート４７０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で使用して行うと、１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸４３０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸１８０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３００ｍｇ、ＨＢＴＵ２２８ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１７ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４２０ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（２－フルオロフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ６３ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８４】

化合物４７：ステップＩを、５－ブロモ－ｍ－キシレン１．０ｇ、３，５－ジメチルベンズアルデヒド０．７３ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ２．４ｍＬをＴＨＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ビス（３，５－ジメチルフェニル）メタノール０．８８ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス（３，５－ジメチルフェニル）メタノール３７０ｍｇおよび酢酸中３３

％のＨＢｒ４ｍＬを用いて行うと、ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチルブロミド４６０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチルブロミド４６０ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２０８ｍｇおよび６０％ＮａＨ１００ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６４ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６４ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ５滴をＭｅＯＨ２ｍＬ中で使用して行うと、１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸６０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸６０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇ、ＨＢＴＵ７８ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０７ｍＬをＤＭＦ３ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート８４ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート８４ｍｇ、ＴＦＡ１．５ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛１－［ビス（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８５】

化合物４８：ステップＩを、１－ブロモ－３－トリフルオロメチルベンゼン１．０ｇ、３－トリフルオロメチルベンズアルデヒド０．７７ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ１．８ｍＬをＴＨＦ１５ｍＬ中で用いて行うと、ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール０．７７ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール７６０ｍｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ４ｍＬを用いて行うと、１，１’－（ブロモメチレン）ビス［３－（トリフルオロメチル）ベンゼン］５０５ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、１，１’－（ブロモメチレン）ビス［３－（トリフルオロメチル）ベンゼン］５０５ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２１７ｍｇおよび６０％ＮａＨ６４ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート３１０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で使用して行うと、１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸３００ｍｇが得られた。ステップＶを、１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸３００ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３３８ｍｇ、ＨＢＴＵ２５８ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３７ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３

－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４４０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート４４０ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１２８ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８６】

化合物４９：ステップＩを、１－ブロモ－４－トリフルオロメチルベンゼン１．０ｇ、４－トリフルオロメチルベンズアルデヒド０．７７ｇおよび２．５ＭのＢｕＬｉ１．８ｍＬをＴＨＦ１５ｍＬ中で用いて行うと、ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール１．０６ｇが得られた。ステップＩＩを、ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール１．０ｇおよび酢酸中３３％のＨＢｒ約４ｍＬを用いて行うと、１，１’－（ブロモメチレン）ビス［４－（トリフルオロメチル）ベンゼン］５４３ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、１，１’－（ブロモメチレン）ビス［４－（トリフルオロメチル）ベンゼン］５４３ｍｇ、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２３３ｍｇおよび６０％ＮａＨ７０ｍｇをＤＭＦ１０ｍＬ中で使用して行うと、メチル１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２４０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート２４０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ１０滴をＭｅＯＨ５ｍＬ中で使用して行うと、１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇが得られた。ステップＶを、１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸２２０ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２６３ｍｇ、ＨＢＴＵ２０１ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．２７ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３２０ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート３２０ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－｛ビス［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１７８ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８７】

化合物５０：ステップＩＩＩを、メチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド２５０ｍｇ、臭化α－メチルベンジル０．４５ｍＬおよび６０％ＮａＨ６８ｍｇをＤＭＦ１６ｍＬ中で使用して行うと、メチル２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６９ｍｇが

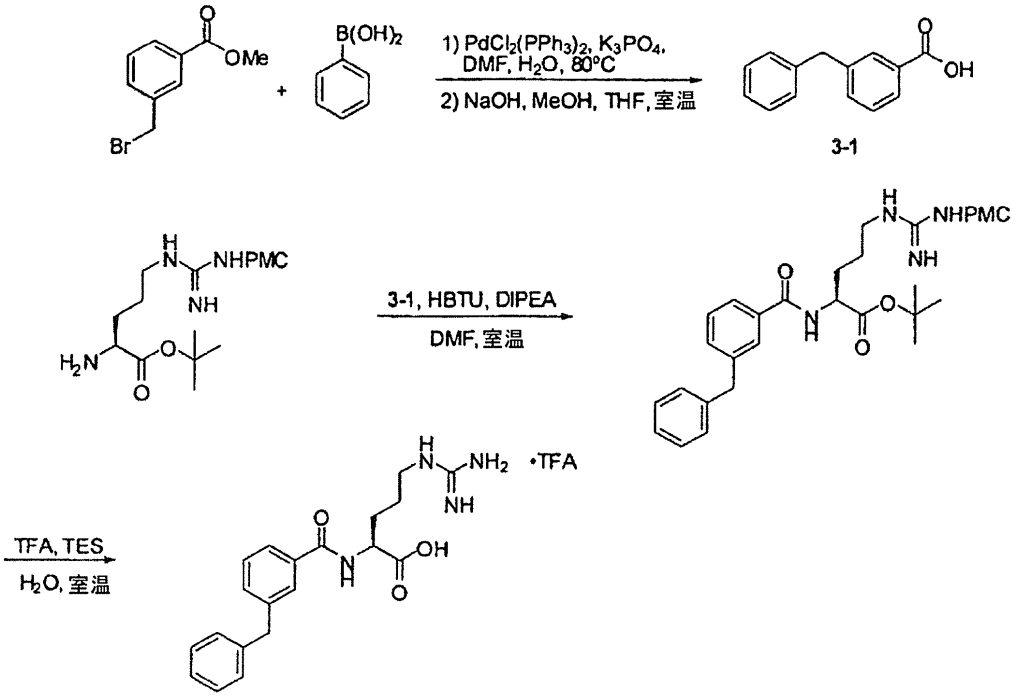
得られた。ステップＩＶを、メチル２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート６９ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ０．８ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ６ｍＬ中で使用して行うと、２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸５８ｍｇが得られた。ステップＶを、２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸５８ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１１９ｍｇｍｇ、ＨＢＴＵ１２７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１１ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１７４ｍｇが得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１７４ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［２－オキソ－１－（１－フェニルエチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ６０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０３８８】

化合物９０：ステップＩＩＩを、水素化ナトリウム（６０％、３２５ｍｇ）、ＤＭＦ（１６ｍＬ）中のメチル２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（５００ｍｇ）および１－ヨード－２，２－ジメチルプロパン（０．７ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を１６０℃にマイクロ波反応器中で１０分間加熱し、粗製物質を精製しなかった。この反応により、メチル１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（０．８５ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＶを、メチルメチル１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（０．８０ｇ、２．４３）、ＴＨＦ（１２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、６ｍＬ）を使用して行うと、１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１６０ｍｇ）が白色の固体として得られた。ステップＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（３８０ｍｇ）、１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１６０ｍｇ）およびＨＢＴＵ（４１０ｍｇ）、ＤＭＦ（４ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ）を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（３６０ｍｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（３６０ｍｇ）、ＴＦＡ（６ｍＬ）、H_2O（０．６ｍＬ）、トリエチルシラン（０．６ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（２，２－ジメチルプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（９０、１５０ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０３８９】

（実施例１０）
化合物５２
（２Ｓ）－２－［（３－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０３９０】
【化６９】



【０３９１】
Ｉ．３－ベンジル安息香酸メチル
安息香酸３－ブロモメチル（５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（２９０ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（４６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（１．１６ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の溶液を８０℃で１時間加熱し、次いで、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。反応混合物を水（３回）および飽和　ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１９のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、無色のオイル（３５３ｍｇ、７２％）が得られた。
【０３９２】
ＩＩ．３－ベンジル安息香酸
３－ベンジル安息香酸メチル（３５３ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（３．１ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２４時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、白色の懸濁液が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、固体（３１３ｍｇ、９５％）が得られた。
【０３９３】
ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（３－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド

}ペンタノエート（９８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、３－ベンジル安息香酸（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１０１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、２ＭのＨＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を水（２回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３：２のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、無色のオイル（１０３ｍｇ、７９％）が得られた。

【０３９４】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－［（３－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（３－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－{［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド}ペンタノエート（１０３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。生成物を水に抽出し、生じた溶液を凍結乾燥させると、茶色の固体（１１ｍｇ、１５％）が得られた。

【０３９５】

次の化合物を、実施例１０に記載されている一般的手順を変更することにより合成した。

【０３９６】

化合物５１：ステップＩＩＩを、４－ベンジル安息香酸２７ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－{［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド}ペンタノエート７０ｍｇ、ＨＢＴＵ６９ｍｇおよびＤＩＰＥＡ５０μＬをＤＭＦ１ｍＬ中で使用して実施すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（４－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－{［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド}ペンタノエート８５ｍｇが得られた。ステップＩＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（４－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－{［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド}ペンタノエート８５ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（４－ベンジルベンゾイル）アミノ］－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１７ｍｇが得られた。

【０３９７】

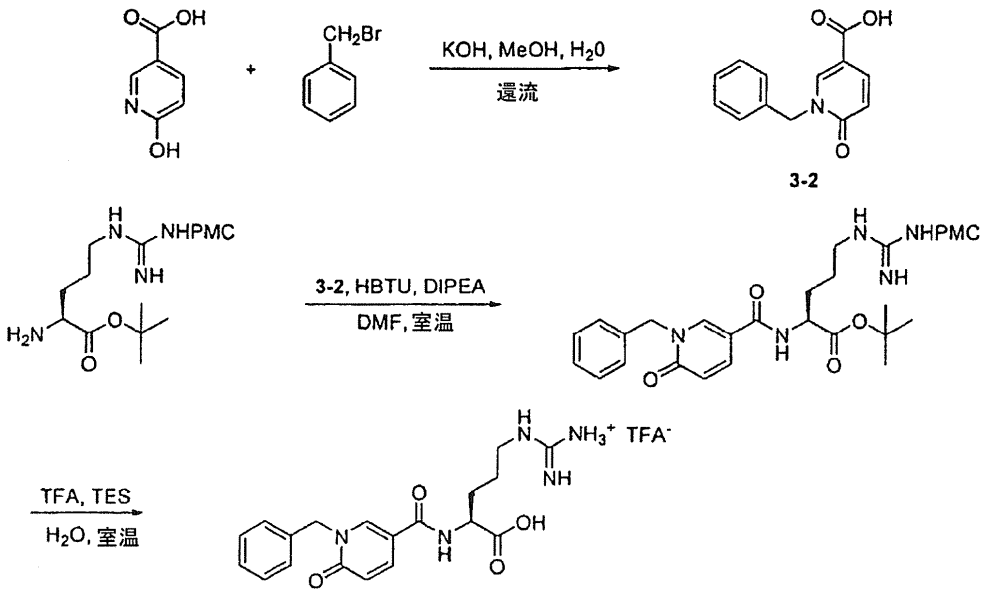
（実施例１１）

化合物５４

（２Ｓ）－２－{［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ}－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０３９８】

【化７０】



【０３９９】

Ｉ．１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

６－ヒドロキシニコチン酸（０．５０ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）中の懸濁液に、ＫＯＨ（０．７１ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ）を加えた。生じた溶液を還流で５分間加熱し、次いで、臭化ベンジル（０．８５ｍＬ、７．１９ｍｍｏｌ）を加えた。加熱をさらに９０分間継続し、反応を次いで、室温に冷却し、メタノールを減圧下に除去した。生じた残渣を水で希釈し、ジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、生じた白色の沈殿物を真空濾過により単離し、水で洗浄し、空気乾燥させると、白色の固体（０．４９ｇ、６０％）が得られた。

【０４００】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（４６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１０６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４日間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を、水（３回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、淡黄色の泡（１２０ｍｇ、８５％）が得られた。

【０４０１】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時

間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（６４ｍｇ、７５％）が得られた。

【０４０２】

次の化合物を、実施例１１に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０４０３】

化合物５３：ステップＩを、２－ヒドロキシイソニコチン酸０．３０ｇ、ＫＯＨ０．４２ｇおよび臭化ベンジル０．５２ｍＬをＭｅＯＨ３ｍＬ／H_2O１ｍＬ中で用いて行うと、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸２６４ｍｇが得られた。ステップＩＩを、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸４６ｍｇ、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－［３－（２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イルスルホニル）グアニジノ］ペンタノエート１００ｍｇ、ＨＢＴＵ１０６ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０９ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１３０ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ６５ｍｇが得られた。

【０４０４】

化合物５５：ステップＩを、６－ヒドロキシピリジン－２－カルボン酸０．５０ｇ、ＫＯＨ０．７１ｇおよび臭化ベンジル０．８５ｍＬをＭｅＯＨ５ｍＬ／脱イオンH_2O１．５ｍＬ中で使用して行うと、１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボン酸０．２９ｇが得られた。ステップＩＩを、１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボン酸９２ｍｇ、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－［３－（２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イルスルホニル）グアニジノ］ペンタノエート２００ｍｇｍｇ、ＨＢＴＵ２１２ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１８ｍＬをＤＭＦ４ｍＬ中で使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１７８ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１７８ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬを用いて行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ１６ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０４０５】

（実施例１２）

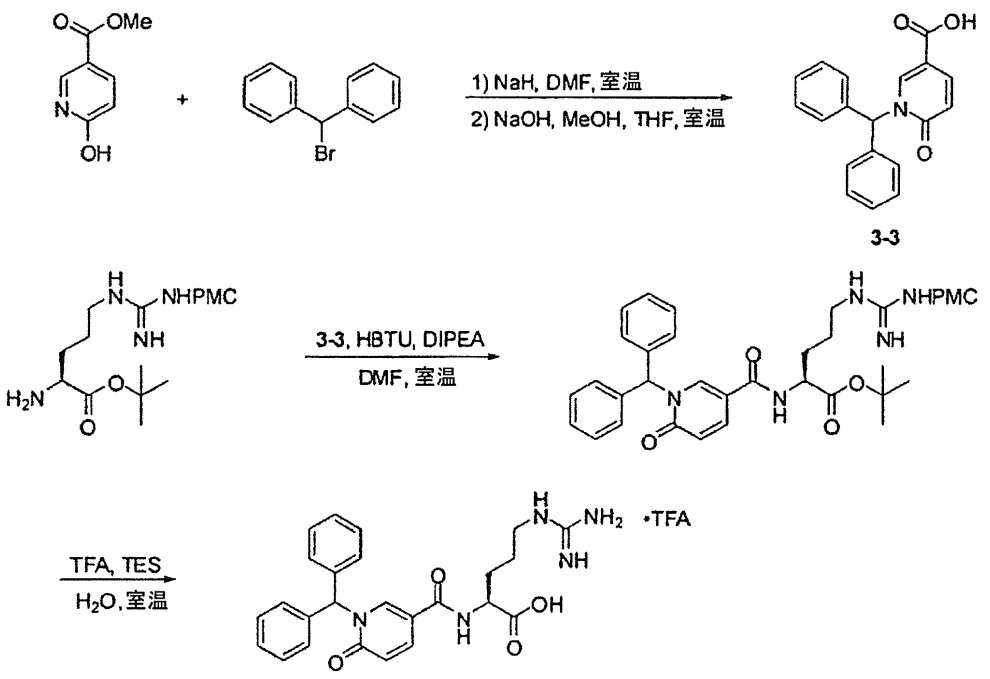
化合物５７

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－６－オ

キソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０４０６】

【化７１】



【０４０７】

Ｉ．メチル１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

水素化ナトリウム（６０％、９６ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）をメチル６－ヒドロキシニコチネート（３５０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、臭化ベンズヒドリル（０．７１ｍＬ、２．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液をシリンジにより加えた。室温で６日間撹拌した後に、反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３：７のＥｔＯＡｃ：ヘキサン、続いて、２：３のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、白色の泡（４２６ｍｇ、５８％）が得られた。

【０４０８】

ＩＩ．１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（４２６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（４．０ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で３時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、生じた白色の沈殿物を真空濾過により単離し、水で洗浄し、空気乾燥させると、白色の固体（０．４１ｇ、１００％）が得られた。

【０４０９】

ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（６１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１０６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２日間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、４：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサン、続いて、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、無色のオイル（１７７ｍｇ）が得られた。

【０４１０】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１７７ｍｇ、理論０．２３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体が得られた。逆相ＨＰＬＣにより、１：９のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液から３：２のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液への勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（３４ｍｇ、２６％）。

【０４１１】

次の化合物を、実施例１１に記載されている一般的手順を変更することにより合成した。

【０４１２】

化合物５６：ステップＩを、メチル２－ヒドロキシイソニコチネート３００ｍｇ、６０％ＮａＨ８２ｍｇおよび臭化ベンズヒドリル６０５をＤＭＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、メチルメチル１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボキシレート２８３ｍｇが得られた。ステップＩＩを、メチル１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボキシレート２８３ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ２．７ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ８ｍＬ中で用いて行うと、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸２２０ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルボン酸６１ｍｇ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１００ｍｇ、ＨＢＴＵ１０６ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．０９ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で用いて行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６８ｍｇが得られた。ステップＩＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１６８ｍｇ、ＴＦＡ２ｍＬ、トリエチルシラン０．２ｍＬおよび脱イオンH_2O０．２ｍＬ

を用いて行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ５６ｍｇが、逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０４１３】

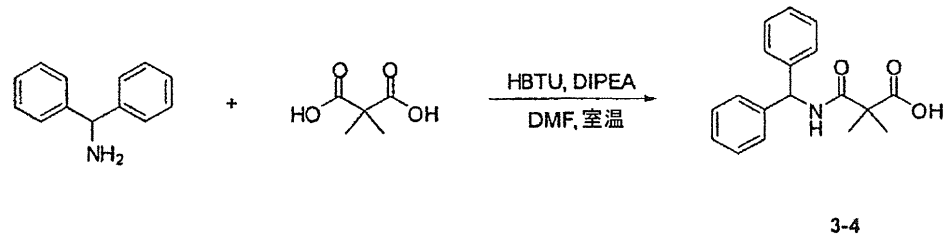
（実施例１３）

化合物５８

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパノイル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０４１４】

【化７２】



【０４１５】

Ｉ．３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパン酸

ベンズヒドリルアミン（０．４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルマロン酸（７２０ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１．１４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（反応成分を溶かすのに十分な量）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．５３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ジエチルエーテルおよび水で希釈した。有機層を２ＭのＨＣｌおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃ中１％のＭｅＯＨで溶離して精製すると、無色のオイル（３００ｍｇ、３９％）が得られた。

【０４１６】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパノイル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチ

ル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパン酸（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（３８０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、生成物（２００ｍｇ、２６％）が得られた。

【０４１７】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパノイル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛３－［（ジフェニルメチル）アミノ］－２，２－ジメチル－３－オキソプロパノイル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（４５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体を逆相ＨＰＬＣにより、１：９のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液から３：２のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液への勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（６６ｍｇ、４６％）。

【０４１８】

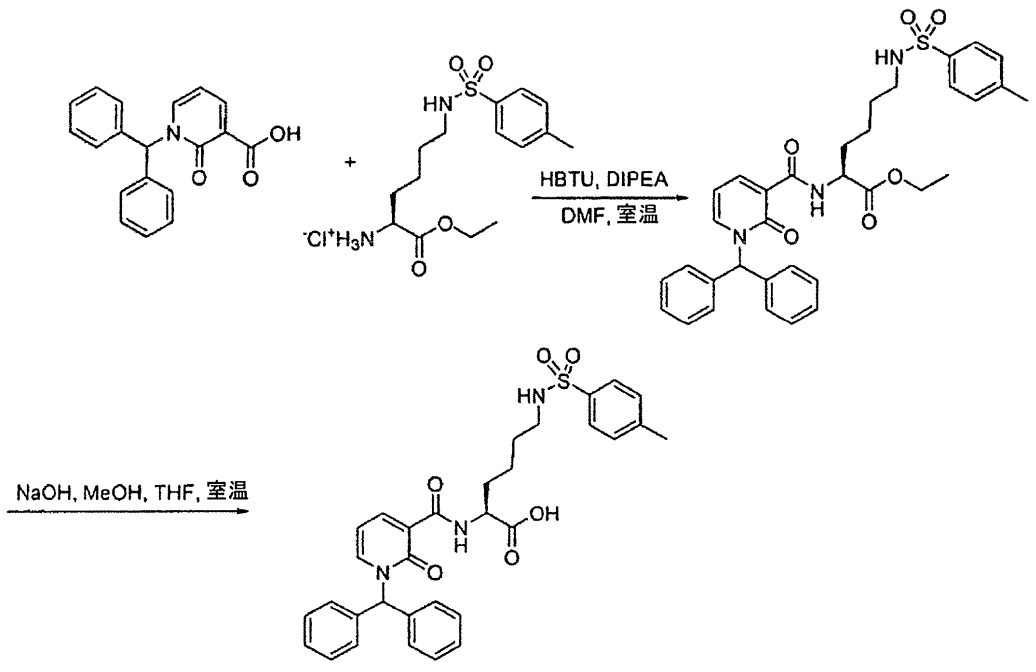
（実施例１４）

化合物６２

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサン酸の合成

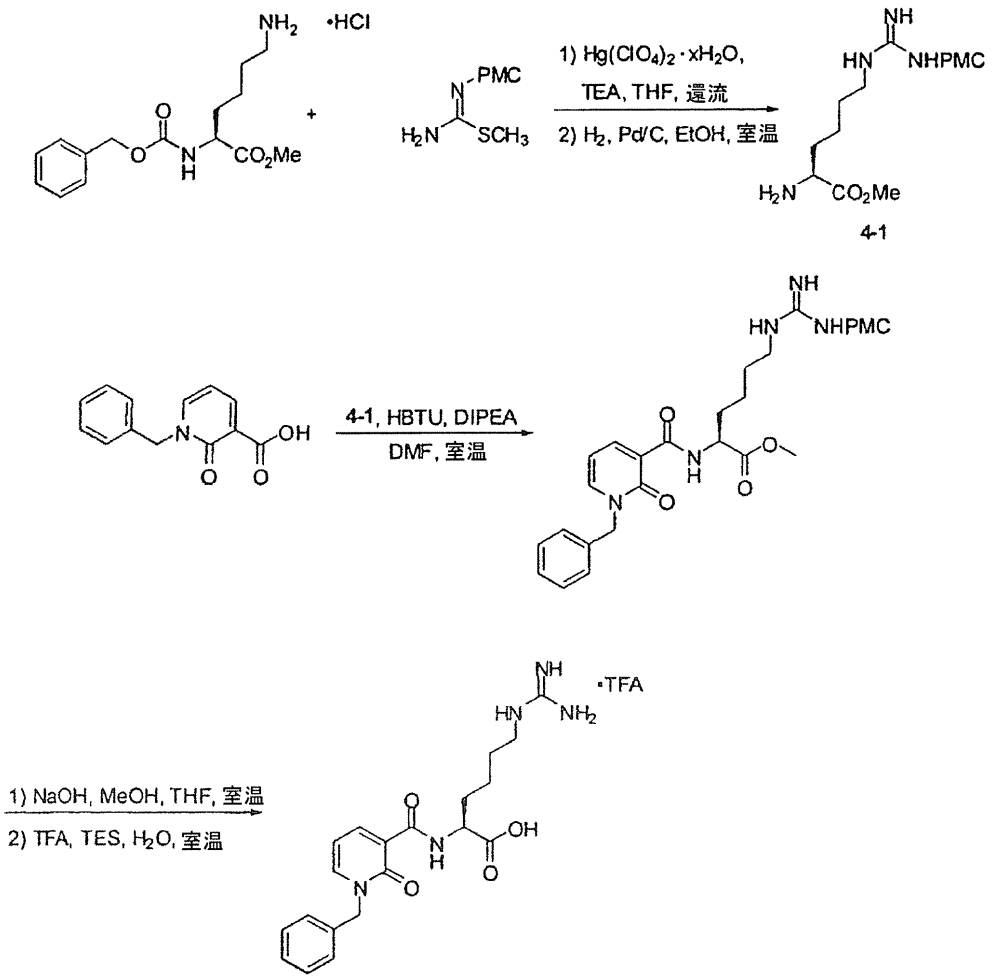
【０４１９】

【化７３】



【０４２０】
Ｉ．エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエート
エチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエートヒドロクロリド（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：２のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、白色の泡（１００ｍｇ、５０％）が得られた。
【０４２１】
ＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサン酸
エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエート（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の６：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応を乾燥するまで減圧下に濃縮し、水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（８９ｍｇ、９４％）が得られた。
【０４２２】
次の化合物を、実施例１４に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。
【０４２３】
化合物６１：ステップＩを、化合物１－１　４０ｍｇ、エチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエートヒドロクロリド７０ｍｇ、ＨＢＴＵ９０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１２ｍＬをＤＭＦ２ｍＬ中で用いて行うと、エチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエート９０ｍｇが得られた。ステップＩＩを、エチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサノエート９０ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ０．３３ｍＬをＥｔＯＨ３ｍＬ中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ヘキサン酸５２ｍｇが得られた。
【０４２４】
（実施例１５）
化合物６３
（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－カルバムイミドアミドヘキサン酸・ＴＦＡの合成
【０４２５】

【化７４】



【０４２６】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（２Ｓ）－６－アミノ－２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ヘキサノエートヒドロクロリド（２２５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、メチルＮ－［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］イミドチオカルバメート（３３０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）およびＨｇ（ＣｌＯ$_4$）・ｘＨ$_2$Ｏ（４０７ｍｇ）のＴＨＦ（７ｍＬ）懸濁液に、ＴＥＡ（０．２８ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を還流で窒素雰囲気下に一晩加熱し、室温に冷却し、セライトで濾過し、次いで、減圧下に濃縮した。生じた残渣をＥｔＯＡｃで溶かし、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、生成物（５４ｍｇ、１３％）が得られた。

【０４２７】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（２Ｓ）－２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（２１４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、炭素に担持されている１０％パラジウム（７１ｍｇ、０．３３

重量当量）を加えた。反応混合物を$H_2$１ａｔｍ下に置き、室温で撹拌した。一晩撹拌した後に、追加の炭素に担持されている１０％パラジウム（１００ｍｇ）を加え、$H_2$１ａｔｍ下での撹拌をさらに７時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、続いて、１：９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶離して精製すると、生成物（１０７ｍｇ、６４％）が得られた。

【０４２８】

ＩＩＩ．メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（５６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（６４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０４７ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶離して精製すると、無色のオイル（８５ｍｇ、１００％）が得られた。

【０４２９】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸

メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（８５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（０．３８ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。生じた半固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、凍結乾燥させると、白色の固体（７４ｍｇ、８９％）が得られた。

【０４３０】

Ｖ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－カルバムイミドアミドヘキサン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸（７４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３．５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、白色の固体（１８ｍｇ、３２％）が得られた。

【０４３１】

次の化合物を、実施例１５に記載されている一般的な手順を変更することにより合成し

た。

【０４３２】

化合物８５：ステップＩＩＩを、化合物２－２　２４５ｍｇ、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパノエート３６０ｍｇ、ＨＢＴＵ３６４ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．５６ｍＬをＤＭＦ１０ｍＬ中で用いて行うと、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパノエート４８０ｍｇが得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパノエート４８０ｍｇおよび６ＭのＮａＯＨ２ｍＬをメタノール１０ｍＬ中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパン酸４５０ｍｇが得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパン酸４５０ｍｇ、ＴＦＡ３ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび水０．１ｍＬを用いて行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパン酸・ＴＦＡ１４０ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０４３３】

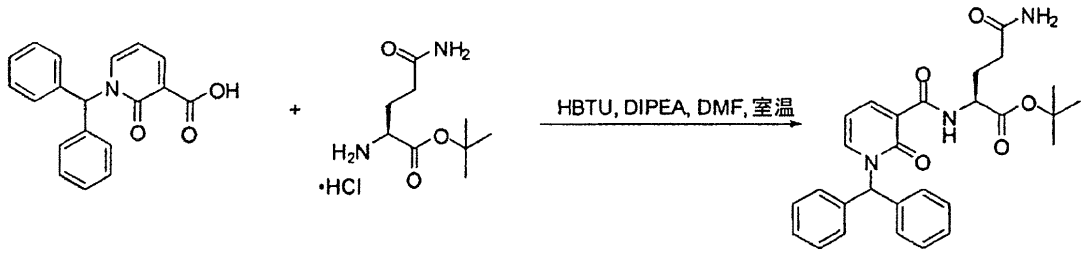
（実施例１６）

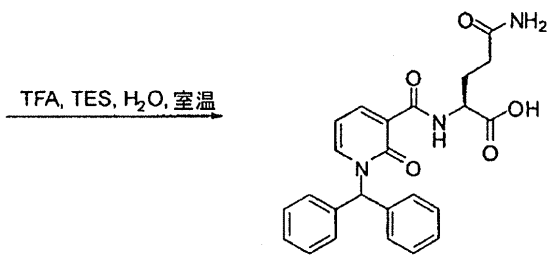
化合物６４

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸の合成

【０４３４】

【化７５】





【０４３５】

Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２，５－ジアミノ－５－オキソペンタノエートヒドロクロリド（１３０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１８３ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびＨＢＴ

Ｕ（２４６ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３１ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、水（３回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、白色の泡（３２０ｍｇ）が得られた。

【０４３６】

ＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート（３２０ｍｇ、理論０．５４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％ＥｔＯＡｃから２：３のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、白色の固体（１５０ｍｇ、６４％）が得られた。

【０４３７】

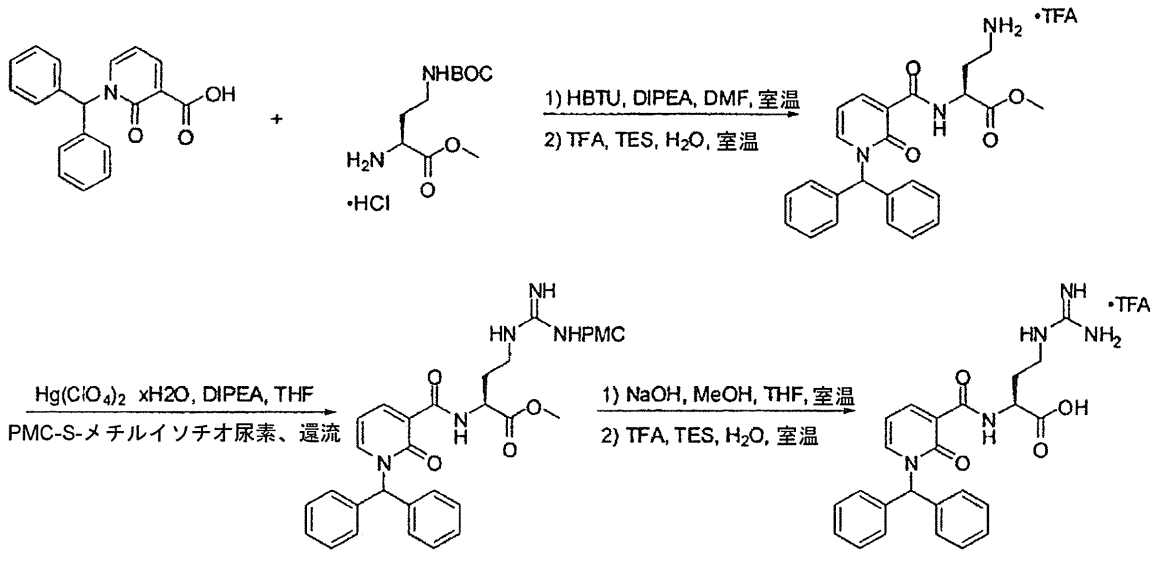
（実施例１７）

化合物６５

（２Ｓ）－４－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸・ＴＦＡの合成

【０４３８】

【化７６】



【０４３９】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシオキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ブタノエートヒドロクロリド（２９１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（３３０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（４９１ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．５６ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次い

で、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ：ヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃまでの勾配で溶離して精製すると、白色の泡（４２０ｍｇ、７５％）が得られた。

【０４４０】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート・ＴＦＡ

メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート（４２０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（４ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２．５時間撹拌した後に、溶媒を減圧下に除去した。生じた残渣を逆相ＨＰＬＣにより、１０％から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体（１９４ｍｇ、４４％）が得られた。

【０４４１】

ＩＩＩ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブタノエート

メチル（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート・ＴＦＡ（５３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびメチルＮ－［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］イミドチオカルバメート（７１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０３５ｍＬ）および$Hg(ClO_4)\cdot xH_2O$（４４ｍｇ）を加えた。反応混合物を還流で窒素雰囲気下に２時間加熱し、次いで、追加のＰＭＣ－Ｓ－メチルイソチオ尿素（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。還流でさらに２時間加熱した後に、反応混合物を室温で一晩放置し、次いで、減圧下に濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ：ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、無色のオイル（３５ｍｇ、４８％）が得られた。

【０４４２】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブタン酸

メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブタノエート（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（５滴、過剰）を加え、次いで、室温で一晩撹拌した。反応を１ＭのＨＣｌで酸性化し、生成物をＥｔＯＡｃに抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、生成物（３０ｍｇ、８８％）が得られた。

【０４４３】

Ｖ．（２Ｓ）－４－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブタン酸（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン

（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後に、反応混合物を減圧下に濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより、１０％から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（６ｍｇ、２７％）。

【０４４４】

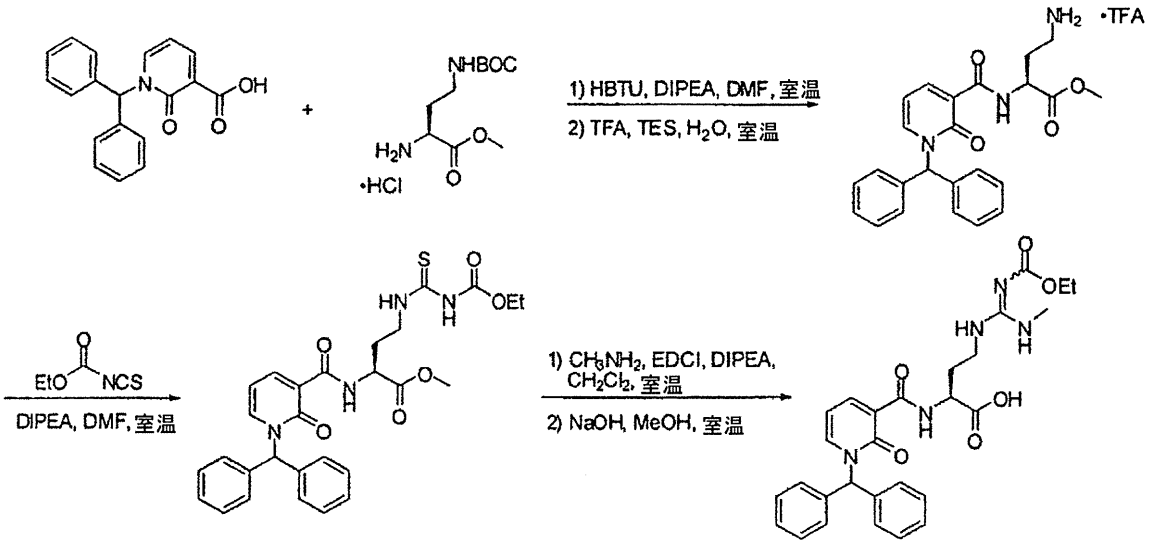
（実施例１８）

化合物６６

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［［（エトキシカルボニル）アミノ］（メチルアミノ）メチレン］アミノ｝ブタン酸の合成

【０４４５】

【化７７】



【０４４６】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ブタノエートヒドロクロリド（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１２５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１８２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（反応成分を溶かすのに十分な量）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．１９ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ：ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、白色の泡（１５０ｍｇ、７８％）が得られた。

【０４４７】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート・ＴＦＡ

メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート（１４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後に、溶媒を減圧下に除去した。生じた残渣を逆相ＨＰＬＣにより、２０

％から８０％のＣＨ$_3$ＣＮ：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（１１３ｍｇ、７８％）。

【０４４８】

ＩＩＩ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（エトキシカルボニル）カルバモチオイル］アミノ｝ブタノエート

メチル（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート・ＴＦＡ（１１３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（反応成分を溶かすのに十分な量）溶液に、エトキシカルボニルイソチオ尿素（０．３７ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５５ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で５分間撹拌し、次いで、そのまま、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：４のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、無色のオイル（１１５ｍｇ、９８％）が得られた。

【０４４９】

ＩＶ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［［（エトキシカルボニル）アミノ］（メチルアミノ）メチレン］アミノ｝ブタノエート

メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［（エトキシカルボニル）カルバモチオイル］アミノ｝ブタノエート（１１０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（５８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）溶液に、メチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍの溶液、０．４ｍＬ、過剰）およびＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：９のＥｔＯＡｃ：ヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、白色の泡（６６ｍｇ、６１％）が得られた。

【０４５０】

Ｖ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［｛（エトキシカルボニル）アミノ｝（メチルアミノ）メチレン］アミノ｝ブタン酸

メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－｛［［（エトキシカルボニル）アミノ］（メチルアミノ）メチレン］アミノ｝ブタノエート（６６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物をそのまま、逆相ＨＰＬＣにより、１０％から６０％のＣＨ$_3$ＣＮ：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（５８ｍｇ、９１％）。

【０４５１】

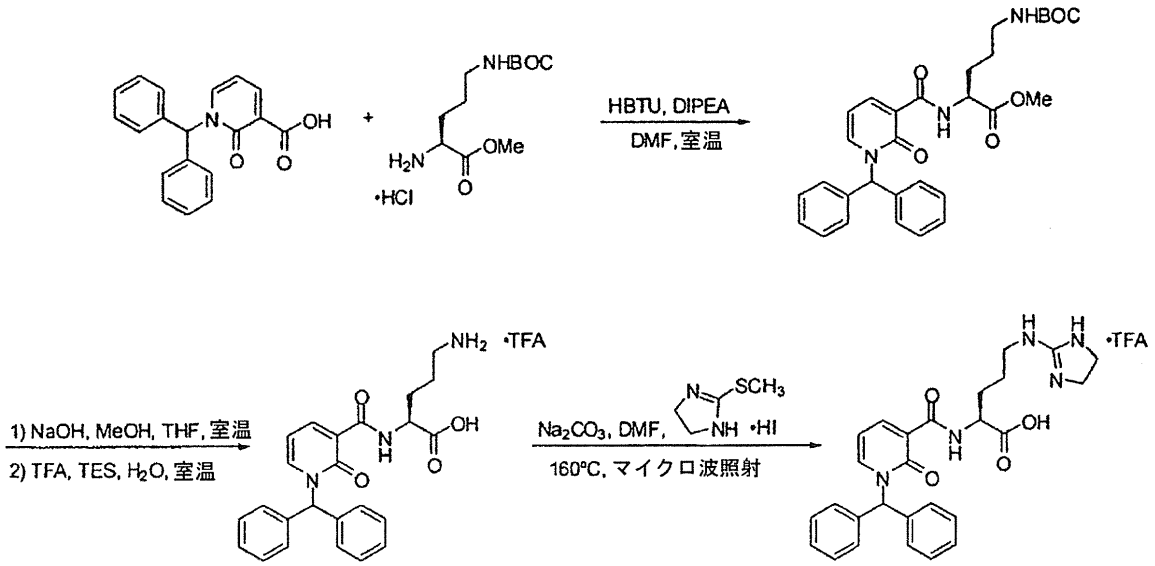
（実施例１９）

化合物７１

（２Ｓ）－５－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０４５２】

【化７８】



【０４５３】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．２４ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．２５ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（０．４３ｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．４３ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃに抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、黄色のオイルが得られ、これを精製することなく、次のステップで使用した（０．６０ｇ）。

【０４５４】

ＩＩ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．６０ｇ、理論０．８２ｍｍｏｌ）の６：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（７ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（３．０ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応を乾燥するまで減圧下に濃縮し、次いで、水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を、水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去すると、淡黄色の泡が得られ、これを、精製することなく、次のステップで使用した（０．５８ｇ）。

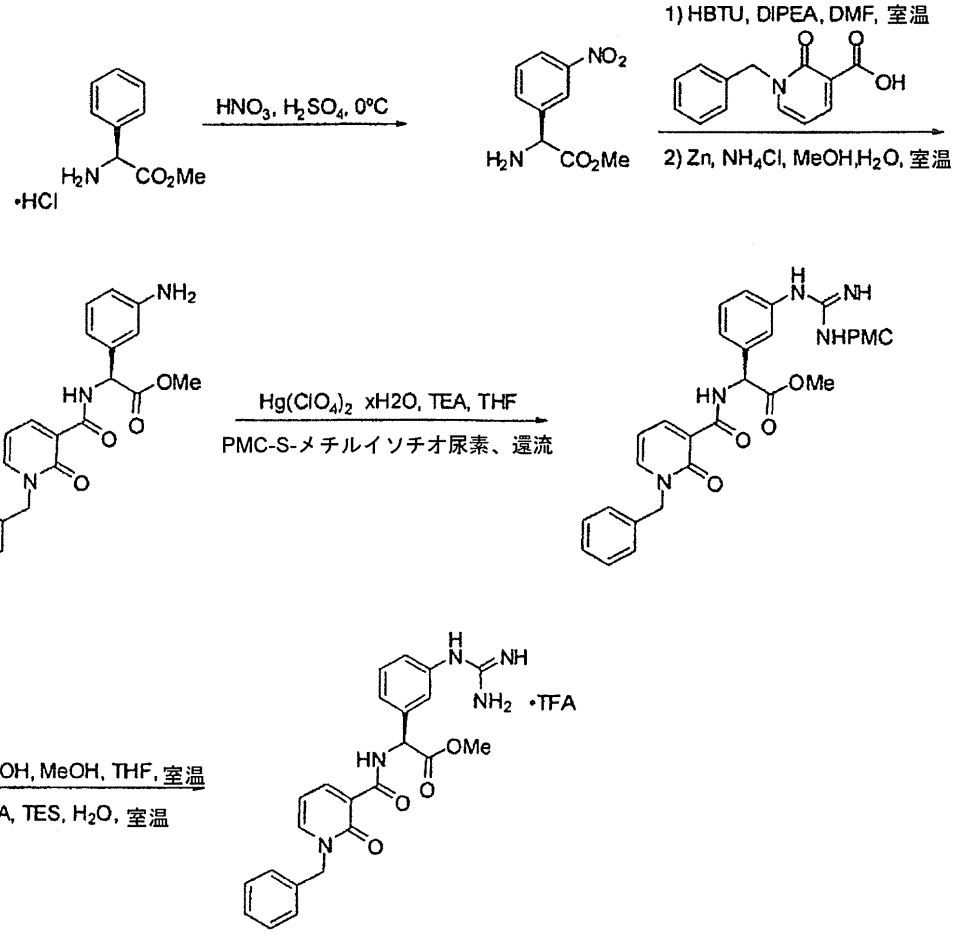
【０４５５】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．５８ｇ、理論０．８２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（８ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．８ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。過剰のＥｔＯＡｃを残渣に加えると、白色の固体が生じ、これを、濾過によ

り集めた（０．４１ｇ、３ステップで９４％）。
【０４５６】
ＩＶ．（２Ｓ）－５－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．１５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、２－（メチルチオ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾールヒドロヨージド（０．１２ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（０．１９ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を加え、次いで、反応混合物を１６０℃で６分間、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒマイクロ波反応器中で加熱した。溶媒を減圧下に除去し、続いて、生じた残渣を逆相ＨＰＬＣにより、１０から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（３３ｍｇ、２０％）。
【０４５７】
次の化合物を、実施例１９に記載されている一般的手順を変更することにより合成した。
【０４５８】
化合物６８：ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ２５０ｍｇ、塩化ｐ－トルエンスルホニル１１０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３ｍＬを１，２－ジクロロエタン３ｍＬ中で室温で使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］アミノ｝ペンタン酸４５ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。
【０４５９】
化合物７０：表題化合物を、化合物７１と同様に合成したが、ただし、（Ｓ）－５－アミオ－２－（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）ペンタン酸・ＴＦＡを、（Ｓ）－５－アミノ－２－（１－ベンズヒドリル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）ペンタン酸・ＴＦＡの代わりに使用した。（２Ｓ）－５－アミノ－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ１００ｍｇのＭｅＯＨ５ｍＬ溶液に、２－（メチルチオ）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾールヒドロヨージド２２５ｍｇおよびＤＩＰＥＡ１ｍＬを加えた。８０℃で一晩加熱した後に、溶媒を減圧下に除去し、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ４１ｍｇを、ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を用いるシリカゲルクロマトグラフィーの後で単離した。
【０４６０】
（実施例２０）
化合物７２
（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－カルバムイミドアミドフェニル）酢酸・ＴＦＡの合成
【０４６１】

【化７９】



【０４６２】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－アミノ（３－ニトロフェニル）アセテート

０℃に冷却されているメチル（２Ｓ）－アミノ（フェニル）アセテートヒドロクロリド（２０．０ｇ、９９．２ｍｍｏｌ）の濃H_2SO_4（１００ｍＬ）溶液に、発煙HNO_3（７．４ｍＬ）を加えた。反応混合物を０℃で４時間撹拌し、次いで、氷に注いだ。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、ＥｔＯＡｃ抽出物を、０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$（２回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：２０のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから２：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンへの勾配で溶離して精製すると、茶色のオイル（０．４ｇ、２％）が得られた。

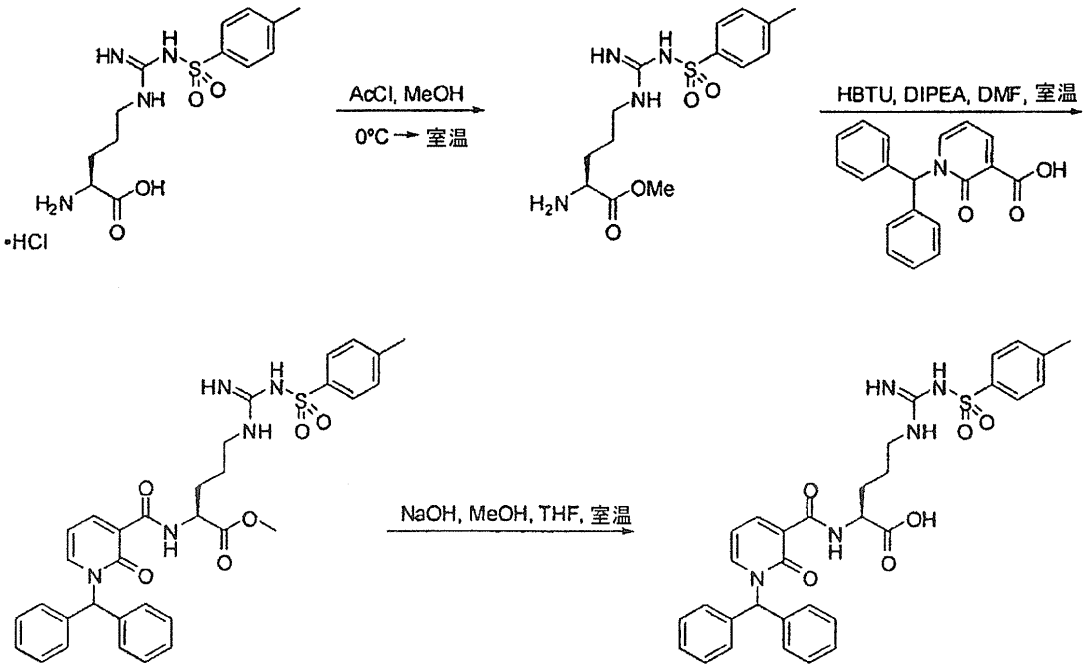
【０４６３】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－（３－ニトロフェニル）アセテート

メチル（２Ｓ）－アミノ（３－ニトロフェニル）アセテート（１．７ｇ、８．１ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．６ｇ、７．６ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（４．３ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．８ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１０のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１：２のＥｔＯＡｃ／ヘキサンへの勾配で溶離して精製すると、（Ｓ）－メチル２－（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）－２－（３－ニトロフェニル）アセテートおよび未反応の１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（５．２ｇ）の混合物が得られた。

【０４６４】
ＩＩＩ．メチル（２Ｓ）－（３－アミノフェニル）｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝アセテート
メチル（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－（３－ニトロフェニル）アセテートおよび未反応の１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（５．２ｇ、約１２．３ｍｍｏｌ）の混合物のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（１．５ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）の水（３０ｍＬ）溶液を、続いて、Ｚｎダスト（５．４ｇ　８２．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、生じた残渣をＥｔＯＡｃで溶かし、飽和$NaHCO_3$、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、黄色のオイル（２．５ｇ、２ステップで５２％）が得られた。
【０４６５】
ＩＶ．メチル（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝フェニル）アセテート
メチル（２Ｓ）－（３－アミノフェニル）｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝アセテート（２．４ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－メチル－１－（２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イルスルホニル）イソチオウロニウム（２．８ｇ、８．０ｍｍｏｌ）およびＨｇ（ClO_4）・xH_2O（３．４ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（２．６ｍＬ、１８．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、還流で窒素雰囲気下に２日間加熱した。還流で２日間加熱した後に、追加の（Ｚ）－２－メチル－１－（２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－イルスルホニル）イソチオウロニウム（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を加え、反応を再び、還流で一晩加熱した。反応を次いで、室温に冷却し、減圧下に濃縮した。生じた残渣をＥｔＯＡｃに溶かし、セライトで濾過した。濾液を、水、飽和$NaHCO_3$および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより２回精製した；１回目は、１：１００のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2から１：１０のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2への勾配で溶離し、２回目は、１：５のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから５：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離すると、黄色の泡（０．４８ｇ、１１％）が得られた。
【０４６６】
Ｖ．（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝フェニル）酢酸
メチル（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝フェニル）アセテート（０．４８ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の１：６のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、次いで、反応を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから５：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンへの勾配で、続いて、順次、１：２０のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ、１：１０のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ、１：２０のＭｅＯＨ／$CHCl_3$および最後に１：１０のＭｅＯＨ／$CHCl_3$で溶離して精製すると、オフホワイト色の固体（０．２０ｇ、４３％）が得られた。

【０４６７】
ＶＩ．（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－カルバムイミドアミドフェニル）酢酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝フェニル）酢酸（０．１６ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．３ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させた。生じた固体を、逆相ＨＰＬＣにより、１０から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、オフホワイト色の固体が凍結乾燥の後に得られた（３５ｍｇ、２８％）。
【０４６８】
次の化合物を、実施例２０に記載されている一般的手順を変更することにより合成した。
【０４６９】
化合物７８、（２Ｓ）－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝（３－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝フェニル）酢酸が、実施例２０のステップＶＩからの副生成物として得られた。
【０４７０】
（実施例２１）
化合物７７
（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸の合成
【０４７１】
【化８０】



【０４７２】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
０℃に冷却されている塩化アセチル（４．１ｍＬ、５７．７ｍｍｏｌ）のメタノール（７５ｍＬ）溶液を、シリンジを介して、固体（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸ヒドロクロリド（１．００ｇ、０２．８９ｍｍｏｌ）に加えた。反応を、室温に徐々に加温し、一晩撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、９：１のジクロロメタン：メタノールで溶離して精製すると、淡黄色のオイル（収量は決定せず）が得られた。

【０４７３】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１９８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１５２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（２６５ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３６ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機溶液を水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、黄色のオイル（２７８ｍｇ、２ステップで８８％）が得られた。

【０４７４】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸
メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２７８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．３ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応を水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。生じた固体を、逆相ＨＰＬＣにより、１：９のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（１６６ｍｇ、６１％）。

【０４７５】

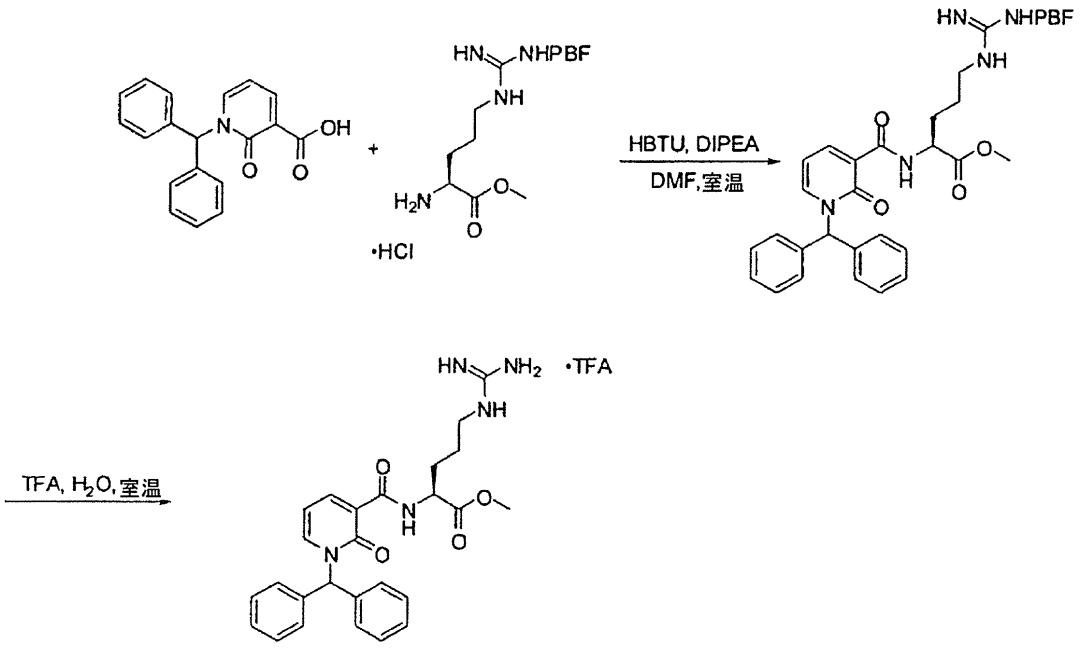
次の化合物を、実施例２１に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０４７６】

化合物７３：ステップＩＩを、化合物１－１　２２５ｍｇ、Ｌ－ニトロアルギニンメチルエステルヒドロクロリド２６５ｍｇ、ＨＢＴＵ５２０ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．６１ｍＬをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタノエート２０７ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタノエート２０７ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．９ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ８ｍＬ中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタン酸８９ｍｇ

が水性処理および逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。
【０４７７】
化合物７４および７５：化合物７３と同様に合成したが、ただし、ＤＭＦ２ｍＬ中の化合物２－２　１００ｍｇ（１－１の代わりに使用）、Ｌ－ニトロアルギニンメチルエステルヒドロクロリド１０７ｍｇ、ＨＢＴＵ１１７ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．１０ｍＬを使用して合成を行い、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタノエート、７５　１０８ｍｇを得た。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタノエート７６ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ０．６ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ６ｍＬ中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ニトロカルバムイミドアミド）ペンタン酸、７４が水性処理の後に２１ｍｇ得られた。
【０４７８】
化合物７６：ステップＩＩを、化合物１－１　１１６ｍｇ、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート２００ｍｇ、ＨＢＴＵ２６９ｍｇおよびＤＩＰＥＡ０．３６ｍＬをＤＭＦ５ｍＬ中で使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８４ｍｇが得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート１８４ｍｇおよび２ＭのＮａＯＨ１．０ｍＬを１：１のＴＨＦ／ＭｅＯＨ１０ｍＬ中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタン酸１０９ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。
【０４７９】
（実施例２２）
化合物８０
メチル（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート・ＴＦＡの合成
【０４８０】

【化８１】



【０４８１】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（｛２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル｝スルホニル）カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

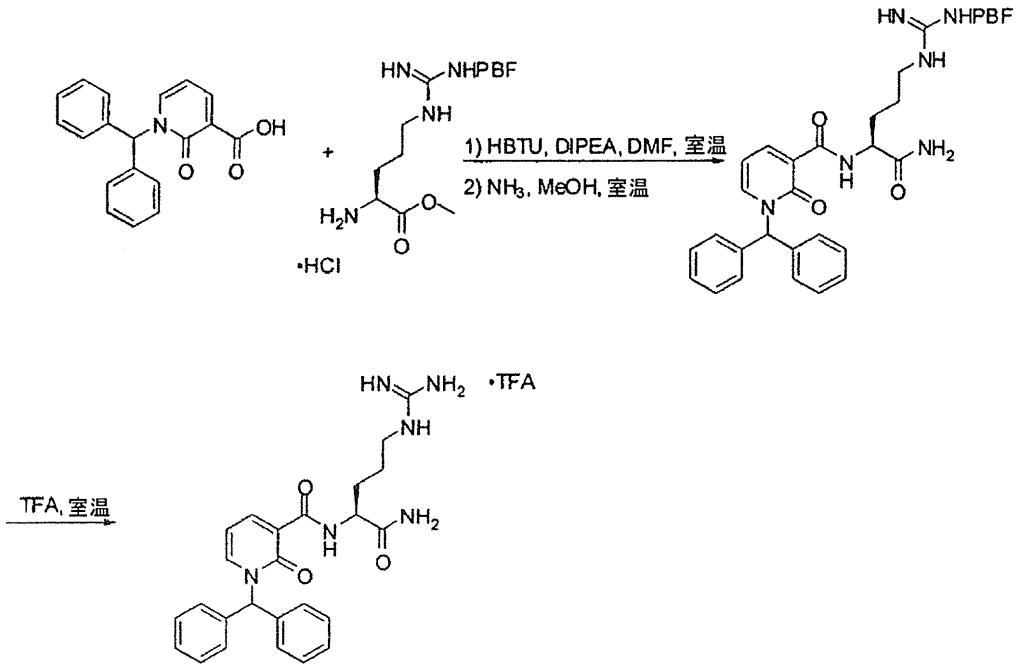
メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（｛２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル｝スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエートヒドロクロリド（１５６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１７５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで、続いて、１００％ＥｔＯＡｃで溶離して精製した（２６７ｍｇ）。生成物をさらに精製することなく、次のステップで使用した。

【０４８２】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート・ＴＦＡ

メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（｛２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル｝スルホニル）カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２６７ｍｇ、理論０．２２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、水（０．２ｍＬ）を加えた。室温で５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）を加えると、白色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させた。生じた固体を、逆相ＨＰＬＣにより、１０から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（７８ｍｇ、２ステップで２９％）。

【０４８３】
（実施例２３）
化合物８１
Ｎ－［（１Ｓ）－４－カルバムイミドアミド－１－カルバモイルブチル］－１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド・ＴＦＡの合成
【０４８４】
【化８２】



【０４８５】
Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエートヒドロクロリド（４００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２５６ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（４４６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．５２ｍＬ、２．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、４：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、淡黄色のオイル（６３７ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製することなく、次のステップで使用した。
【０４８６】
ＩＩ．Ｎ－［（１Ｓ）－１－カルバモイル－４－｛［（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブチル］－１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド
メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）スルホニル］カルバムイミド

アミド}ペンタノエート（１６４ｍｇ、０．ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中で調製した。無水NH_3ガスを次いで、溶液に５分間気泡導入し、次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、乾燥するまで減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１００％のＥｔＯＡｃ、１：９９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2および最後に、１：１９のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で順次溶離して精製すると、白色の泡（１５８ｍｇ、２ステップで９８％）が得られた。

【０４８７】

ＩＩＩ．Ｎ－［（１Ｓ）－４－カルバムイミドアミド－１－カルバモイルブチル］－１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド・ＴＦＡ

Ｎ－［（１Ｓ）－１－カルバモイル－４－｛［（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ブチル］－１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド（１５８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液を室温で１．５時間撹拌し、次いで、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、黄色の沈殿物の形成が生じた。固体を遠心分離により単離し、ＭＴＢＥ上澄みをデカンテーションにより除去した。残りの固体を追加のＭＴＢＥで摩砕し、再び遠心分離し、ＭＴＢＥをデカンテーションにより除去した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させた。生じた固体を逆相ＨＰＬＣにより、１０から６０％のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（３７ｍｇ、２９％）。

【０４８８】

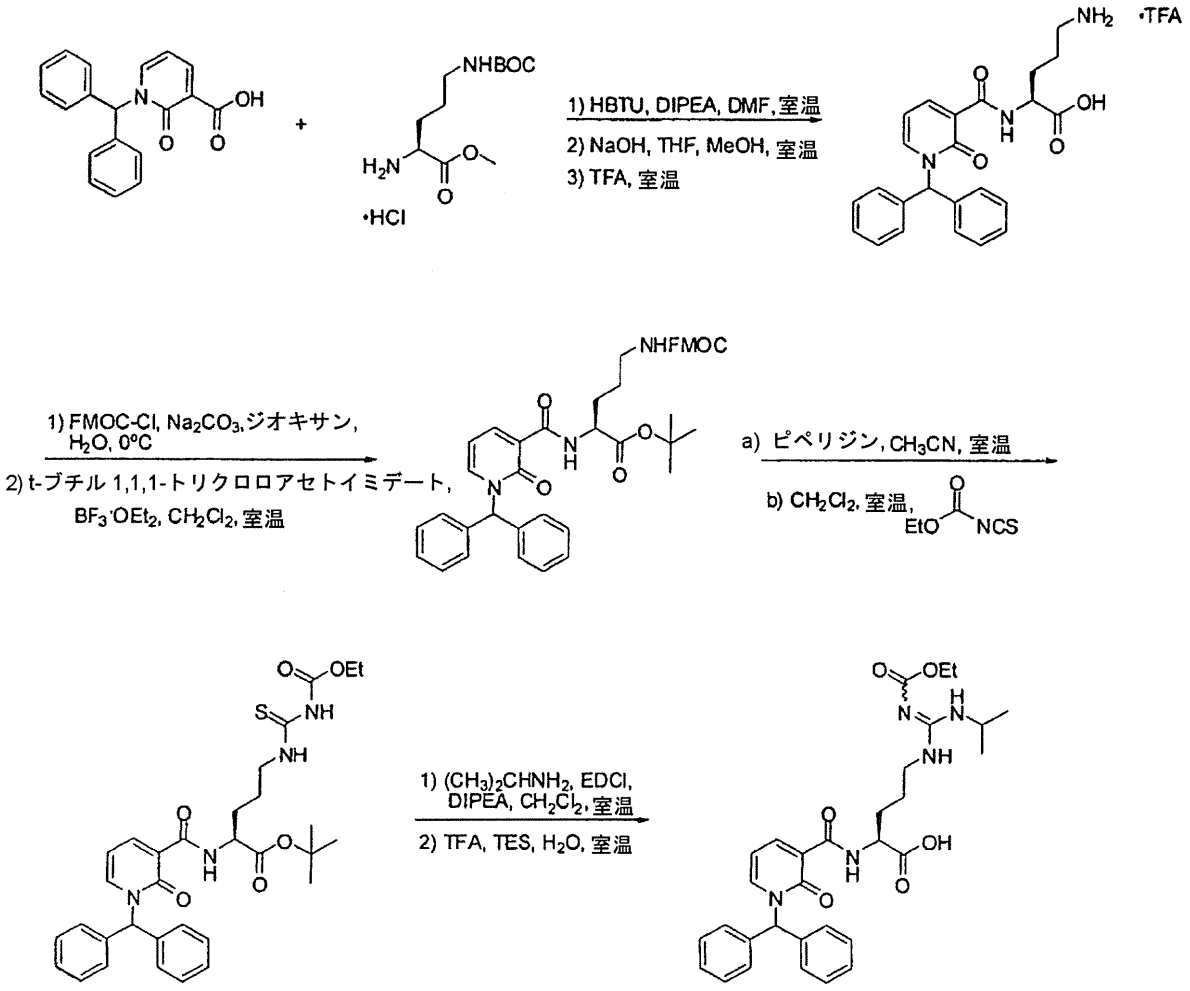
（実施例２４）

化合物８２

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［｛（エトキシカルボニル）アミノ｝（イソプロピルアミノ）メチレン］アミノ｝ペンタン酸の合成

【０４８９】

【化８３】



【０４９０】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリドクロリド（１．００ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．０８ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１．８８ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２０２ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を、水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、淡黄色の泡（１．８１ｇ、９６％）が得られた。

【０４９１】

ＩＩ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（１．８１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の１：１のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１０．２ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）を加え、次いで、室温で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル（２回）で洗浄

し、層を分離した。水性相を２ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、淡黄色の泡（１．８９ｇ）が得られた。

【０４９２】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（３９０ｍｇ、理論０．７５ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．３ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）を加えた。室温で２時間撹拌した後に、反応混合物を乾燥するまで減圧下に濃縮した。残渣オイルを過剰のジエチルエーテルで処理すると、白色の沈殿物の形成が生じた。沈殿物を濾過により単離し、Et_2Oで洗浄し、真空下に乾燥させると、白色の固体（３６０ｍｇ、９０％）が得られた。

【０４９３】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１．０５ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の水（１１ｍＬ）懸濁液に、固体Na_2CO_3（０．９８ｇ、１１．８２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃に氷浴中で冷却した。塩化ＦＭＯＣ（６０７ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）溶液を反応混合物に滴加し、合わせた溶液を１．５時間０℃で撹拌し、次いで、水で希釈した。水溶液をジエチルエーテル（２回）で洗浄し、２ＭのＨＣｌで酸性化すると、白色の沈殿物が形成し、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、生成物（１．４６ｇ）が得られた。

【０４９４】

Ｖ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸（１．２０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１２ｍＬ）溶液に、ｔ－ブチル１，１，１－トリクロロアセトイミデート（０．５１ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）および$BF_3 \cdot OEt_2$（０．０５４ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２日間にわたって撹拌した後に、反応を水でクエンチし、生成物をＥｔＯＡｃに抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離して精製すると、白色の固体（１．０３ｇ、７９％）が得られた。

【０４９５】

ＶＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（エトキシカルボニル）カルバモチオイル］アミノ｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート（５００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）のCH_3CN（５ｍＬ）溶液に、ピペリジン（１ｍＬ）を加え、反応を室温で１時間撹拌した。反応混合物を次いで、減圧下に乾燥させ、次いで、CH_2Cl_2に再び溶か

した。CH_2Cl_2を減圧下に除去し、再溶解／蒸発シークエンスを、さらに２回繰り返した。粗製生成物を次いで、残留ピペリジンの臭気がもはや存在しなくなるまで、高真空下で数時間乾燥させた。粗製アミン生成物をCH_2Cl_2（５ｍＬ）に再び溶かし、溶液に、イソチオシアン酸エトキシカルボニル（０．１２ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で一晩撹拌し、水で希釈し、生成物をＥｔＯＡｃに抽出した。ＥｔＯＡｃ抽出物を、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、１：３のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、オレンジ色のオイル（１５８ｍｇ、３６％）が得られた。

【０４９６】

ＶＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［｛（エトキシカルボニル）アミノ｝（イソプロピルアミノ）メチレン］アミノ｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（エトキシカルボニル）カルバモチオイル］アミノ｝ペンタノエート（７９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２ｍＬ）溶液に、イソプロピルアミン（０．０１７ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０２５ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）、続いて、ＥＤＣＩ（５８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。ＥｔＯＡｃ溶液を水（２回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにより、シリカゲル上で、１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサンから１００％のＥｔＯＡｃへの勾配で溶離して精製すると、無色のオイル（５６ｍｇ、６８％）が得られた。

【０４９７】

ＶＩＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［｛（エトキシカルボニル）アミノ｝（イソプロピルアミノ）メチレン］アミノ｝ペンタン酸

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［｛（エトキシカルボニル）アミノ｝（イソプロピルアミノ）メチレン］アミノ｝ペンタノエート（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）の溶液に加えた。室温で１．５時間撹拌した後に、反応を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、水（２回）で洗浄し、２ＭのＮａＯＨで抽出した。塩基性水性抽出物をジエチルエーテル（２回）で洗浄し、水性相を次いで、２ＭのＨＣｌで酸性化すると、白色の沈殿物の形成が生じた。生成物をＥｔＯＡｃに抽出し、抽出物を、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、無色のオイルが得られた。オイルをCH_3CN／H_2Oに再び溶かし、凍結乾燥させると、白色の固体（４７ｍｇ、９２％）が得られた。

【０４９８】

次の化合物を、実施例２４に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０４９９】

化合物６９：ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート１８７ｍｇおよびピペリジン０．４ｍＬをCH_3CN２ｍＬ中で使用して行った。CH_3CN溶媒およびピペリジンを除去した後に、残渣を無水$CH_2Cl_2$２ｍＬに再び溶かし、塩化メタンスルホニル３１μＬおよびＤＩＰＥＡ０．１５ｍＬで処理すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（メチルスルホニル）アミノ］ペンタノエート３６ｍｇが得られた。ステップＶＩＩは、この類似体では行わなかった。

ステップＶＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（メチルスルホニル）アミノ］ペンタノエート３６ｍｇ、ＴＦＡ１ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよびH_2O０．１ｍＬを使用して行った。反応混合物を脱イオンH_2Oで希釈し、２ＭのＮａＯＨで塩基性にした。水溶液をEt_2Oで２回洗浄し、次いで、２ＭのＨＣｌで酸性化した。生成物をＥｔＯＡｃに抽出し、ＥｔＯＡｃ相を脱イオンH_2Oで２回および飽和ＮａＣｌ水溶液で１回洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、（Ｓ）－２－（１－ベンズヒドリル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）－５－（メチルスルホンアミド）ペンタン酸２０ｍｇが得られた。

【０５００】

化合物８３：ステップＶＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（エトキシカルボニル）カルバモチオイル］アミノ｝ペンタノエート４９ｍｇ、ＥＤＣＩ２３ｍｇおよびＤＩＰＥＡ１６μＬを$CH_2Cl_2$２ｍＬ中で用いて行った。過剰のNH_3ガスを、溶液に気泡導入した。一晩撹拌した後に、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（エトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］ペンタネート２６ｍｇを単離した。ステップＶＩＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（エトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］ペンタノエート２６ｍｇｍｇ、ＴＦＡ１ｍＬ、トリエチルシラン０．１ｍＬおよび脱イオンH_2O０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（エトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］ペンタン酸１１ｍｇが逆相ＨＰＬＣ精製の後に得られた。

【０５０１】

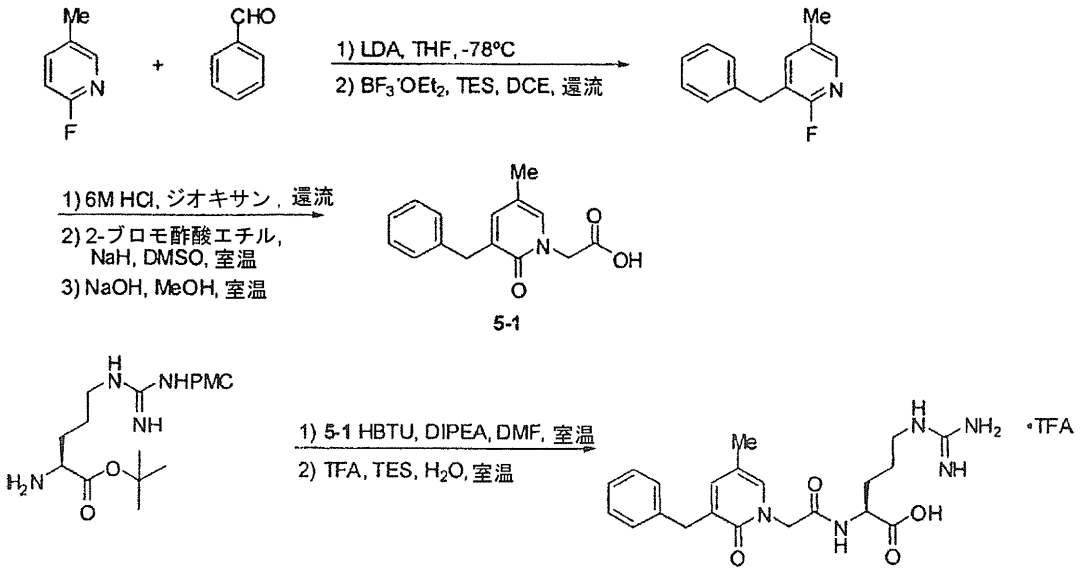
（実施例２５）

化合物８４

（２Ｓ）－２－｛［（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセチル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０５０２】

【化８４】



【０５０３】
Ｉ．（２－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）（フェニル）メタノール
－７８℃に冷却されているＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、７５ｍＬ、１３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）溶液に、２－フルオロ－５－メチルピリジン（９．３ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液を、カニューレを介して２０分にわたって徐々に加えた。撹拌を－７８℃で２．７５時間継続し、次いで、ベンズアルデヒド（９．１ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）を反応混合物に迅速に加えた。さらに－７８℃で１．５時間撹拌した後に、反応を水でクエンチし、室温に加温し、次いで、生成物を、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機層を分離し、水および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、オレンジ色のオイルが得られた。粗製生成物を、精製しなかった（１８．７ｇ、９６％）。

【０５０４】
ＩＩ．３－ベンジル－２－フルオロ－５－メチルピリジン
（２－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）（フェニル）メタノール（１８．７ｇ、８６．２ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１２０ｍＬ）溶液に、BF_3・OEt_2（５５ｍＬ、４３１ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（２５ｍＬ、１５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を還流で２時間加熱し、室温に冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、赤－オレンジ色のオイル（１５．１ｇ、８７％）が得られた。

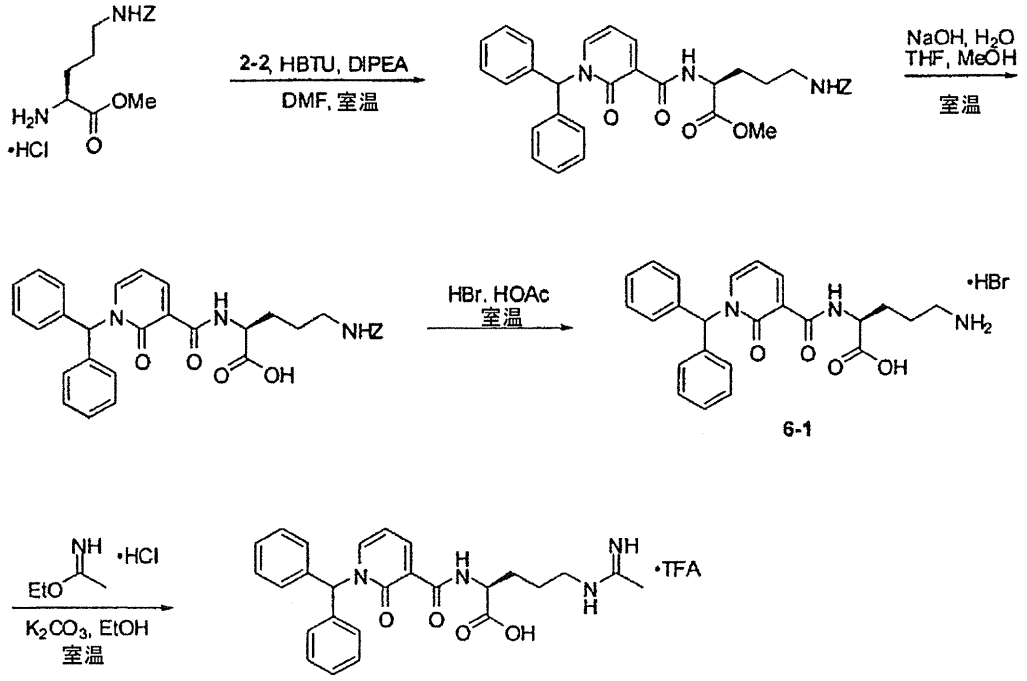
【０５０５】
ＩＩＩ．３－ベンジル－５－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン
３－ベンジル－２－フルオロ－５－メチルピリジン（１５．１ｇ、７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）溶液に、６ＭのＨＣｌ（２１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を還流で一晩加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水（２回）および飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、９：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで、続いて、１００％のＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、オレンジ色の固体（６．２７ｇ、４２％）が得られた。

【０５０６】
ＩＶ．エチル２－（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート
水素化ナトリウム（６０％、８２ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を、３－ベンジル－５－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．３９ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（８ｍＬ）溶液に加えた。生じた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、次いで、２－ブロモ酢酸エチル（０．２６ｍＬ、２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２日間撹拌した後に、反応を２ＭのＨＣｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、２：３のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで、続いて、１：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで溶離して精製すると、黄色のオイル（０．３５ｇ、６３％）が得られた。

【０５０７】
Ｖ．２－（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸
エチル２－（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート（０．３５ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）溶液に、２ＭのＮａＯＨ（１．５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応を水で希釈し、生じた溶液をジエチルエーテルで２回洗浄した。水性相を酸性化すると、白色の沈殿物が生じ、これを、ＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をH_2Oおよび飽和ＮａＣｌで順次洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、白色の固体（０．２５ｇ、７８％）が得られた。

【０５０８】
ＶＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセチル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（８５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、２－（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（８３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２日間撹拌し、２ＭのＨＣｌでクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を、水（３回）および飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３：７のＥｔＯＡｃ：ヘキサンで、続いて、１００％のＥｔＯＡｃで溶離して精製すると、白色の半固体（９０ｍｇ、７９％）が得られた。
【０５０９】
ＶＩＩ．（２Ｓ）－２－｛［（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセチル］アミノ｝－５－カルバムイミドアミドペンタン酸・ＴＦＡ
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－｛［（３－ベンジル－５－メチル－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセチル］アミノ｝－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（０．９ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．０５ｍＬ）および水（０．０５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２．５時間撹拌した後に、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）を加えると、沈殿物の形成が生じた。固体を濾過により単離し、ＭＴＢＥで洗浄した。固体をCH_3CN／H_2Oに溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、固体が得られた。逆相ＨＰＬＣにより、１：９のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液から３：２のCH_3CN：０．１％ＴＦＡ水溶液への勾配で溶離して精製すると、白色の固体が凍結乾燥の後に得られた（７ｍｇ、１１％）。
【０５１０】
（実施例２６）
化合物８６
（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０５１１】

【化８５】



【０５１２】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート（１．５６ｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．５０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（３．０７ｇ）およびＨＢＴＵ（２．６１ｇ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、６０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（２．７８３ｇ）が白色の泡として得られた。

【０５１３】

ＩＩ．（２Ｓ）－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（２．７８ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、１５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層を、エーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（２．６９ｇ）が白色の泡として得られた。

【０５１４】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸ヒドロブロミド

（２Ｓ）－５－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミ

ノ）ペンタン酸（２．６９ｇ）のＨＯＡｃ中ＨＢｒ（３３％、２０ｍＬ）中の懸濁液を室温で１．５時間撹拌したが、この時間までに、固体は全て溶解した。生じた混合物を水で希釈し、エーテル（２回）で抽出した。水性層を凍結乾燥させると、表題化合物（２．３２ｇ）が得られた。

【０５１５】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸ヒドロブロミド（４００ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１４８ｍｇ）およびK_2CO_3（４８０ｍｇ）を順次加えた。生じた懸濁液を一晩撹拌し、生じたものをセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを、凍結乾燥させると、表題化合物（７３．５ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５１６】

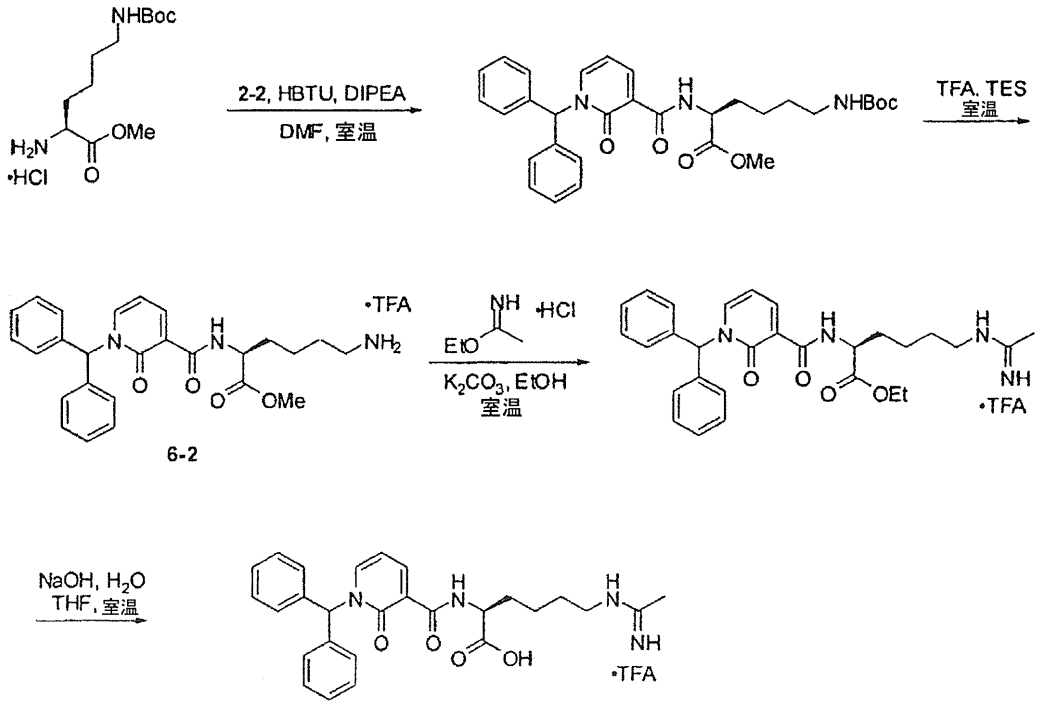
（実施例２７）

化合物８８

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－（エタンイミドイルアミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡの合成

【０５１７】

【化８６】



【０５１８】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ヘキサノエートヒドロクロリド（５４６ｍｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１

，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２－２、５６０ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．１５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（９７６ｍｇ）のＤＭＦ（９ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により精製すると、表題化合物（９１０ｍｇ）が黄色の泡として得られた。

【０５１９】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－６－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサノエート・ＴＦＡ

メチル（２Ｓ）－６－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサノエート（９１０ｍｇ）のＴＦＡ（５ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１．５時間撹拌し、反応混合物をエーテルで希釈し、減圧下に濃縮すると、黄色のオイルが得られた。この物質を、エーテルに入れ、濃縮すると、表題化合物（８４０ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５２０】

ＩＩＩ．エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－（エタンイミドイルアミノ）ヘキサノエート・ＴＦＡ

メチル（２Ｓ）－６－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサノエート・ＴＦＡ（２００ｍｇ）のエタノール（４ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（５３ｍｇ）を加え、反応混合物を室温で２０分間撹拌した。生じた混合物に、K_2CO_3（１０９ｍｇ）を加え、生じた懸濁液を一晩撹拌した。追加のエチルアセトイミデートヒドロクロリド（５０ｍｇ）およびK_2CO_3（１００ｍｇ）を加え、混合物をさらに６時間撹拌し、水で希釈し、エーテル（３回）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、凍結乾燥させた。有機層および水性層からの残渣を別々に、逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有する両方の精製からのフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（９９ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５２１】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－（エタンイミドイルアミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡ

エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－（エタンイミドイルアミノ）ヘキサノエート・ＴＦＡ（６－２、９９ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、アセトニトリルおよび水で希釈し、凍結乾燥させた。生じた固体を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（２０．９ｍｇ）が白色の固体として得られた。

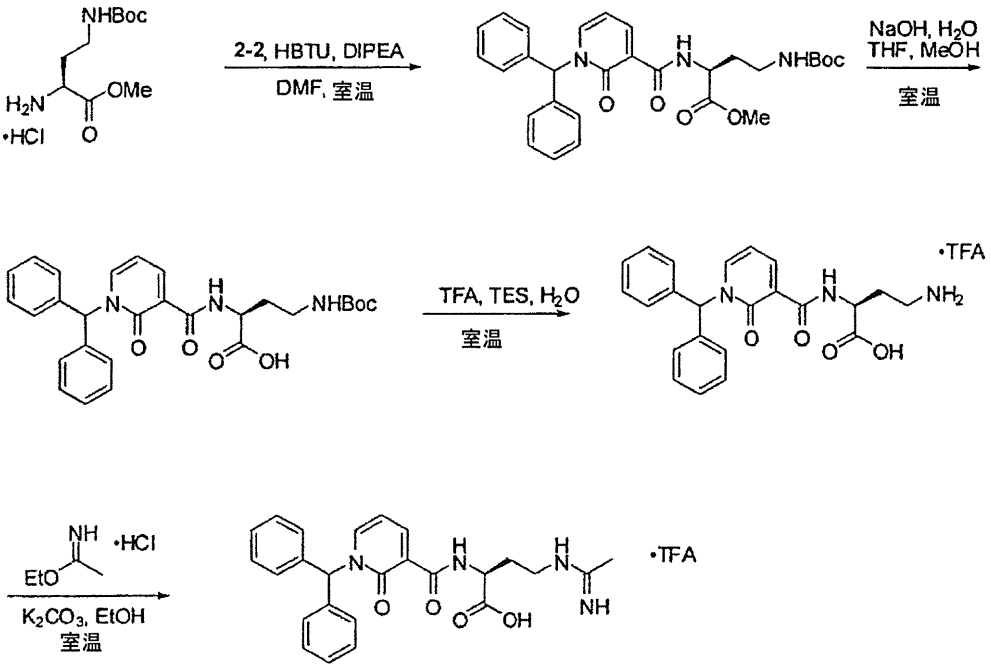
【０５２２】

（実施例２８）

化合物９４

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－（エタンイミドイルアミノ）ブタン酸・ＴＦＡの合成

【０５２３】
【化８７】



【０５２４】
Ｉ．メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート
メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ブタノエートヒドロクロリド（１．００ｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２－２、１．１３ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（２．３ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１．９８ｇ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、４０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１．９５ｇ）が白色の泡として得られた。
【０５２５】
ＩＩ．（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸
メチル（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタノエート（１．２０ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６．９ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１．１６ｇ）が白色の固体として得られた。
【０５２６】
ＩＩＩ．（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフ

ェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸（１．１６ｍｇ）のＴＦＡ（４ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．４ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮しすると、淡ピンク色のオイルが得られた。この物質を、アセトニトリルおよび水に入れ、凍結乾燥させると、表題化合物が白色の固体として得られた。

【０５２７】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－４－（エタンイミドイルアミノ）ブタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－４－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ブタン酸・ＴＦＡ（２００ｍｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（７２ｍｇ）およびK_2CO_3（２１５ｍｇ）を順次加えた。生じた懸濁液を一晩撹拌し、生じたものをセライト（登録商標）で濾過すると、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（７３．５ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５２８】

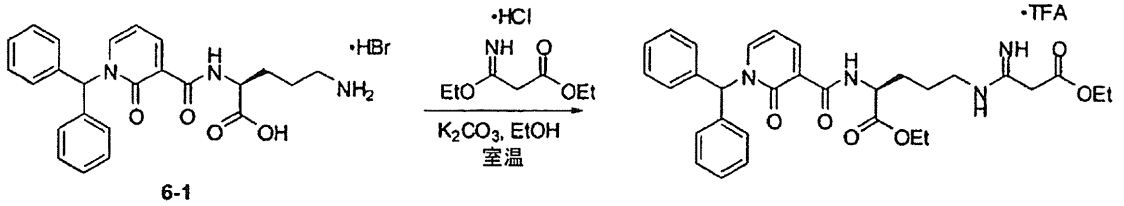
（実施例２９）

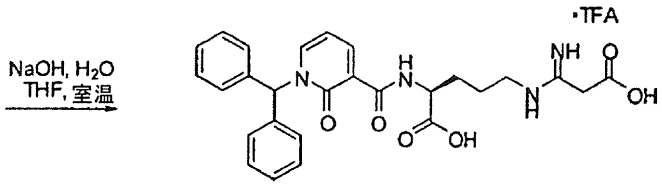
化合物９６

（２Ｓ）－５－［（２－カルボキシエタンイミドイル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０５２９】

【化８８】



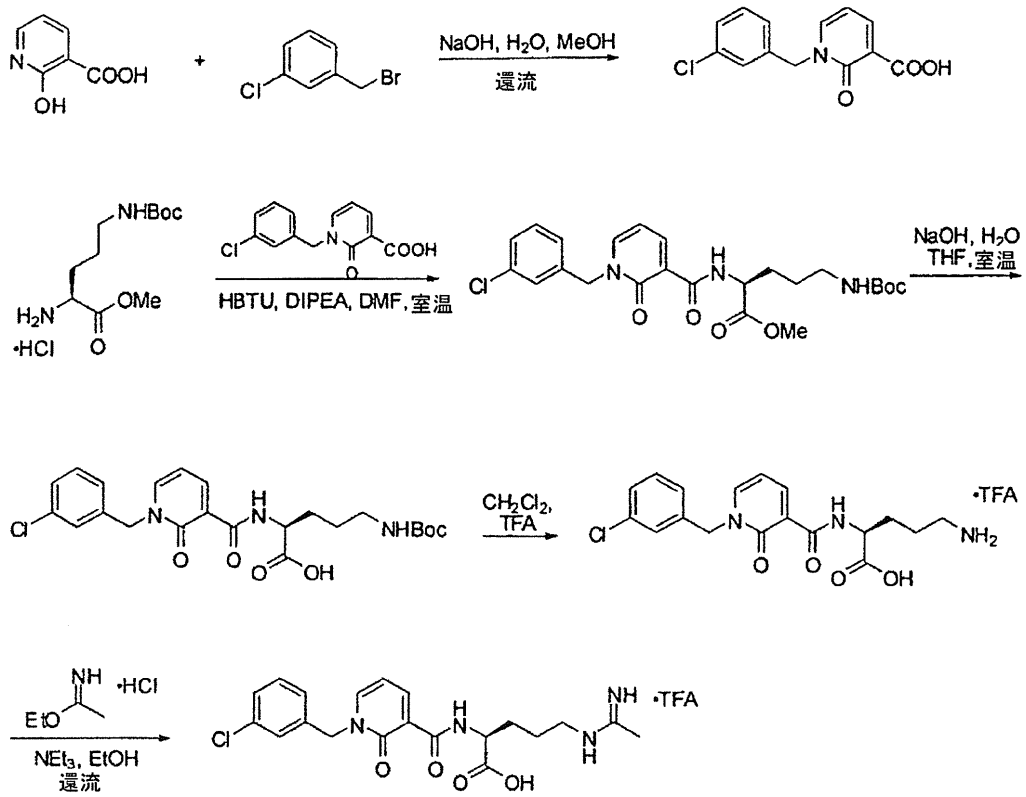


【０５３０】

Ｉ．（エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（３－エトキシ－３－オキソプロパンイミドイル）アミノ］ペンタノエート・ＴＦＡ

（Ｓ）－５－アミノ－２－（１－ベンズヒドリル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）ペンタン酸ヒドロブロミド（６－１、６００ｍｇ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液に室温で、エチル３－エトキシ－３－イミノプロパノエートヒドロクロリド（３５２ｍｇ）およびK_2CO_3（６６０ｍｇ）を順次加えた。生じた懸濁液を一晩撹拌し、生じた混合物をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（１６０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５３１】
ＩＩ．（２Ｓ）－５－［（２－カルボキシエタンイミドイル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
エチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（３－エトキシ－３－オキソプロパンイミドイル）アミノ］ペンタノエート・ＴＦＡ（１６０ｍｇ）のＴＨＦ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、１．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、水で希釈し、エーテル（２回）で抽出した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。水性層を凍結乾燥させ、生じた固体を、逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（４８ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０５３２】
（実施例３０）
化合物１０１
（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０５３３】
【化８９】



【０５３４】
Ｉ．１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸
２－ヒドロキシニコチン酸（２．０ｇ）の水：メタノール混合物（３：１０、２０ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ（１．７２ｇ）を加え、混合物を還流に加熱した。生じた混合物に、臭化３－クロロベンジル（５．９ｇ）を加え、混合物を一晩還流させた。混合物を室温に冷却し、メタノールを減圧下に除去した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水お

よびＨＣｌ（２Ｍ）を加えた。生じた沈殿物を濾過により集め、真空下に一晩乾燥させると、表題化合物（２．６８ｇ）が白色の固体として得られた。

【０５３５】

ＩＩ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（４７０ｍｇ）、１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（６－２、５２０ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．２ｍＬ）およびＨＢＴＵ（９２０ｍｇ）のＤＭＦ（９ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、ヘキサンから上昇させて５０％酢酸エチル／ヘキサンで、最後に、１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（６５０ｍｇ）が黄色の固体として得られた。

【０５３６】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（６５０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、４ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、水で希釈し、エーテルで抽出した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（６００ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５３７】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（６００ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮すると、表題化合物（６００ｍｇ）が黄色のオイルとして得られた。この物質を次のステップに、さらに精製することなく入れた。

【０５３８】

Ｖ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（４００ｍｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２５０ｍｇ）およびNEt_3（０．８ｍＬ）を順次加えた。生じた懸濁液を還流に加熱し、３時間撹拌した。生じた混合物を減圧下に濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ勾配混合物で溶離して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（２００ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５３９】

次の化合物を、実施例３０に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０５４０】

化合物１０４：ステップＩを２－ヒドロキシニコチン酸（１．３ｇ）、ＮａＯＨ（１．２ｇ）および塩化２－クロロベンジル（３．０ｇ）を使用して行うと、１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．９５ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．６０ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．５ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．９５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１．０ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．７０ｇ）が黄色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．７０ｇ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、３ｍＬ）を使用して行い、混合物を３時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．６ｇ）、ＴＦＡ（３ｍＬ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．７ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．７ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（３７０ｍｇ）およびNEt_3（１．１ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を９０℃に２時間加熱すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（２－クロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１０４、３００ｍｇ）が、白色の固体として得られた。

【０５４１】

化合物１０６：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（１．０ｇ）、ＮａＯＨ（０．９ｇ）および臭化３－トリフルオロメチルベンジル（２．２３ｇ）を使用して行うと、２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．４０ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．３ｇ）、トリエチルアミン（０．５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．６０ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．５５ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．５５ｇ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、３ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロ

メチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５ｇ）、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）およびジクロロメタン（２ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で１時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２３４ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．５ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を９０℃に２時間加熱すると、（２Ｓ）－５－（エタンイミドイルアミノ）－２－［（｛２－オキソ－１－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１０６，０．０６０ｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４２】

化合物１０７：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（１．０ｇ）、ＮａＯＨ（０．９ｇ）および臭化２－トリフルオロメチルベンジル（２．２３ｇ）を使用して行うと、２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．４０ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．３ｇ）、トリエチルアミン（０．５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．６０ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６ｇ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、３ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５６ｇ）、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）およびジクロロメタン（２ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で１時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）が得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２３４ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．５ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を９０℃に２時間加熱すると、（２Ｓ）－５－（エタンイミドイルアミノ）－２－［（｛２－オキソ－１－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１０７、０．１７０ｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４３】

化合物１０９：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（１．０ｇ）、ＮａＯＨ（０．９ｇ）および臭化３－ブロモベンジル（２．２３ｇ）を使用して行うと、１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．７ｇ）

が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５６ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４ｇ）、トリエチルアミン（１．０ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．８ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６ｇ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２　Ｍ、３ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５５ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５５ｇ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）およびジクロロメタン（２ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で１時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）が得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２３０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．６ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を９０℃に２時間加熱すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１０９、０．１２ｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４４】

化合物１１０：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（１．０ｇ）、ＮａＯＨ（０．９ｇ）および臭化４－ブロモベンジル（２．３ｇ）を使用して行うと、２－オキソ－１－（４－ブロモベンジル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、２－オキソ－１－（４－ブロモベンジル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．６０ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４３ｇ）、トリエチルアミン（１．６ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．８５ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６２ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．６０ｇ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５５ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．５５ｇ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）およびジクロロメタン（２ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で２時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５６ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．５６ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２６０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．６ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を９０℃に２時間加熱すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（４－ブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１１０、０．２１ｇ）が、白色の固体として得られた。

【０５４５】

化合物１１３：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（１．０ｇ）、ＮａＯＨ（０．９ｇ）および臭化４－トリフルオロメチルベンジル（２．３３ｇ）を使用して行うと、２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１．３ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５８ｇ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４３ｇ）、トリエチルアミン（１．０ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．７５ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．４ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．４ｇ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．３６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．３５ｇ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３５ｇ）が得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３５ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１６４ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．３９ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を７０℃に３時間加熱すると、（２Ｓ）－５－（エタンイミドイルアミノ）－２－［（｛２－オキソ－１－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ、（１１３、０．１１０ｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４６】

化合物１１４：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（０．２ｇ）、Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）、ＫＯＨ（０．２４ｇ）および臭化３－ヨードベンジル（０．９０ｇ）を使用して行い、混合物を６５℃に一晩加熱すると、１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５６ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５０ｇ）、ＤＭＦ（７．０ｍＬ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３２ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．７５ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８

０ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８０ｇ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（１．５ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、５ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．８０ｇ）がオフホワイト色の泡として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．７８ｇ）、ＴＦＡ（４ｍＬ）およびジクロロメタン（４ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で２時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．７ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３ｇ）、エタノール（６ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１６０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（１．３ｍＬ）を使用して行い、反応混合物室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－５－（エタンイミドイルアミノ）－２－（｛［１－（３－ヨードベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１１４、７３ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４７】

化合物１１５：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（０．２ｇ）、Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）、ＫＯＨ（０．２４ｇ）および臭化３，５－ジブロモベンジル（１．０ｇ）を使用して行い、混合物を６５℃に一晩加熱すると、１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．８５ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５４ｇ）、ＤＭＦ（７．０ｍＬ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３２ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．７５ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８５ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８５ｇ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（１．５ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、５ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．８３ｇ）がオフホワイト色の泡として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．８２ｇ）、ＴＦＡ（４ｍＬ）およびジクロロメタン（４ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で２時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．８ｇ）が得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３５ｇ）、エタノール（７ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒ

ドロクロリド（１７０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（１．５ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３，５－ジブロモベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１１５、６５ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４８】

化合物１１６：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（０．３２ｇ）、Ｈ$_2$Ｏ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）、ＫＯＨ（０．４ｇ）および塩化３，５－ジクロロベンジル（１．０ｇ）を使用して行い、混合物を還流に１時間加熱すると、１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．４６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．４６ｇ）、ＤＭＦ（８ｍＬ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．４４ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．８２ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８０ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．８０ｇ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、メタノール（１．５ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、５ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．８０ｇ）がオフホワイト色の泡として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．７６ｇ）、ＴＦＡ（４．５ｍＬ）およびジクロロメタン（４．５ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で２時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．７ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３０ｇ）、エタノール（７ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１８０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（１．５ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３，５－ジクロロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ、（１１６、７３ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５４９】

化合物１１７：ステップＩを、２－ヒドロキシニコチン酸（０．３２ｇ）、Ｈ$_2$Ｏ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）、ＫＯＨ（０．４ｇ）および臭化３，５－ジフルオロベンジル（１．０ｇ）を使用して行い、混合物を還流に１時間加熱すると、１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５６ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩを、１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（０．５６ｇ）、ＤＭＦ（１１ｍＬ）、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．６０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１．１ｇ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジ

ル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（１．０ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（１．０ｇ）、ＴＨＦ（１２ｍＬ）、メタノール（２ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、６ｍＬ）を使用して行い、混合物を２時間撹拌すると、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（１．０ｇ）がオフホワイト色の泡として得られた。ステップＩＶを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．９５ｇ）、ＴＦＡ（６ｍＬ）およびジクロロメタン（６ｍＬ）を使用して行い、混合物を、室温で２時間撹拌した後に濃縮すると、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．８ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＶを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．４０ｇ）、エタノール（１１ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２６０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（２．２ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１１７、４１ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５５０】

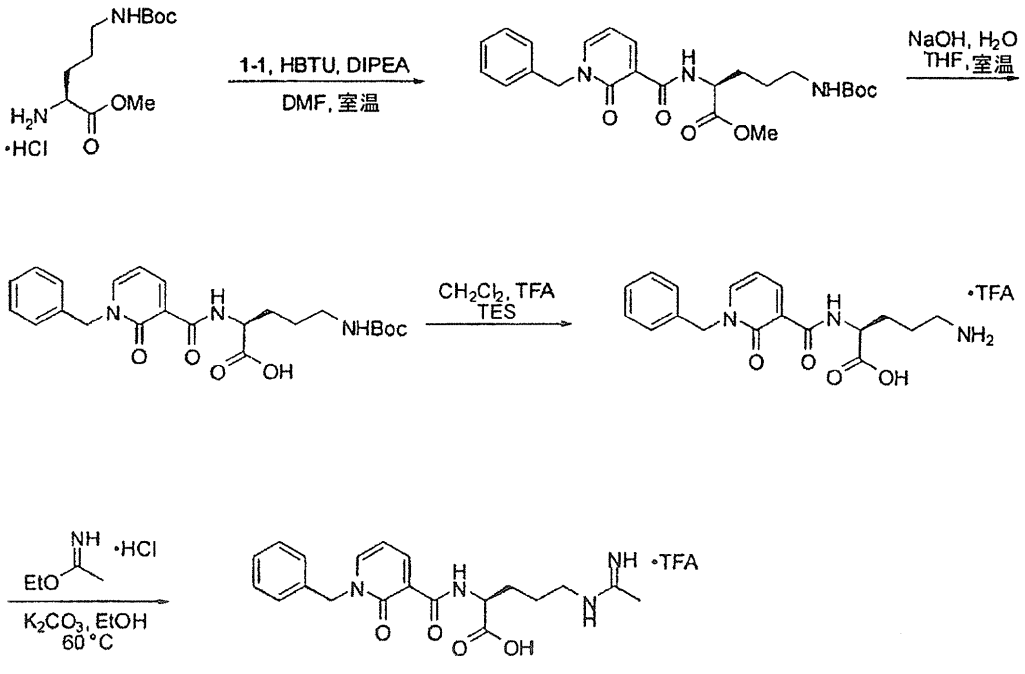
（実施例３１）

化合物１００

（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０５５１】

【化９０】



【０５５２】

Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（４８０ｍｇ）、１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（１－１、４４０ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．２５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．９６ｇ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液を、室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により精製すると、表題化合物（７１０ｍｇ）が淡黄色の固体として得られた。

【０５５３】

ＩＩ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（７００ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、３ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（５００ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５５４】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（５００ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で５分間撹拌し、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮すると、表題化合物が黄色のオイルとして得られた。この物質を次のステップに、さらに精製することなく入れた。

【０５５５】

ＩＶ．（２Ｓ）－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－｛［（１－ベンジル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（４７０ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１９０ｍｇ）およびK_2CO_3（６００ｍｇ）を順次加えた。生じた懸濁液を６０℃に加熱し、一晩撹拌した。生じた混合物をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ勾配混合物で溶離して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（７０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５５６】

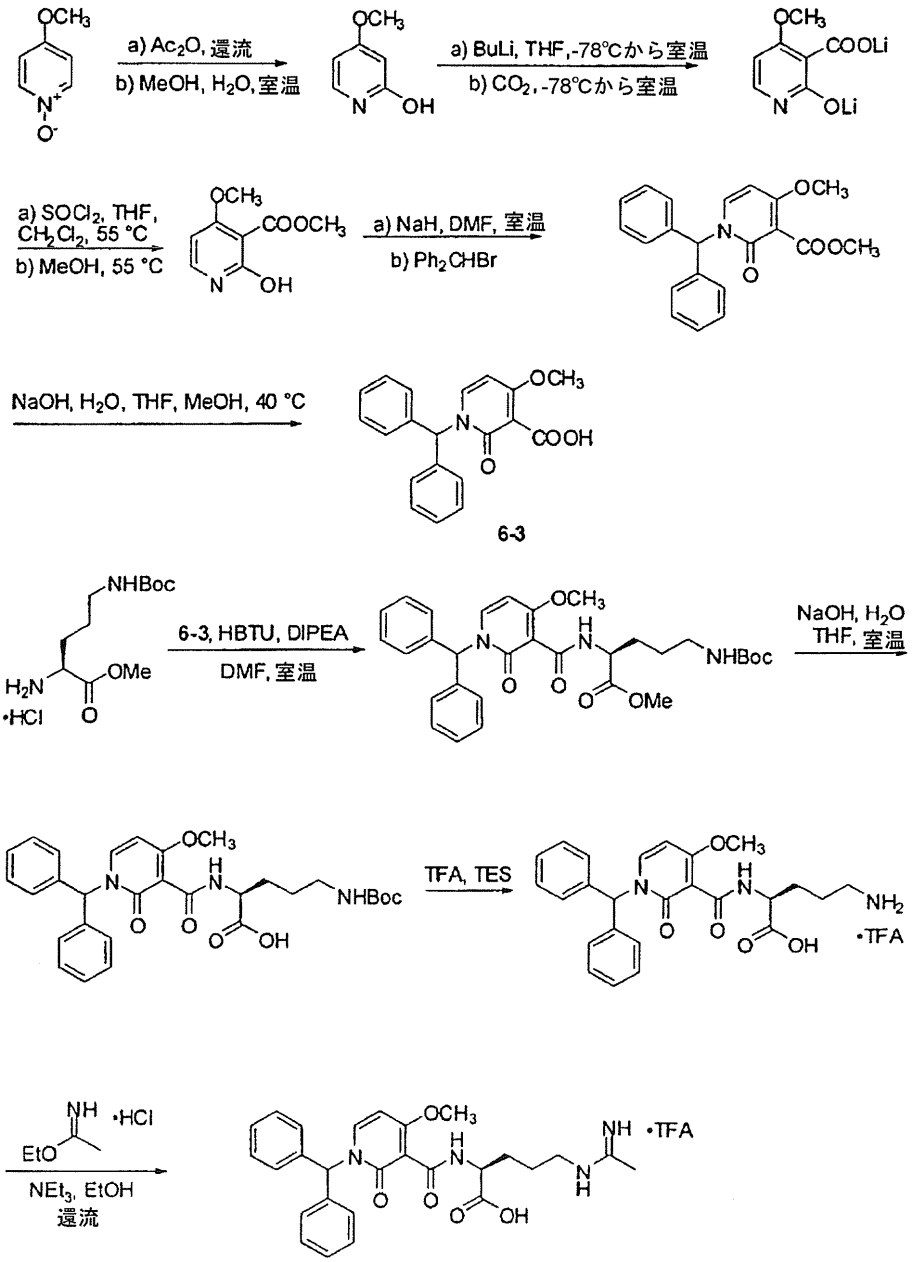
（実施例３２）

化合物１２２

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０５５７】

【化９１】



【０５５８】

Ｉ．４－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン

４－メトキシピリジン－Ｎ－オキシド（１．５０ｇ）の無水酢酸（４５ｍＬ）溶液を還流に６．５時間加熱し、次いで、冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をメタノール（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）に入れ、室温で一晩撹拌した。生じた混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、５％メタノール／ジクロロメタンから上昇させて１０％メタノール／ジクロロメタンで溶離して精製すると、４－メトキシピリジン－２－オール（７３４ｍｇ）が淡黄－緑色の固体として得られた。

【０５５９】

ＩＩ．４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸二リチウム塩

－７８℃に冷却されている４－メトキシピリジン－２（１Ｈ）－オン（６３２ｍｇ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、窒素下で、ブチルリチウム（ヘキサン中２．１Ｍ、７．５ｍＬ）を滴加した。生じた混合物を室温に加温し、５０分間撹拌し、次いで、－７８℃に冷却した。生じた混合物に、粉末化ドライアイスを加え、生じた混合物を室温に加温し、一

晩撹拌した。生じた懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄し、真空下に乾燥させると、２－ヒドロキシ－４－メトキシニコチン酸二リチウム塩（１．６１ｇ）が黄色の固体として得られた。この物質を、精製することなく使用した。

【０５６０】

ＩＩＩ．メチル４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸二リチウム塩（１．６１ｇ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）およびＴＨＦ（２５ｍＬ）中の懸濁液に、$SOCl_2$（５．５ｍＬ）を加え、生じた混合物を５５℃に１時間加熱した。生じた混合物に、無水メタノール（２０ｍＬ）を加え、加熱を一晩継続した。生じた混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮し、残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、メタノール／ジクロロメタン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（０．３２９ｇ）が得られた。

【０５６１】

ＩＶ．メチル１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート

メチル４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（０．３２９ｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に室温で、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、２３９ｍｇ）を加えた。生じた混合物を室温で２５分間撹拌し、臭化ジフェニルメチル（９６２ｍｇ）を加え、撹拌を一晩継続した。生じた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（３回）およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、５０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（４３０ｍｇ）が淡黄色の泡として得られた。

【０５６２】

Ｖ．１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸

メチル１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキシレート（４３０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．７５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を４０℃に４時間加熱し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（７６ｍｇ）が得られた。

【０５６３】

ＶＩ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（６５ｍｇ）、１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（７６ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１２２ｍｇ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、４０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチルに、最後に１０：のメタノール／ジクロロメタンで溶離して精製すると、表題化合物（９５ｍｇ）が得られた。

【０５６４】

ＶＩＩ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１

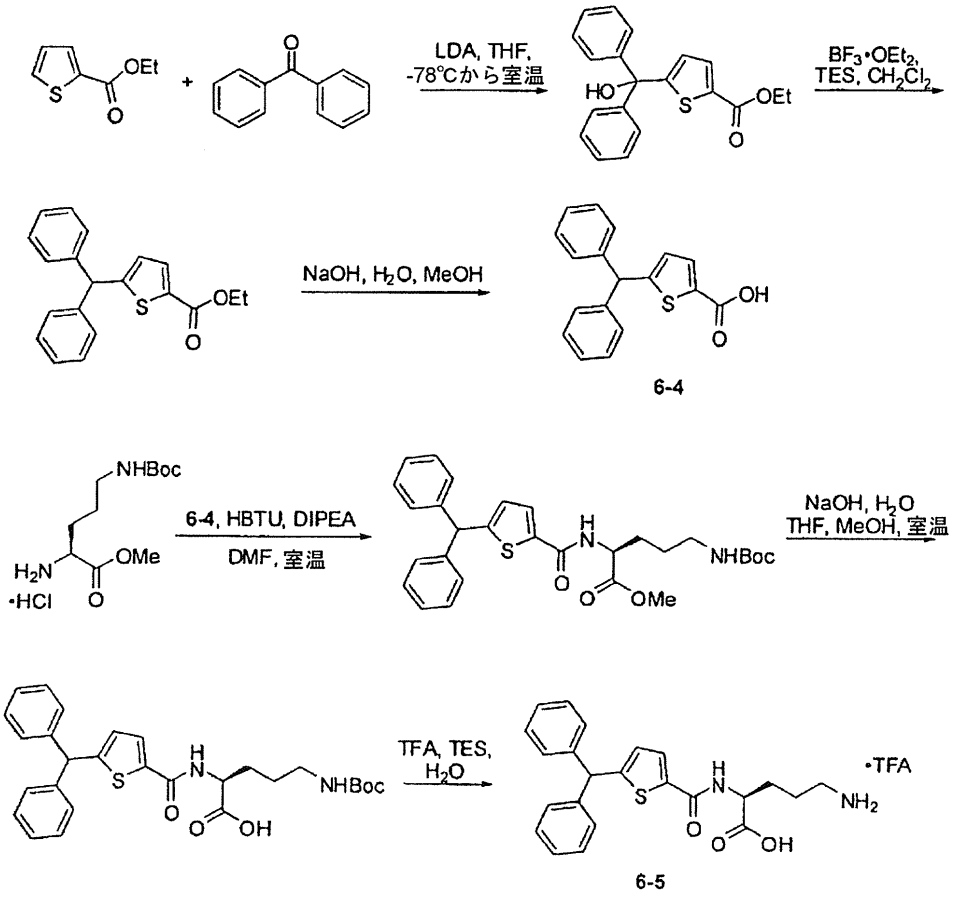
－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸
メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（９５ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．５１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で５時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（６１ｍｇ）が得られた。

【０５６５】
ＶＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（６１ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１．５時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮すると、表題化合物（０．６ｇ）が得られた。

【０５６６】
ＶＩＩＩ．（（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．６ｇ）のエタノール（２ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２７ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．０７６ｍＬ）を順次加えた。生じた懸濁液を一晩撹拌し、生じた混合物を減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリル：水：ＴＦＡ混合物（１：１：０．００１、３ｍＬ）に溶かし、生じた溶液を凍結乾燥させると、表題化合物（５４．３ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５６７】
（実施例３３）
化合物１０３
（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０５６８】

【化９２】



【０５６９】

Ｉ．エチル５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート

－７８℃に冷却されているリチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ、ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、３．０ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、無水窒素雰囲気下に、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（０．７３ｍＬ）およびベンゾフェノン（１．０ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液をカニューレにより滴加した。生じた混合物を室温に加温し、２時間撹拌した。生じた混合物をＨＣｌ（２Ｍ）でクエンチし、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（１．２０ｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０５７０】

ＩＩ．エチル５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボキシレート

エチル５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．２０ｇ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、過剰のBF_3・OEt_2およびEt_3SiHを加えた。反応をＴＬＣにより監視し、追加のBF_3・OEt_2およびEt_3SiHを必要なだけ加えた。ＴＬＣにより、出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を

エーテルおよび飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈し、有機層を水およびブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（０．９６ｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０５７１】

ＩＩＩ．５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸

エチル５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボキシレート（９６０ｍｇ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（６．０Ｍ、５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水およびエーテルで希釈した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、生じた懸濁液を濾過し、固体を真空下に乾燥させると、表題化合物（０．８８ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５７２】

ＩＶ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（１．０ｇ）、５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（０．８８ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１．７ｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（１．２ｇ）が淡黄色のオイルとして得られた。

【０５７３】

Ｖ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（１．２ｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層を、エーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１．２ｇ）が粘着性の白色の固体として得られた。

【０５７４】

ＶＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（１．２ｇ）のＴＦＡ（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を水で希釈し、凍結乾燥させると、表題化合物（１．２５ｇ）が粘着性の白色の固体として得られた。

【０５７５】

ＶＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．４５ｇ）のエタノール（２５ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（２００ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（２ｍＬ）を順次加えた。生じた懸濁液を還流で一晩撹拌し、生じた混合物を減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精

製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（２５０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５７６】

次の化合物を、実施例３３に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０５７７】

化合物１１８：ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルブチルイミデートヒドロクロリド（６０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１２ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－５－（ブタンイミドイルアミノ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１１８、１０８ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５７８】

化合物１１９：ピコリンイミド酸エチルを、２－シアノピリジン（０．５０ｇ）を無水エタノール（２０ｍＬ）中、痕跡量のＮａＢＨ$_4$の存在下に、７５℃に一晩加熱することにより、調製した。粗製混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、ピコリンイミド酸エチル（０．６２ｇ）が黄色のオイルとして得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２０ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルピコリンイミデートヒドロクロリド（５０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１３ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［イミノ（ピリジン－２－イル）メチル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（１１９、８５ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５７９】

化合物１２０：ＨＣｌガスを、ベンゾニトリル（１．０ｍＬ）の無水エタノール溶液に４５分間気泡導入した。反応混合物をさらに１０分間撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリルに入れ、渦流させて十分に混合し、次いで、懸濁液を濾過した。固体を集め、真空下に乾燥させると、エチルベンズイミデートヒドロクロリド（１．６５ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．１４ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルベンズイミデートヒドロクロリド（５０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．０８ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［イミノ（フェニル）メチル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（１２０、７３．８ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５８０】

化合物１２１：ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．１７ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルシクロプロパンカルボイミデートヒドロクロリド（３６ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－５－｛［シクロプロピル（イミノ）メチル］アミノ｝－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２１、８４．２ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５８１】

化合物１２３：ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２０ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチル３－エトキシ－３－イミノプロパノエート

ヒドロクロリド（７０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（３－エトキシ－３－オキソプロパンイミドイル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１２３、８０ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５８２】

化合物１３２：ＨＣｌガスを、イソブチロニトリル（０．９０ｇ）の無水エタノール（１０ｍＬ）溶液に、２時間分気泡導入した。反応混合物を次いで、一晩撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリルに入れ、渦流させて十分に混合し、次いで、アセトニトリルをデカンテーションした。固体を真空下に乾燥させると、エチルイソブチルイミデートヒドロクロリド（１．７１ｇ）が白色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２５ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルイソブチルイミデートヒドロクロリド（７０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１４ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（２－メチルプロパンイミドイル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１３２、８５ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５８３】

化合物１３３：ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２１ｇ）、エタノール（３ｍＬ）、エチルホルムイミデートヒドロクロリド（４０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．０８ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を室温で一晩撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－［（イミノメチル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１３３、８９ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５８４】

化合物１３６：ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（６－５、０．２１５ｇ）、メタノール（３ｍＬ）、（Ｅ）－エチルＮ－ヒドロキシアセトイミデート（２００ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．５ｍＬ）を使用して行い、反応混合物を還流で１．５時間、次いで室温で３日間撹拌すると、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［１－（ヒドロキシアミノ）エチリデン］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（１３６、１４ｍｇ）が白色の粉末として得られた。

【０５８５】

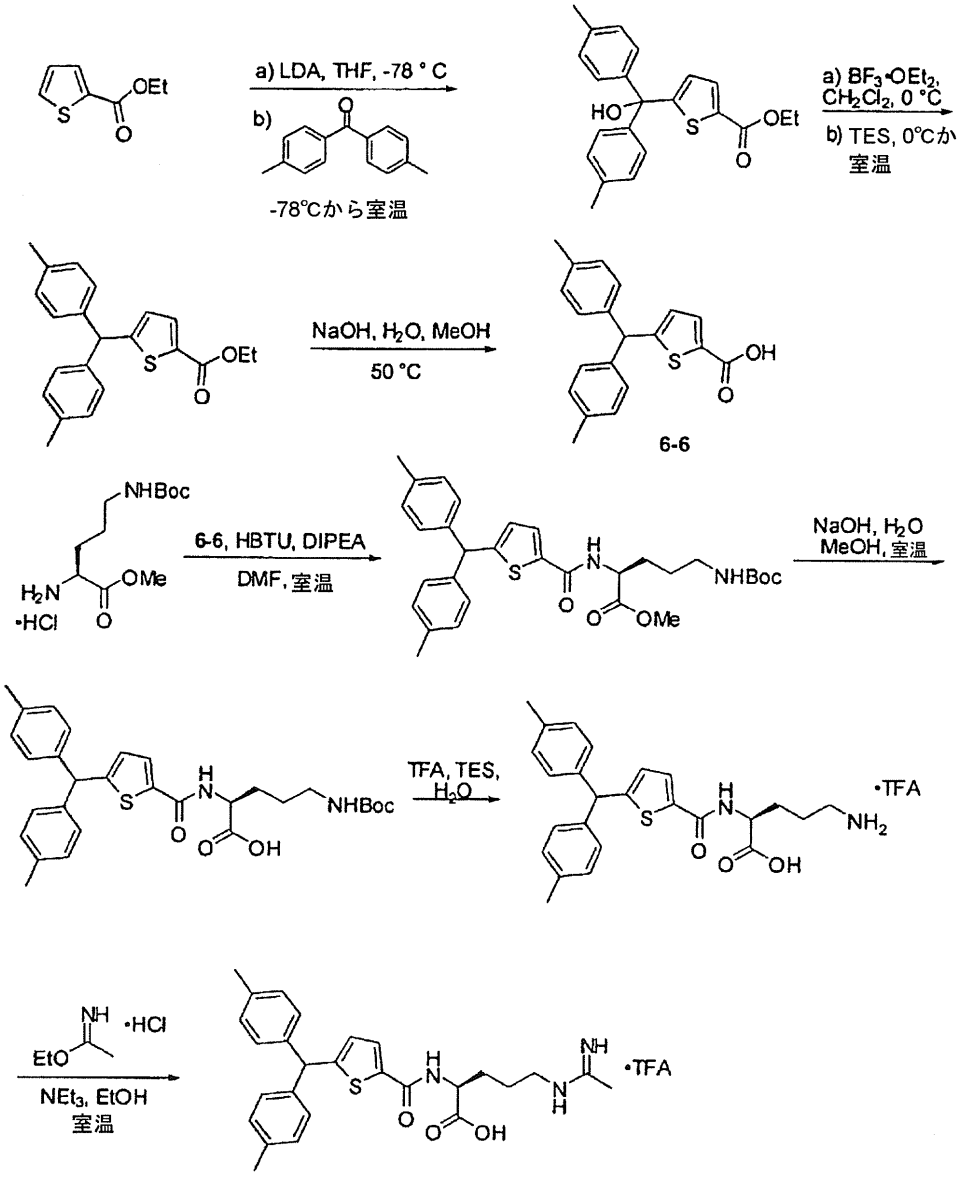
（実施例３４）

化合物１２４

（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０５８６】

【化９３】



【０５８７】

Ｉ．エチル５－｛ヒドロキシ［ビス（４－メチルフェニル）］メチル｝チオフェン－２－カルボキシレート

－７８℃に冷却されているエチルチオフェン－２－カルボキシレート（１．０ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、無水窒素雰囲気下に、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、４．１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、４－４’－ジメチルベンゾフェノン（１．２９ｇ）を加え、混合物を室温に加温し、一晩撹拌した。生じた混合物をＨＣｌ（２Ｍ）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、エチル５－（ヒドロキシジ－ｐ－トリルメチル）チオフェン－２－カルボキシレート（１．６３ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。

【０５８８】

ＩＩ．エチル５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート

℃に冷却されているジクロロメタン（１０ｍＬ）中のエチル５－｛ヒドロキシ［ビス（４－メチルフェニル）］メチル｝チオフェン－２－カルボキシレート（１．６３ｇ）に、

BF_3・OEt_2（１．８９ｇ）を加え、生じた混合物を０℃で２０分間撹拌した。トリエチルシラン（１．１ｍＬ）を加え、混合物を室温に加温し、２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（０１．４９ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。この物質を、精製することなく使用した。

【０５８９】

ＩＩＩ．５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸

エチル５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．４９ｇ）のメタノール（２５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を加えた。生じた混合物を５０℃で一晩撹拌し、次いで、水およびエーテルで希釈した。水性層をエーテルで３回抽出し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化した。生じた懸濁液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１．１９ｇ）が茶色の固体として得られた。

【０５９０】

ＩＶ．メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（１．２５ｇ）、５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．１９ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（２．０ｍＬ）およびＨＢＴＵ（２．１ｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（１．７６ｇ）が淡ピンク色の固体として得られた。

【０５９１】

Ｖ．（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．０ｇ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水で希釈し、エーテル（３回）で抽出した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（０．９０ｇ）が明茶色の固体として得られた。

【０５９２】

ＶＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．９０ｇ）のＴＦＡ（８ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（１．１ｍＬ）および水（１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を水で希釈し、凍結乾燥させると、表題化合物（１．０４ｇ）が明茶色の固体として得られた。

【０５９３】

ＶＩＩ．（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－メチルフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２０ｇ）のエタノール

（４ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（４６ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１１ｍＬ）を順次加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（４５ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０５９４】

次の化合物を、実施例３４に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０５９５】

化合物１２５：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（１．０ｇ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、４．１ｍＬ）および４－４’－ジクロロベンゾフェノン（１．５４ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．２０ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ビス（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．２０ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、ＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$（２．１ｍＬ）およびトリエチルシラン（１．３ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．０４ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．０４ｇ）、メタノール（３０ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、８ｍＬ）を使用して行うと、５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．７６ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．９３ｇ）、５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．５７ｇ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．３１ｇ）が明黄色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．０ｇ）をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８５ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８５ｇ）、ＴＦＡ（８ｍＬ）、トリエチルシラン（０．９５ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．９３ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２２ｇ）、エタノール（４ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（４７ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２５、３８ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５９６】

化合物１２６：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（０．６４ｇ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、２．

６ｍＬ）および２，２’－ジクロロベンゾフェノン（１．０ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．２８ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ビス（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．２８ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、BF_3・OEt_2（１．２ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．７６ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．１２ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．１２ｇ）、メタノール（２５ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を使用して行うと、５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（０．９５ｇ）が茶色の固体として得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．８９ｇ）、５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（０．９５ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．４ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．４９ｇ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．７７ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．０ｇ）をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８８ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８８ｇ）、ＴＦＡ（８ｍＬ）、トリエチルシラン（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．８９ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２２ｇ）、エタノール（４ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（４７ｍｇ）およびNEt_3（０．１１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（２－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２６、５５ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５９７】

化合物１３１：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（０．６５ｇ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、２．７ｍＬ）および３，３’－ジクロロベンゾフェノン（１．０ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．３５ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ビス（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．３５ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、BF_3・OEt_2（１．３ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．８ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．２０ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．２０ｇ）、メタノール（２５ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を使用して行うと、５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．１５ｇ）が茶色の固体として得られた。ステップＩ

Ｖを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（１．０７ｇ）、５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．１５ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．７ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．８１ｇ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．２１ｇ）が明黄色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．２１ｇ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（１．１５ｇ）が明黄色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（１．１５ｇ）、ＴＦＡ（１０ｍＬ）、トリエチルシラン（１．３ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（１．１７ｇ）が明黄色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２２ｇ）、エタノール（４ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（４７ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－クロロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１３１、５０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５９８】

化合物１２９：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（１．０ｇ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、４．１ｍＬ）および３，３’－ジフルオロベンゾフェノン（１．３４ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．７３ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ビス（３－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．７３ｇ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）、ＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$（１．８ｍＬ）およびトリエチルシラン（１．１ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．６０ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．６０ｇ）、メタノール（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を使用して行うと、５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．３２ｇ）が赤色がかったオイルとして得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．６２ｇ）、５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（０．６０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．０４ｇ）およびＤＭＦ（１２ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．８９ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．８９ｇ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル

）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８３ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８３ｇ）、ＴＦＡ（８ｍＬ）、トリエチルシラン（１．０ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．９９ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２２ｇ）、エタノール（４ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（５０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１２ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（３－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２９、３６ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０５９９】

化合物１２８：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（１．０ｇ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、４．１ｍＬ）および４，４’－ジフルオロベンゾフェノン（１．３４ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．１９ｇ）が明オレンジ色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ビス（４－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（２．１９ｇ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）、ＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$（２．２ｍＬ）およびトリエチルシラン（１．４ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．９９ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１．９９ｇ）、メタノール（２５ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、８ｍＬ）を使用して行うと、５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（１．７８ｇ）が明紫色の固体として得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．６２ｇ）、５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（０．６０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．０４ｇ）およびＤＭＦ（１２ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．８９ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（０．８９ｇ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８４ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８４ｇ）、ＴＦＡ（８ｍＬ）、トリエチルシラン（１．０ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．９１ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ（０．２２ｇ）、エタノール（４ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（５０ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（０．１

２ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－［（｛５－［ビス（４－フルオロフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２８、４１ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６００】

化合物１３０：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（１．０ｇ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、４．１ｍＬ）および３，３’－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾフェノン（１．９７ｇ）を使用して行うと、エチル５－（ヒドロキシ｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］｝メチル）チオフェン－２－カルボキシレート（１．９２ｇ）が黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩを、エチル５－（ヒドロキシ｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］｝メチル）チオフェン－２－カルボキシレート（１．９２ｇ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）、BF_3・OEt_2（１．５ｍＬ）およびトリエチルシラン（１．０ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－カルボキシレート（１．７８ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－カルボキシレート（１．７８ｇ）、メタノール（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、６ｍＬ）を使用して行うと、５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェンが－２－カルボン酸（１．３０ｇ）が赤色がかったオイルとして得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（１．０２ｇ）、５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－カルボン酸（１．３０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．６０ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１．７２ｇ）およびＤＭＦ（１５ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．４１ｇ）が茶色の固体として得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエート（１．０ｇ）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８８ｇ）が明黄色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタン酸（０．８８ｇ）、ＴＦＡ（８ｍＬ）、トリエチルシラン（０．９ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（１．１７ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３０ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（５９ｍｇ）およびNEt_3（０．１４ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－｛［（５－｛ビス［３－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝チオフェン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１３０、２０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６０１】

化合物１２７：ステップＩを、エチルチオフェン－２－カルボキシレート（０．８２ｇ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）、ＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘプタン／エチルベンゼン中１．８Ｍ、３．３ｍＬ）およびジ－（２－チエニル）ケトン（１．０ｇ）を使用して行うと、エチル５－［ヒドロキシ（ジチオフェン－２－イル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（

０．５８ｇ）が明茶色の固体として得られた。ステップＩＩを、エチル５－［ヒドロキシ（ジチオフェン－２－イル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（０．５８ｇ）、ジクロロメタン（１２ｍＬ）、BF_3・OEt_2（０．６３ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．４０ｍＬ）を使用して行うと、エチル５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－カルボキシレート（０．５３ｇ）が紫色のオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、エチル５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－カルボキシレート（０．５３ｇ）、メタノール（２０ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、５ｍＬ）を使用して行うと、５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（０．２６ｇ）が茶色の固体として得られた。ステップＩＶを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（０．２９ｇ）、５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（０．２６ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．４４ｍＬ）、ＨＢＴＵ（０．４９ｇ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．３４ｇ）が明オレンジ色のオイルとして得られた。ステップＶを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（０．３４ｇ）をＭｅＯＨ（１２ｍＬ）、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、３ｍＬ）中で使用して行うと、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．３０ｇ）が茶色の固体として得られた。ステップＶＩを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（０．３０ｇ）、ＴＦＡ（４ｍＬ）、トリエチルシラン（０．４ｍＬ）および水（１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３１ｇ）が暗茶色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（０．３１ｇ）、エタノール（５ｍＬ）、アセトイミデートヒドロクロリド（７４ｍｇ）およびNEt_3（０．１８ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジチオフェン－２－イルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１２７、４７ｍｇ）が茶色の固体として得られた。

【０６０２】

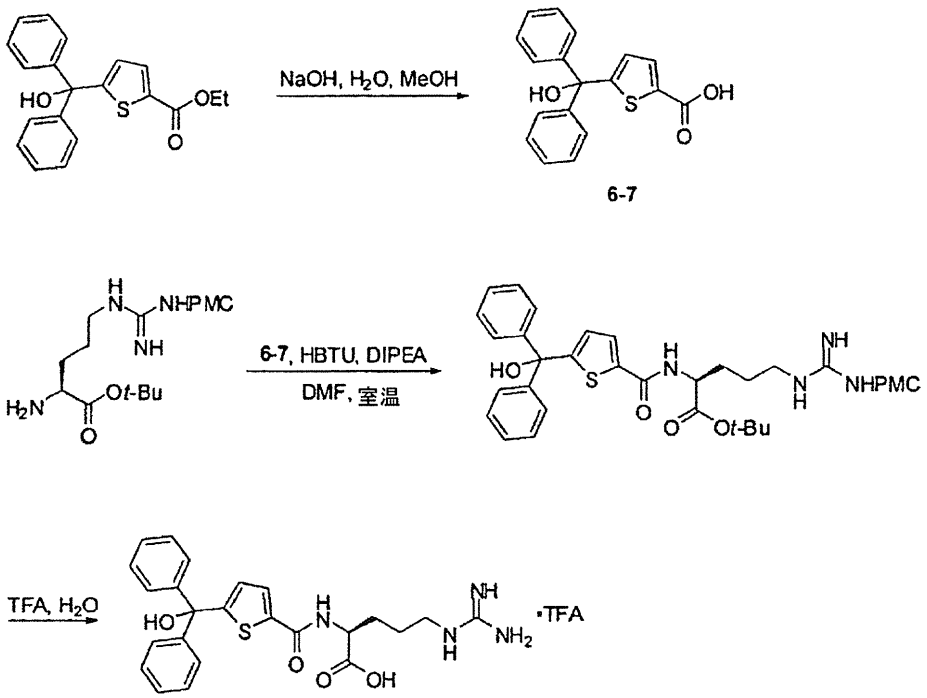
（実施例３５）

化合物９８

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０６０３】

【化９４】



【０６０４】

Ｉ．５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸

エチル５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ）のメタノール（２ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水およびエーテルで希釈し、混合物をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（０．０８ｇ）が得られた。

【０６０５】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１５４ｍｇ）、５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－カルボン酸（８０ｍｇ）、ＨＢＴＵ（１１８ｍｇ）およびＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ）の無水ＤＭＦ溶液を室温で一晩撹拌し、次いで、水およびＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶離して精製すると、表題化合物（１１０ｍｇ）が得られた。

【０６０６】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－［（｛５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－［（｛５－［ヒドロキシ（ジフェニル）メチル］チオフェン－２－イル｝カルボニル）アミノ］－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（１１０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、水（０．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰ

ＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（２０ｍｇ）が黄色の粉末として得られた。

【０６０７】

次の化合物を実施例３５に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０６０８】

化合物９７：ステップＩＩを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエート（２０２ｍｇ）、５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（６－４、１００ｍｇ）、ＨＢＴＵ（１９３ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．１８ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ペンタノエートが透明なオイルとして得られた。ステップＩＩＩを、ステップＩＩからの物質、ＴＦＡ（２ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を使用して行い、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）もまた、反応混合物に加えた。逆相ＨＰＬＣにより精製すると、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１４５ｍｇ）がオフホワイト色の粉末として得られた。

【０６０９】

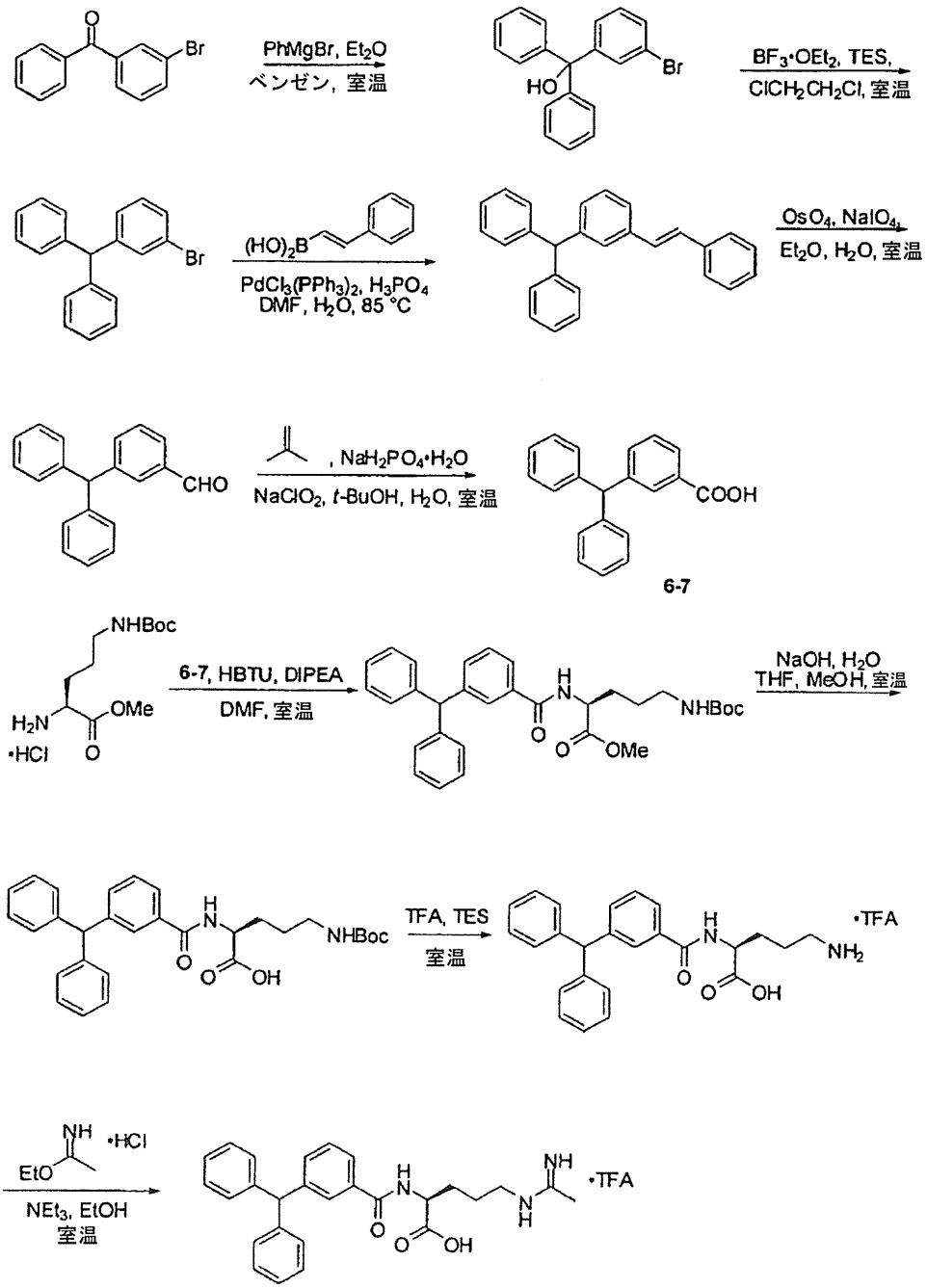
（実施例３６）

化合物１１２

（２Ｓ）－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０６１０】

【化９５】



【０６１１】

Ｉ．（３－ブロモフェニル）（ジフェニル）メタノール

３－ブロモベンゾフェノン（０．８０ｇ）の無水ベンゼン（１２ｍＬ）溶液に室温で、臭化フェニルマグネシウム（エーテル中３．０Ｍ、１．６ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、ＨＣｌ（２Ｎ）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、５％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（０．９２ｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６１２】

ＩＩ．１－ブロモ－３－（ジフェニルメチル）ベンゼン

（３－ブロモフェニル）（ジフェニル）メタノール（０．９２ｇ）のジクロロエタン（１５ｍＬ）溶液に、Et_3SiH（０．５２ｍＬ）および$BF_3 \cdot OEt_2$（１．０３ｍ

Ｌ）を順次加えた。反応を室温で１５分間撹拌し、反応混合物をエーテルおよび水で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（０．８２ｇ）が得られた。

【０６１３】

ＩＩＩ．１－（ジフェニルメチル）－３－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンゼン

１－ブロモ－３－（ジフェニルメチル）ベンゼン（０．８２ｇ）、（Ｅ）－スチリルボロン酸（４１３ｍｇ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（７１ｍｇ）およびH_3PO_4（１．６８ｇ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）および水（３ｍＬ）中の溶液を窒素雰囲気下に、８５℃で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（５９４ｍｇ）が得られた。

【０６１４】

ＩＶ．３－（ジフェニルメチル）ベンズアルデヒド

１－（ジフェニルメチル）－３－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンゼン（１９１ｍｇ）のエーテル（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の溶液に、OsO_4（０．１６Ｍ、０．１７ｍＬ）および$NaIO_4$（３１６ｍｇ）を加えた。生じた混合物を室温で３日間撹拌し、次いで、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、５％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１０７ｍｇ）が得られた。

【０６１５】

Ｖ．３－（ジフェニルメチル）安息香酸

イソブチレンガスを、３－（ジフェニルメチル）ベンズアルデヒド（１０７ｍｇ）のｔ－ブタノール（８ｍＬ）溶液に１０秒間気泡導入し、$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$（４９０ｍｇ）および$NaClO_2$（４４０ｍｇ）の水（２ｍＬ）溶液を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、反応混合物を水で希釈した。混合物をヘキサン／エーテル混合物で抽出し、有機層をＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、３回）で洗浄した。水性層を合わせ、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１１８ｍｇ）が淡緑色の固体として得られた。

【０６１６】

ＶＩ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（１１４ｍｇ）、３－（ジフェニルメチル）安息香酸（６－７、１１８ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２６ｍＬ）およびＨＢＴＵ（２１８ｍｇ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、３０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて７０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１５２ｍｇ）が白色の泡として得られた。

【０６１７】

ＶＩＩ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（１５２ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．８８ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水

で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１３０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６１８】

ＶＩＩＩ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（１３０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮すると、表題化合物が得られた。この物質を、精製することなく使用した。

【０６１９】

ＩＸ．（２Ｓ）－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［３－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（先行する反応からの粗製物質）のエタノール（２ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（６４ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．１８ｍＬ）を順次加えた。生じた混合物を一晩撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（８８．７ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６２０】

次の化合物を、実施例３６に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０６２１】

化合物１０８：ステップＩを、４－ブロモベンゾフェノン（４．００ｇ）を無水ベンゼン（２５ｍＬ）および臭化フェニルマグネシウム（エーテル３．０Ｍ、８．２ｍＬ）中で使用して行うと、（４－ブロモフェニル）（ジフェニル）メタノール（３．６９ｇ）が透明なオイルとして得られた。ステップＩＩを、（４－ブロモフェニル）（ジフェニル）メタノール（１．９４ｇ）をジクロロエタン（３０ｍＬ）およびEt_3SiH（１．１ｍＬ）および$BF_3 \cdot OEt_2$（２．２ｍＬ）中で使用して行うと、１－ブロモ－４－（ジフェニルメチル）ベンゼンが白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、１－ブロモ－４－（ジフェニルメチル）ベンゼン（１．２５ｇ）、（Ｅ）－スチリルボロン酸（０．６３ｇ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１１０ｍｇ）、H_3PO_4（２．５５ｇ）、ＤＭＦ（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を使用して行うと、１－（ジフェニルメチル）－４－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンゼン（１．０１ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。ステップＩＶを、１－（ジフェニルメチル）－４－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］ベンゼン（１．０１ｇ）、エーテル（２５ｍＬ）、水（８ｍＬ）、OsO_4（０．１６Ｍ、０．５６ｍＬ）および$NaIO_4$（１．３７ｇ）を使用して行うと、４－（ジフェニルメチル）ベンズアルデヒド（０．８０ｇ）が明茶色のオイルとして得られた。ステップＶを、４－（ジフェニルメチル）ベンズアルデヒド（０．８０ｇ）、ブタノール（１８ｍＬ）、$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$（３．６６ｇ）、$NaClO_2$（３．３２ｇ）および水（８ｍＬ）を使用して行うと、４－（ジフェニルメチル）安息香酸（０．５２ｇ）が黄緑色の固体として得られた。ステップＶＩを、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（２２１ｍｇ）、４－（ジフェニルメチル）安息香酸（２２５ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．４９ｍＬ）、ＨＢＴＵ（４１４ｍｇ）およびＤＭＦ（４ｍＬ）を使用して行うと、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（３１６ｍｇ）が淡黄色の固体として得られた。ステップＶＩＩを、メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキ

シカルボニル）アミノ］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（３１６ｍｇ）、ＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、１．８ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（２８９ｍｇ）が白色の泡として得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（２８９ｍｇ）、ＴＦＡ（３ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．３ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（３５４ｍｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＸを、（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（３５４ｍｇ）、エタノール（６ｍＬ）、エチルアセトイミデートアセトイミデートヒドロクロリド（１４１ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．４０ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（１０８、１９４ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６２２】

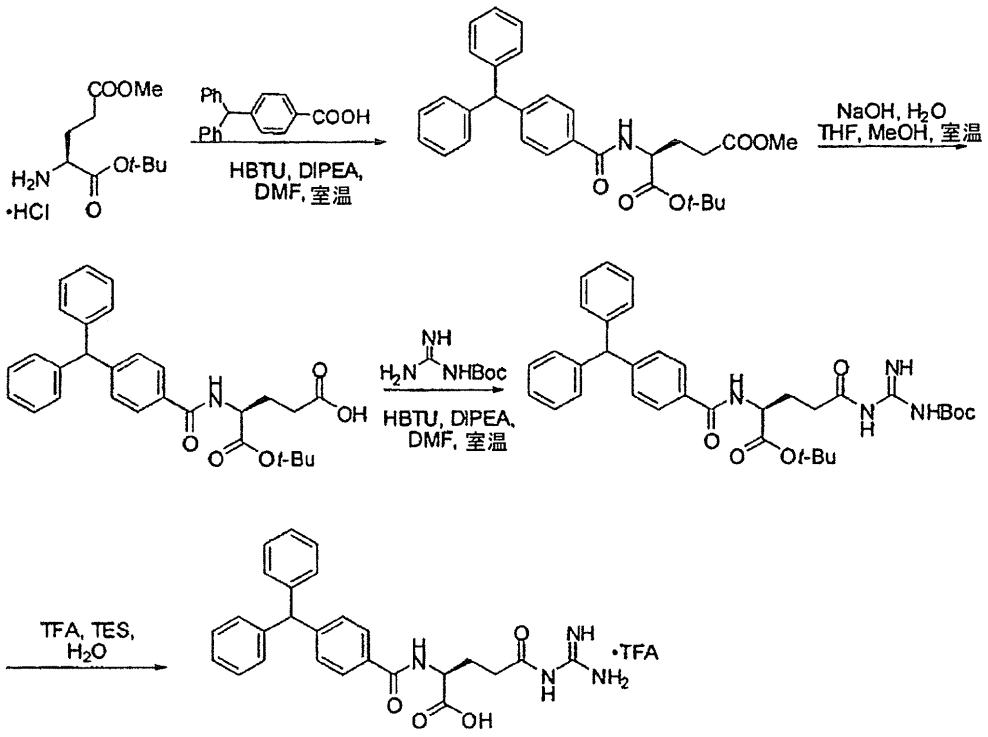
（実施例３７）

化合物１１１

（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸・ＴＦＡの合成

【０６２３】

【化９６】



【０６２４】

Ｉ．１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート

１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－アミノペンタンジオエートヒドロクロリド（１０７ｍｇ）、４－（ジフェニルメチル）安息香酸（ステップＩＶから、化合物１０８、１２２ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２６ｍＬ）およびＨＢＴＵ（２２３ｍｇ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで

希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、２５％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて３３％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１８２ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６２５】

ＩＩ．（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸

１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート（１８２ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．３７ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（１５５ｍｇ）が得られた。

【０６２６】

ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート

（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸（１５５ｍｇ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（５７ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍＬ）およびＨＢＴＵ（１７９ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、４０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（１４０ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６２７】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］－２－（｛［４－（ジフェニルメチル）フェニル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート（１４０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３．５時間撹拌し、反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで希釈し、水で２回洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、残渣をアセトニトリル／水に入れ、凍結乾燥させると、表題化合物（１９４ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６２８】

次の化合物を、実施例３６に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。

【０６２９】

化合物９９：ステップＩを、１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－アミノペンタンジオエートヒドロクロリド（１４７ｍｇ）、５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（６－４、１７０ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３ｍＬ）、ＨＢＴＵ（２６４ｍｇ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）を使用して行うと、１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート（２２０ｍｇ）が得られた。ステップＩＩを、１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート（２２０ｍｇ）をメタノール（５ｍＬ）およびＮａＯＨ水溶液（６．０Ｍ、１ｍＬ）中で使用して行った。粗製物質を、自動シリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、５％Ｍｅ

ＯＨ／酢酸エチルで溶離して精製すると、（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸（１００ｍｇ）が得られた。ステップＩＩＩを、（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸（１００ｍｇ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジン（６６ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１ｍＬ）、ＨＢＴＵ（１５０ｍｇ）およびＤＭＦ（３ｍＬ）を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート（１２０ｍｇ）が得られた。ステップＩＶを、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバムイミドアミド］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタノエート（１２０ｍｇ）、ＴＦＡ（２ｍＬ）、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬを使用して行うと、（２Ｓ）－５－カルバムイミドアミド－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸・ＴＦＡ（９９、７５ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６３０】

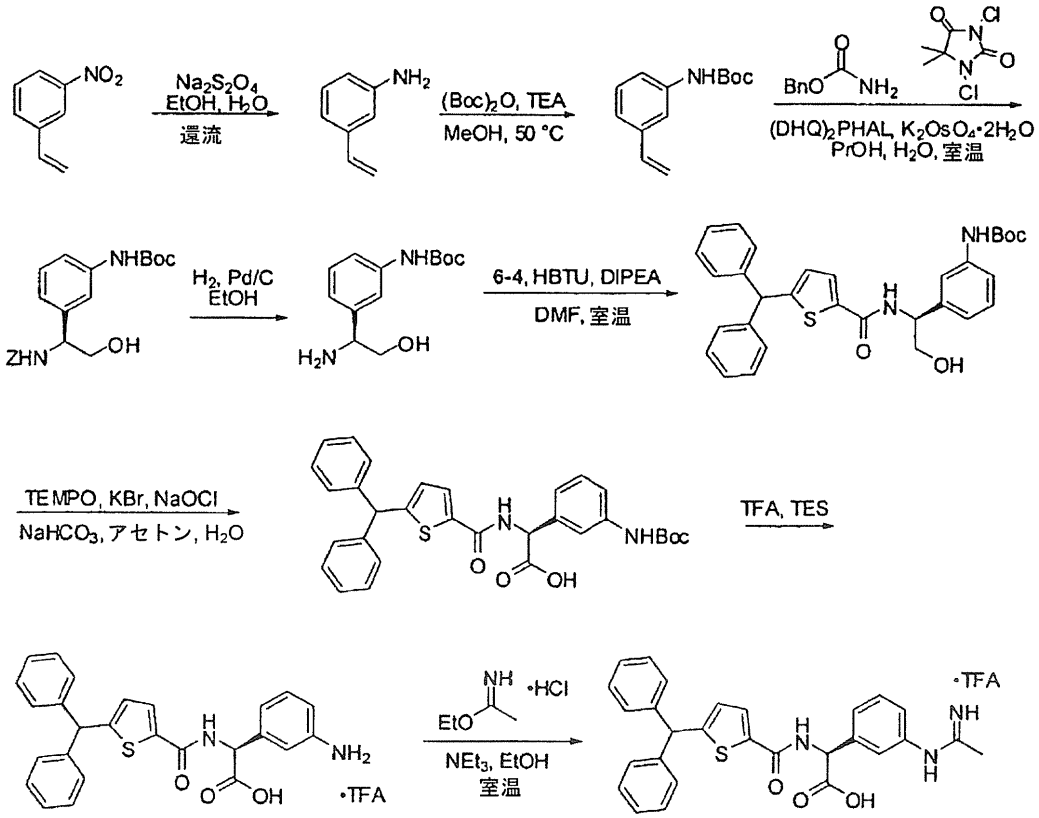
（実施例３８）

化合物１３４

（２Ｓ）－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）［３－（エタンイミドイルアミノ）フェニル］エタン酸・ＴＦＡの合成

【０６３１】

【化９７】



【０６３２】

Ｉ．３－ビニルアニリン

還流に加熱された１－ニトロ－３－ビニルベンゼン（２．５２ｇ）のエタノール（８０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）中の溶液に、$Na_2S_2O_4$（１１．８ｇ）を少量ずつ加え

た。生じた混合物を還流に１．５時間加熱し、追加の$Na_2S_2O_4$（５．８ｇ）を１回のポーションで加えた。ＴＬＣが出発物質が残っていないことを示すまで、加熱を続けた。生じた混合物を水で希釈し、エーテルで２回抽出した。水性層をK_2CO_3で塩基性にし、エーテルで抽出した。エーテル層を合わせ、水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮すると、表題化合物（２９３ｍｇ）が得られた。

【０６３３】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（３－エテニルフェニル）カルバメート

３－ビニルアニリン（２９３ｍｇ）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８０５ｍｇ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．８ｍＬ）を加えた。生じた混合物を５０℃に一晩加熱した。追加ポーションの二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ）を加え、生じた混合物を第２晩に加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（４８５ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６３４】

ＩＩＩ．ベンジル［（１Ｓ）－１－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル］カルバメート

カルバミン酸ベンジル（１．０３ｇ）のｎ－プロパノール（２０ｍＬ）懸濁液に、ＮａＯＨ（２６３ｍｇ）の水（２０ｍＬ）溶液を、続いて、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（６５６ｍｇ）を加えた。生じた混合物を５分間撹拌すると、均一な溶液が得られた。この混合物に、$(DHQ)_2PHAL$（９０ｍｇ）のｎ－プロパノール（５ｍＬ）溶液およびｎ－プロパノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－エテニルフェニル）カルバメート（４８５ｍｇ）を、続いて、$K_2OSO_4 \cdot 2H_2O$（３４ｍｇ）を順次加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を、水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、１０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて５０％酢酸エチル／ヘキサンで、最後に１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（３９９ｍｇ）が白色の泡として得られた。

【０６３５】

ＩＶ．ｔｅｒｔ－ブチル｛３－［（１Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート

ベンジル［（１Ｓ）－１－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル］カルバメート（３９９ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、炭素に担持されているパラジウム（１０％Ｐｄ、８０ｍｇ）を加えた。雰囲気を、気泡からの水素に代え、生じた混合物を１時間撹拌した。生じた混合物をセライト（登録商標）で濾過し、濾液を減圧下に濃縮すると、表題化合物（２３４ｍｇ）が得られた。

【０６３６】

Ｖ．ｔｅｒｔ－ブチル｛３－［（１Ｓ）－１－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート

５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（６－４、２２３ｍｇ）、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル｛３－［（１Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（２３４ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．５０ｍＬ）およびＨＢＴＵ（４９４ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、３０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて７５％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（３９３ｍｇ）が得られた。

【０６３７】
ＶＩ．（２Ｓ）－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸
ｔｅｒｔ－ブチル｛３－［（１Ｓ）－１－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（２０２ｍｇ）のアセトン（８ｍＬ）溶液に、飽和$NaHCO_3$水溶液（４ｍＬ）を加えた。生じた懸濁液に、臭化カリウム（８ｍｇ）を加え、混合物を０℃に冷却した。冷たい混合物に、ＴＥＭＰＯ（７８ｍｇ）を、続いて、Ｃｌｏｒｏｘ漂白剤（０．７ｍＬ）を加えた。生じた混合物を０℃で１．５時間撹拌し、次いで、アセトン（４ｍＬ）、ＴＥＭＰＯ（４１ｍｇ）およびＣｌｏｒｏｘ漂白剤（０．４ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温に加温し、４時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで２回抽出した。水性層をＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（８７ｍｇ）が淡黄色の泡として得られた。
【０６３８】
ＶＩＩ．２Ｓ）－（３－アミノフェニル）（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸（８７ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１．５時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をエーテルに懸濁させ、濃縮すると、表題化合物が得られた。この物質を、精製することなく使用した。
【０６３９】
ＶＩＩＩ．（２Ｓ）－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）［３－（エタンイミドイルアミノ）フェニル］エタン酸・ＴＦＡ
（２Ｓ）－（３－アミノフェニル）（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸・ＴＦＡ（先行する反応からの粗製物質）のエタノール（２ｍＬ）溶液に、室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（４０ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．１１ｍＬ）を順次加えた。生じた混合物を室温で３日間撹拌し、次いで、５５℃に一晩加熱した。追加のエチルアセトイミデートヒドロクロリド（６０ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．１５ｍＬ）を加え、加熱を一晩継続した。混合物を次いで、減圧下に濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを凍結乾燥させると、表題化合物（８ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６４０】
次の化合物を、実施例３８に記載されている一般的な手順を変更することにより合成した。
【０６４１】
化合物１３５：ステップＩＩを、４－ビニルアニリン（２５０ｍｇ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５９６ｍｇ）、メタノール（１０ｍＬ）およびトリエチルアミン（０．８８ｍＬ）を使用して行うと、カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４－エテニルフェニル）（４１９ｍｇ）が白色の固体として得られた。ステップＩＩＩを、ｎ－プロパノール（５ｍＬ）中のカルバミン酸ベンジル（２６７ｍｇ）、ＮａＯＨ（７０ｍｇ）の水（４．２ｍＬ）溶液、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１６８ｍｇ）、ｎ－プロパノール（５ｍＬ）中の$(DHQ)_2PHAL$（２２ｍｇ）、ｎ－プロパノール（５ｍＬ）中のカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４－エテニルフェニル）（１２５ｍｇ）およびK_2OSO_4（１０ｍｇ）を使用して行うと、ベンジル［（１Ｓ）－１－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル］カルバメート（５６ｍｇ）が白色の泡として得られた。ステップＩＶを、ベンジル［（１Ｓ）－１－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル］カル

バメート（５６ｍｇ）、エタノール（３ｍＬ）および炭素に担持されているパラジウム（１０％Ｐｄ、１１ｍｇ）を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（４０ｍｇ）が得られた。ステップＶを、５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－カルボン酸（６－４、４０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（３４ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．００７ｍＬ）、ＨＢＴＵ（６９ｍｇ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）を使用して行うと、ｔｅｒｔ－ブチル｛４－［（１Ｓ）－１－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（５０ｍｇ）が白色の固体として得られた。ステップＶＩを、ｔｅｒｔ－ブチル｛４－［（１Ｓ）－１－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－２－ヒドロキシエチル］フェニル｝カルバメート（５０ｍｇ）、アセトン（２ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１ｍＬ）、臭化カリウム（４ｍｇ）、ＴＥＭＰＯ（１８ｍｇ）およびＣｌｏｒｏｘ漂白剤（０．１５ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸（３０ｍｇ）がオレンジ色のオイルとして得られた。ステップＶＩＩを、（２Ｓ）－｛４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］フェニル｝（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸（３０ｍｇ）、ＴＦＡ（１ｍＬ）およびトリエチルシラン（０．１ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－（４－アミノフェニル）（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸・ＴＦＡが得られた。この物質を、精製することなく使用した。ステップＶＩＩＩを、（２Ｓ）－（４－アミノフェニル）（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）エタン酸・ＴＦＡ（先行する反応からの粗製物質）、エタノール（２ｍＬ）、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（１４ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．０４ｍＬ）を使用して行うと、（２Ｓ）－（｛［５－（ジフェニルメチル）チオフェン－２－イル］カルボニル｝アミノ）［４－（エタンイミドイルアミノ）フェニル］エタン酸（１３５　１．６ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６４２】

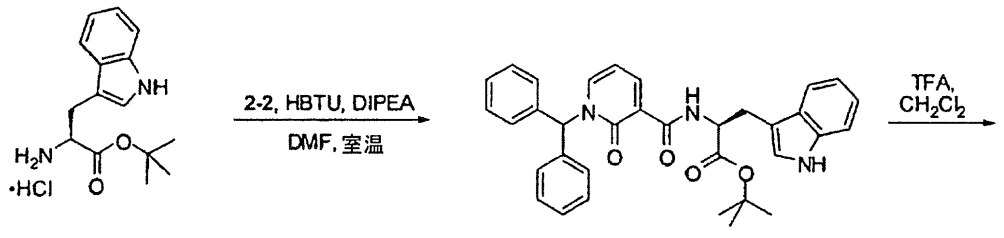
（実施例３９）

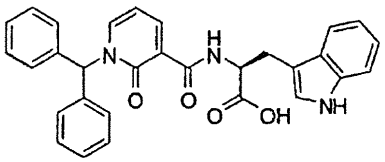
化合物１０５

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸の合成

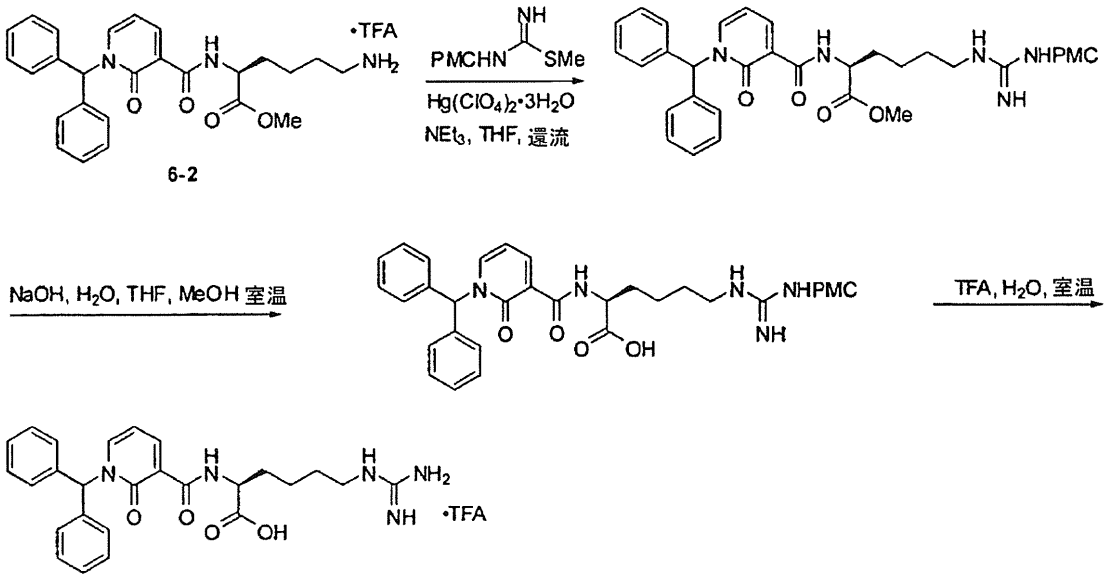
【０６４３】

【化９８】





【０６４４】
Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（０．３９ｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２－２、０．４０ｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．３ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．７１ｇ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液を室温で３日間撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ＨＣｌ水溶液（０．５Ｍ）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／ヘキサン勾配で溶離して精製すると、表題化合物（０．７２ｇ）がオフホワイト色の泡として得られた。
【０６４５】
ＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－３－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（０．１ｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）中の溶液を室温で３時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（３０ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６４６】
（実施例４０）
化合物８７
（２Ｓ）－６－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡの合成
【０６４７】
【化９９】



【０６４８】
Ｉ．メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジ

ヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（２Ｓ）－６－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサノエート・ＴＦＡ（３５０ｍｇ）、ＰＭＣ－Ｓ－メチルイソチオ尿素（３１１ｍｇ）、過塩素酸水銀三水和物（３７２ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．３５ｍＬ）のＴＨＦ（７ｍＬ）溶液を３時間還流させた。追加のＰＭＣ－Ｓ－メチルイソチオ尿素（２１０ｍｇ）を加え、混合物を一晩還流させた。生じた混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに入れ、濾過した。濾液を水、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、６０％酢酸エチル／ヘキサンで、次いで、１００％酢酸エチルで、最後に１０％メタノール／ジクロロメタンで溶離して精製すると、表題化合物（９４ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６４９】

ＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸

メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（９４ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、０．３７ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（８０ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

【０６５０】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－６－カルバムイミドアミド－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸（８０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、水（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を、室温で３．２５時間撹拌し、反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２０ｍＬ）で希釈し、生じた懸濁液を遠心分離し、上澄みをデカンテーションした。固体をアセトニトリルおよび水に入れ、凍結乾燥させた。生じた白色の固体を、逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（３０．９ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６５１】

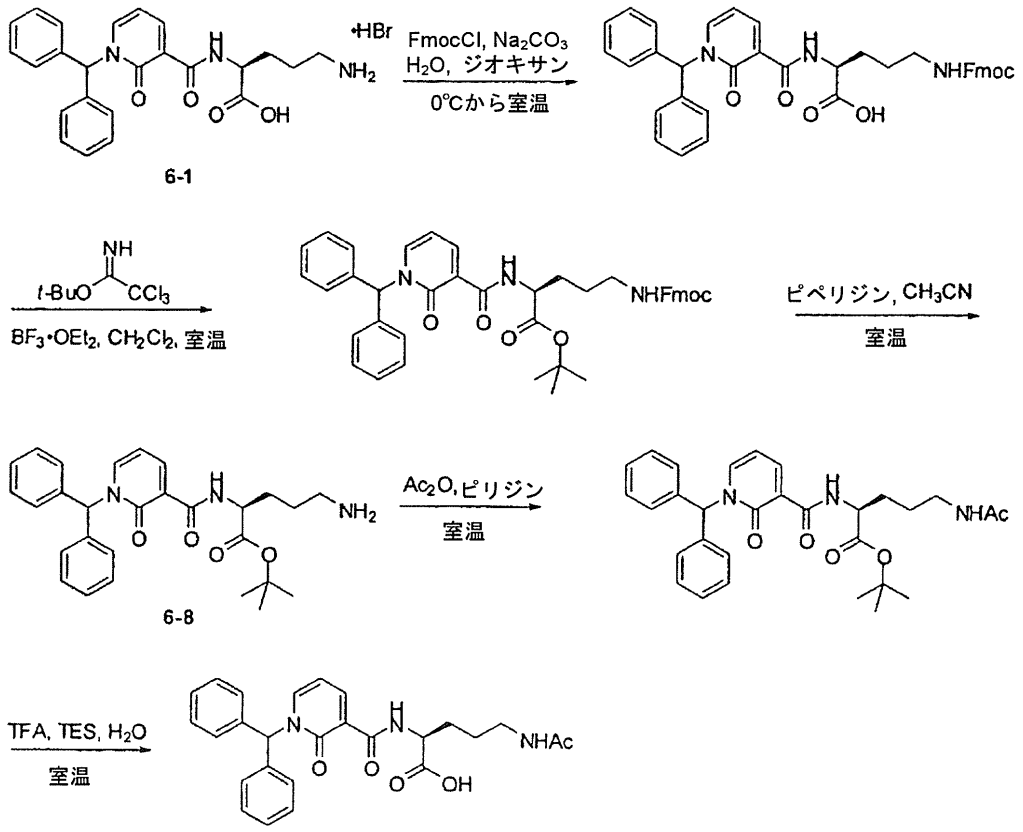
（実施例４１）

化合物９１

（２Ｓ）－５－（アセチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸の合成

【０６５２】

【化１００】



【０６５３】

Ｉ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸

０℃に冷却されている（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（６－１、２．１２ｇ）およびNa_2CO_3（２．１８ｇ）の水（２０ｍＬ）中の混合物に、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルクロロホルメート（１．２１ｇ）のジオキサン（４０ｍＬ）溶液を徐々に加えた。生じた混合物を、室温に加温し、４時間撹拌した。生じた混合物を水およびエーテルで希釈し、水性層をＨＣｌ（２Ｎ）で酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水で２回、およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（２．２５ｇ）が淡オレンジ色の固体として得られた。

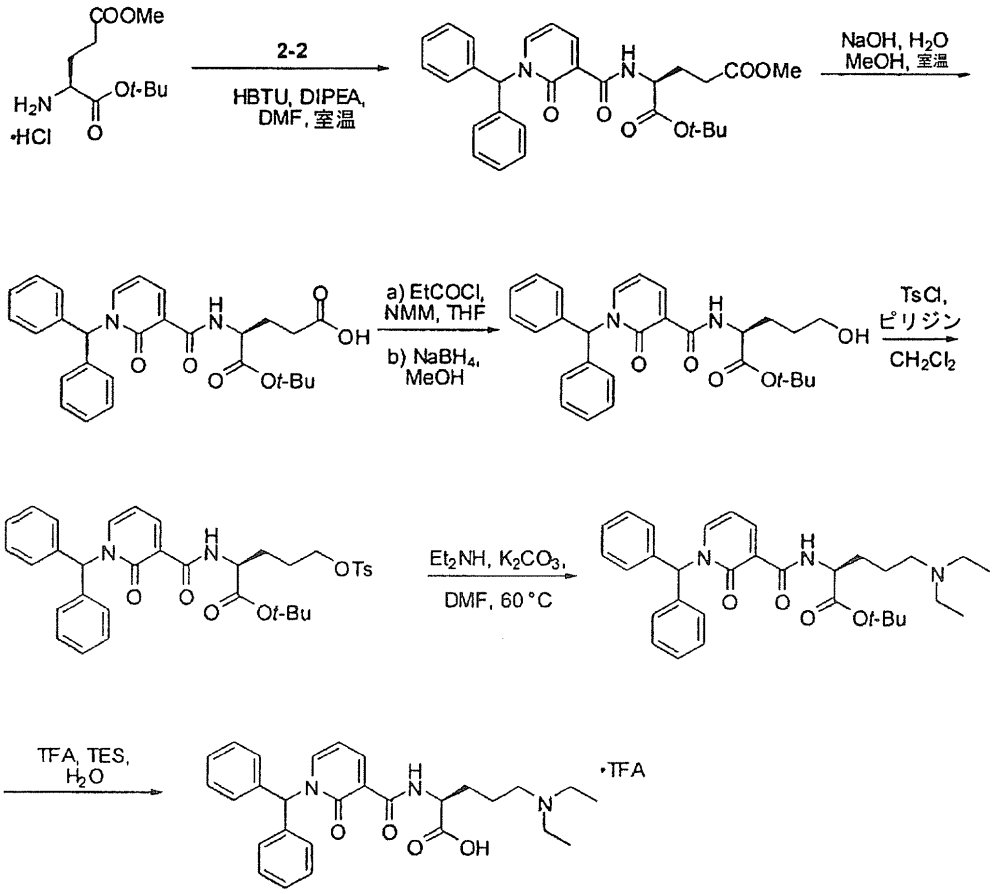
【０６５４】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート

（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタン酸（２．２５ｇ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリクロロアセトイミデート（０．９４ｍＬ）およびBF_3・OEt_2（０．１２ｍＬ）を順次加えた。生じた混合物を室温で３日間撹拌し、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を自動シリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、６０％酢酸エチル／ヘキサンで、次いで、１００％酢酸エチルで、最後に１０％メタノール／ジクロロメタンで溶離して精製すると、表題化合物（１．

０８ｇ）が得られた。
【０６５５】
ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝ペンタノエート（１５０ｍｇ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、ピペリジン（０．４ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１時間撹拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタンに入れ、濃縮すると、表題化合物が得られた。この物質を、精製せずにそのまま使用した。
【０６５６】
ＩＶ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（アセチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（ステップＩＩＩからの粗製物質）のピリジン（２ｍＬ）溶液に、無水酢酸（０．０３１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、酢酸エチルを希釈し、水、５％$CuSO_4$水溶液（３回）、水（３回）およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（９１ｍｇ）が得られた。
【０６５７】
Ｖ．（２Ｓ）－５－（アセチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（アセチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（９１ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を水およびエーテルで希釈し、エーテル層をＮａＯＨ水溶液（２Ｎ）で抽出し、合わせた水性層をＨＣｌ（２Ｎ）で酸性化した。生じた懸濁液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をアセトニトリルおよび水に入れ、溶液を凍結乾燥させると、表題化合物（７１ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６５８】
（実施例４２）
化合物９５
（２Ｓ）－５－（ジエチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０６５９】

【化１０１】



【０６６０】

Ｉ．１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート

１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－アミノペンタンジオエートヒドロクロリド（４１５ｍｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２－２、５４９ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．８７ｍＬ）およびＨＢＴＵ（９３３ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、１０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて８０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（８７０ｍｇ）が無色のオイルとして得られた。

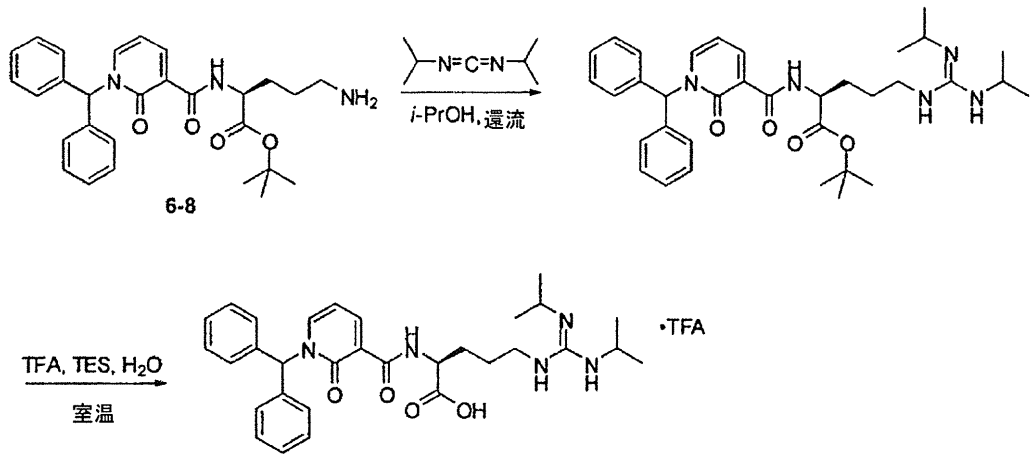
【０６６１】

ＩＩ．（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸

１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタンジオエート（３６０ｍｇ）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（６．０Ｍ、３ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、１００％酢酸エチルから上昇させて１０％メタノール／酢酸エチルで

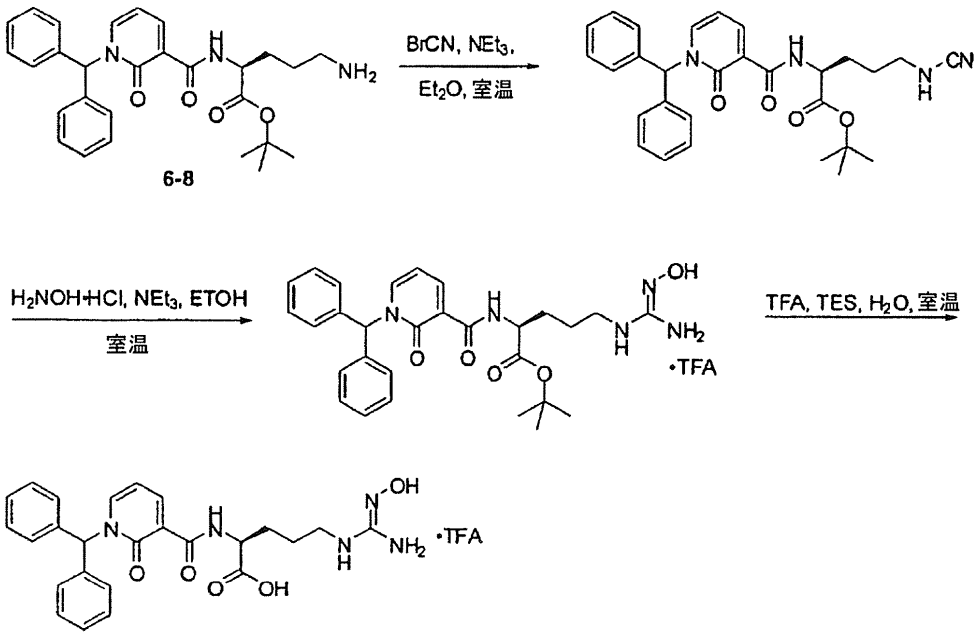
溶離して精製すると、表題化合物（２４０ｍｇ）が得られた。
【０６６２】
ＩＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－ヒドロキシペンタノエート
－１０℃に冷却されている（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－オキソペンタン酸（２４０ｍｇ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（０．０８ｍＬ）およびクロロギ酸エチル（０．０７ｍＬ）を加えた。反応を１５分間撹拌し、メタノール（１０ｍＬ）および$NaBH_4$（５７ｍｇ）を加えた。反応混合物を２０分間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（２Ｎ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、２０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１９０ｍｇ）が得られた。
【０６６３】
ＩＶ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］オキシ｝ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－ヒドロキシペンタノエート（１９０ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、塩化トシル（２２８ｍｇ）およびピリジン（０．１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、ヘキサンから上昇させて６０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（５５ｍｇ）が得られた。
【０６６４】
Ｖ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（ジエチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－｛［（４－メチルフェニル）スルホニル］オキシ｝ペンタノエート（４３ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、ジエチルアミン（０．０２ｍＬ）およびK_2CO_3（２９ｍｇ）を加えた。生じた混合物を６０℃に６時間加熱し、濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、酢酸エチルから上昇させて１５％メタノール／酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（２９ｍｇ）が得られた。
【０６６５】
ＶＩ．（２Ｓ）－５－（ジエチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（ジエチルアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（２９ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、反応混合物を濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（１５ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６６６】
（実施例４３）

化合物９３
（２Ｓ）－５－（｛ビス［（１－メチルエチル）アミノ］メチリデン｝アミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成
【０６６７】
【化１０２】



【０６６８】
Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（｛ビス［（１－メチルエチル）アミノ］メチリデン｝アミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－２－（１－ベンズヒドリル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）ペンタノエート（６－８、理論１２２ｍｇ）のイソプロパノール（５ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルカルボジイミド（０．０６０ｍＬ）を加えた。生じた混合物を還流に一晩加熱し、次いで、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（５０ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６６９】
ＩＩ．（２Ｓ）－５－（｛ビス［（１－メチルエチル）アミノ］メチリデン｝アミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（｛ビス［（１－メチルエチル）アミノ］メチリデン｝アミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（５０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、反応混合物を濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（２３ｍｇ）が白色の固体として得られた。
【０６７０】
（実施例４４）
化合物９２
（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ヒドロキシカルバムイミドアミド）ペンタン酸の合成
【０６７１】

【化１０３】



【０６７２】

Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（シアノアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

（ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（６－８、理論２１９ｍｇ）のエーテル（３ｍＬ）溶液に、臭化シアン（５４ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．０８４ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で４５分間撹拌し、ジクロロメタンを加えた。撹拌を２時間継続し、次いで、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、６０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（１１４ｍｇ）が白色の泡として得られた。

【０６７３】

ＩＩ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ヒドロキシカルバムイミドアミド）ペンタノエート・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－５－（シアノアミノ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（７０ｍｇ）のエタノール（２ｍＬ）溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（１８ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．０５０ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（５０ｍｇ）が得られた。

【０６７４】

ＩＩＩ．（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ヒドロキシカルバムイミドアミド）ペンタン酸・ＴＦＡ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（ヒドロキシカルバムイミドアミド）ペンタノエート・ＴＦＡ（５０ｍｇ）のＴＦＡ（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間

撹拌し、反応混合物は、時間であり、反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２０ｍＬ）で希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、次いで、残渣をアセトニトリルおよび水に溶かし、凍結乾燥させると、表題化合物（２９ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６７５】

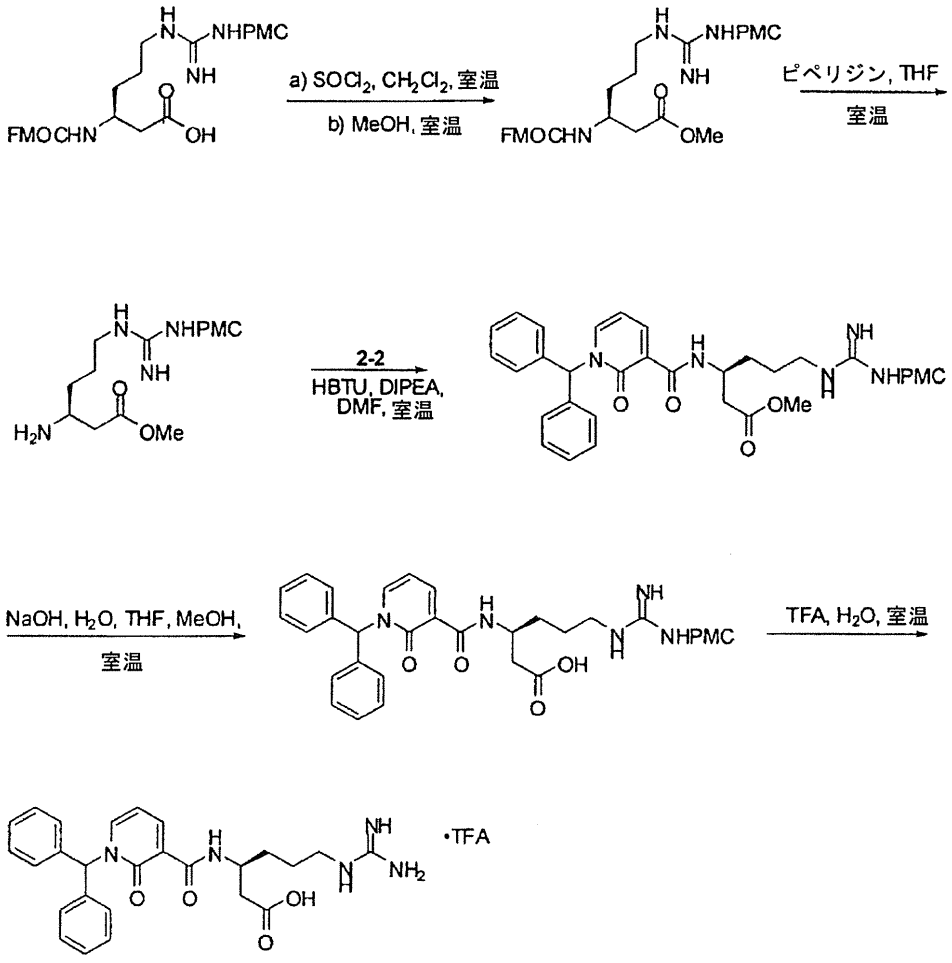
（実施例４５）

化合物８９

（３Ｓ）－６－カルバムイミドアミド－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡの合成

【０６７６】

【化１０４】



【０６７７】

Ｉ．メチル（３Ｓ）－３－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

（３Ｓ）－３－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸（５０ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に室温で、塩化チオニル（０．０３ｍＬ）を加えた。生じた混合物を２時間撹拌し、メタノール（１ｍＬ）を加えた。反応をさらに１５分間撹拌し、次いで、減圧下に濃縮した。残渣をヘキサンに入れ、濃縮すると（３回）、表題化合物（５０ｍｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。この反応を、（Ｓ）－３－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－６－（３－（２，２，５，７，８－ペン

タメチルクロマン－６－イルスルホニル）グアニジノ）ヘキサン酸（０．２３ｇ）、ジクロロメタン（３．４ｍＬ）、塩化チオニル（０．１２ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）を使用して繰り返すと、表題化合物（０．２３ｇ）がオフホワイト色の固体として得られた。

【０６７８】

ＩＩ．メチル（３Ｓ）－３－アミノ－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（３Ｓ）－３－｛［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］アミノ｝－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（０．２８ｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に室温で、ピペリジン（０．２ｍＬ）を加え、生じた混合物を２時間撹拌し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、３０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて、１００％酢酸エチルで、次いで、１０％メタノール／酢酸エチルで、最後に３０％メタノール／酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（０．１０ｇ）が白色の固体として得られた。

【０６７９】

ＩＩＩ．メチル（３Ｓ）－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート

メチル（３Ｓ）－３－アミノ－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（０．１０ｇ）、１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボン酸（２－２、７２ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．０５ｍＬ）およびＨＢＴＵ（０．１３ｇ）のＤＭＦ（１．２ｍＬ）溶液を、室温で３日間撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、３０％酢酸エチル／ヘキサンから上昇させて１００％酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物（０．１４ｇ）が白色の泡として得られた。

【０６８０】

ＩＶ．（３Ｓ）－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸

メチル（３Ｓ）－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサノエート（０．１４ｇ）のＴＨＦ（３ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．０Ｍ、１．５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、エーテルおよび水で希釈した。水性層をエーテルで洗浄し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（０．１２ｇ）が明黄色のオイルとして得られた。

【０６８１】

Ｖ．（３Ｓ）－６－カルバムイミドアミド－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）ヘキサン酸・ＴＦＡ

（３Ｓ）－３－（｛［１－（ジフェニルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリ

ジン－３－イル］カルボニル｝アミノ）－６－｛［（２，２，５，７，８－ペンタメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－クロメン－６－イル）スルホニル］カルバムイミドアミド｝ヘキサン酸（０．１２ｇ）のＴＦＡ（３ｍＬ）溶液に、水（０．３ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で４時間撹拌し、反応混合物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３０ｍＬ）で希釈し、生じた懸濁液を遠心分離し、上澄みをデカンテーションした。固体を再び、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２５ｍＬ）に入れ、生じた懸濁液を数分撹拌し、次いで、遠心分離し、上澄みをデカンテーションした。生じた固体物質をアセトニトリルおよび水に入れ、凍結乾燥させると、表題化合物（６４ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６８２】

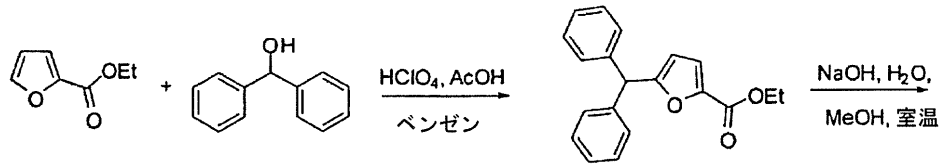
（実施例４６）

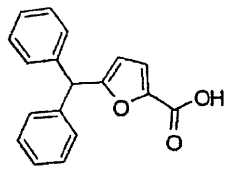
化合物１０２

（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡの合成

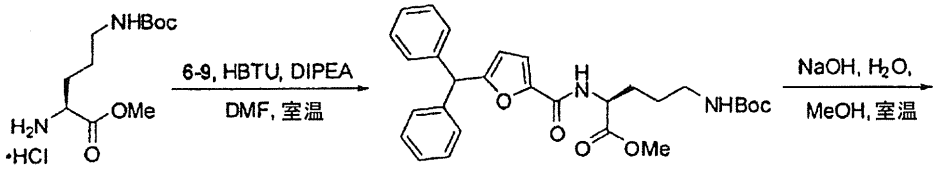
【０６８３】

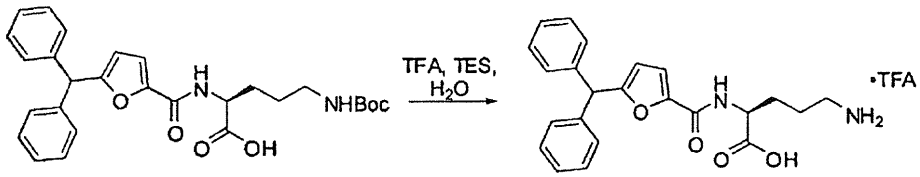
【化１０５】

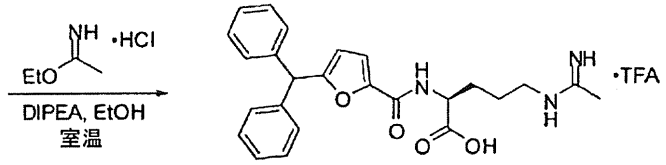




6-9







【０６８４】

Ｉ．エチル５－（ジフェニルメチル）フラン－２－カルボキシレート

エチルフラン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ）およびジフェニルメタノール（６

５７ｍｇ）のベンゼン（１０ｍＬ）溶液に、酢酸（１．８ｍＬ）および過塩素酸（０．５ｍＬを加えた。混合物を１００℃に１時間加熱し、次いで、室温に冷却し、エーテルおよび飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標））により、ヘキサンから上昇させて１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物（５５０ｍｇ）が得られた。

【０６８５】

ＩＩ．５－（ジフェニルメチル）フラン－２－カルボン酸

エチル５－（ジフェニルメチル）フラン－２－カルボキシレート（５５０ｍｇ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（６．０Ｍ、２ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で７時間撹拌し、次いで、水で希釈し、エーテルで抽出した。水性層をＨＣｌ（１Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物が黄色の固体として得られた。

【０６８６】

ＩＩＩ．メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンタノエートヒドロクロリド（３１０ｍｇ）、５－（ジフェニルメチル）フラン－２－カルボン酸（３０５ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｍＬ）およびＨＢＴＵ（６２５ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。生じた混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３回）およびブラインで洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（４５０ｍｇ）が得られた。

【０６８７】

ＩＶ．（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸

メチル（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタノエート（５５０ｍｇ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（６．０Ｍ、５ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＨＣｌ（１Ｍ）で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題化合物（５００ｍｇ）が得られた。

【０６８８】

Ｖ．（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸（５００ｍｇ）のＴＦＡ（５ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）を加えた。生じた混合物を室温で１時間撹拌し、反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をエタノールに入れ、減圧下に濃縮すると、表題化合物が得られた。この物質を、精製することなく使用した。

【０６８９】

ＶＩ．（２Ｓ）－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）－５－（エタンイミドイルアミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ

（２Ｓ）－５－アミノ－２－（｛［５－（ジフェニルメチル）フラン－２－イル］カルボニル｝アミノ）ペンタン酸・ＴＦＡ（先行反応からの粗製物質）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に室温で、エチルアセトイミデートヒドロクロリド（６２５ｍｇ）およびジイソプロピルエチルアミン（１．７ｍＬ）を順次加えた。生じた懸濁液を室温で一晩撹拌し、生じた混合物をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣにより、アセトニトリル／水／ＴＦＡ混合物で溶離して精製し、所望の生成物を含有する

フラクションを合わせ、凍結乾燥させると、表題化合物（２７０ｍｇ）が白色の固体として得られた。

【０６９０】

（実施例４７）

ヒトＣ３ａ受容体へのヒト［^{125}Ｉ］－Ｃ３ａの結合の阻害：

ヒトＣ３ａ受容体（Ｃ３ａＲ）へのヒト［^{125}Ｉ］－Ｃ３ａの結合を、組換えＣ３ａＲを安定して発現するＨＥＫ２９３細胞からの細胞膜を使用して、均一シンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）において行った。Ｃ３ａＲ細胞膜を、ＷＧＡ－ＰＶＴ　ＳＰＡビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ）に、細胞膜１０μｇに対してビーズ０．５ｍｇ／アッセイの比で４℃で一晩予備結合させた。アッセイを、９６－ウェルマイクロタイターＯｐｔｉｐｌａｔｅ（Ｐａｃｋａｒｄ）で、結合ビーズおよび０．１ｎＭの［^{125}Ｉ］－Ｃ３ａ（２２００Ｃｉ／ｍｍｏｌ、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を結合緩衝液（２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、１２５ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＫＣｌ、１ｍＭの$CaCl_2$、１ｍＭの$MgCl_2$、０．２５％のＢＳＡ、０．２％のＣＨＡＰＳ）１００μｌの全体体積中で混合することにより行った。試験化合物をＤＭＳＯ中で希釈し、アッセイにおけるその阻害ポテンシャルに関して試験した（最終濃度≦１％ＤＭＳＯ）。インキュベーションを、室温で3時間行い、続いて、ＴｏｐＣｏｕｎｔシンチレーションマイクロプレートリーダーで読み取った。１μＭの未標識Ｃ３ａ（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）をアッセイ混合物に加えることにより、非特異的結合を決定した。IC_{50}の算出を、前記の通りに、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍを伴う非線形最小二乗フィッティングプログラムを使用して行った。例示的な化合物でのIC_{50}値を、表１～６に示す。

【０６９１】

【表１－１】

表1

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
1		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 386.19 計算値 $(M+H)^+$ = 386.18	B
2		(2R)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 386.17 計算値 $(M+H)^+$ = 386.18	C
3		(2S)-2-({[1-(2-ブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 462.11 計算値 $(M-H)^-$ = 462.08	A
4		(2S)-2-({[1-(3-ブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 462.12 計算値 $(M-H)^-$ = 462.08	A

【０６９２】

【表１－２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
5		(2S)-2-({[1-(4-ブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 462.12 計算値 $(M-H)^-$ = 462.08	A
6		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(2-イソプロピルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 428.23 計算値 $(M+H)^+$ = 428.23	B
7		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(3-イソプロピルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 428.24 計算値 $(M+H)^+$ = 428.23	B
8		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(4-イソプロピルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 428.23 計算値 $(M+H)^+$ = 428.23	A

【０６９３】

【表１－３】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
9		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-{[(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 310.20 計算値 $(M+H)^+$ = 310.15	C
10		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(9H-フルオレン-9-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 460.17 計算値 $(M+H)^+$ = 460.20	B
11		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.16 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	A
12		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 488.28 計算値 $(M-H)^-$ = 488.23	A

【０６９４】

【表１－４】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
13		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(2-ナフチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 434.21 計算値 $(M-H)^-$ = 434.18	A
14		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(1-ナフチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 434.26 計算値 $(M-H)^-$ = 434.18	A
15		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[2-オキソ-1-(キノリン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 435.22 計算値 $(M-H)^-$ = 435.18	B
16		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({2-オキソ-1-[(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 496.30 計算値 $(M+H)^+$ = 496.29	C

【０６９５】

【表１－５】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
17		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(6-フルオロ-2-ナフチル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 452.21 計算値 $(M-H)^-$ = 452.17	A
18		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(3-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 464.26 計算値 $(M-H)^-$ = 464.19	B
19		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 464.23 計算値 $(M-H)^-$ = 464.19	B
20		(2S)-2-({[1-(ビフェニル-2-イルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 462.22 計算値 $(M+H)^+$ = 462.21	A

【０６９６】

【表１－６】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
21		(2S)-2-({[1-(ビフェニル-3-イルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 462.21 計算値 $(M+H)^+$ = 462.21	B
22		(2S)-2-({[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 462.24 計算値 $(M+H)^+$ = 462.21	A
23		(2S)-2-({[1-(2-ベンジルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.26 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	A
24		(2S)-2-({[1-(3-ベンジルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.26 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	B

【０６９７】

【表１－７】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
25		(2S)-2-({[1-(4-ベンジルベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.25 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	B
26		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[2-(1-ナフチル)ベンジル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 510.25 計算値 $(M-H)^-$ = 510.21	A
27		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[2-(2-ナフチル)ベンジル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 510.26 計算値 $(M-H)^-$ = 510.21	A
28		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(2'-イソプロピルビフェニル-2-イル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 504.30 計算値 $(M+H)^+$ = 504.26	A

【０６９８】

【表１－８】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
29		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(3'-イソプロピルビフェニル-2-イル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 504.28 計算値 $(M+H)^+$ = 504.26	A
30		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(4'-イソプロピルビフェニル-2-イル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 504.29 計算値 $(M+H)^+$ = 504.26	B
31		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[(4'-フルオロビフェニル-2-イル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 480.20 計算値 $(M+H)^+$ = 480.20	A
32		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(2-ナフチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 420.22 計算値 $(M-H)^-$ = 420.17	B

【０６９９】

【表１－９】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
33		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-{[(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 372.15 計算値 $(M+H)^+$ = 372.17	C
34		(2S)-2-{[(1-ビフェニル-4-イル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 448.19 計算値 $(M+H)^+$ = 448.20	C
35		(2S)-2-{[(1-ベンジル-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 400.22 計算値 $(M+H)^+$ = 400.20	B
36		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 460.23 計算値 $(M-H)^-$ = 460.20	C

【０７００】

【表１－１０】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
37		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({1-[2-(ジフェニルアミノ)-2-オキソエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 503.22 計算値 $(M-H)^-$ = 503.20	B
38		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(3-クロロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 420.13 計算値 $(M+H)^+$ = 420.14	A
39		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(3-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 404.17 計算値 $(M+H)^+$ = 404.17	A

【０７０１】

【表２－１】

表2

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
40		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 462.22 計算値 $(M+H)^+$ = 462.21	A
41		(2R)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 462.21 計算値 $(M+H)^+$ = 462.21	A
42		(2S)-2-[({1-[ビス(2-メチルフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 490.26 計算値 $(M+H)^+$ = 490.25	A
43		(2S)-2-[({1-[ビス(3-メチルフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 490.24 計算値 $(M+H)^+$ = 490.25	A

【０７０２】

【表２－２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
44		(2S)-2-[({1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 496.23 計算値 (M-H)$^-$ = 496.18	A
45		(2S)-2-[({1-[ビス(3-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 496.22 計算値 (M-H)$^-$ = 496.18	A
46		(2S)-2-[({1-[ビス(2-フルオロフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 496.22 計算値 (M-H)$^-$ = 496.18	A
47		(2S)-2-[({1-[ビス(3,5-ジメチルフェニル)メチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 516.31 計算値 (M-H)$^-$ = 516.26	A

【０７０３】

【表２－３】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
48		(2S)-2-{[(1-{ビス[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 598.2 計算値 $(M+H)^+$ = 598.2	A
49		(2S)-2-{[(1-{ビス[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 598.2 計算値 $(M+H)^+$ = 598.2	B
50		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[2-オキソ-1-(1-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 398.23 計算値 $(M-H)^-$ = 398.18	A

【０７０４】

【表３－１】

表3

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
51		(2S)-2-[(4-ベンジルベンゾイル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 369.22 計算値 $(M+H)^+$ = 369.19	B
52		(2S)-2-[(3-ベンジルベンゾイル)アミノ]-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 369.28 計算値 $(M+H)^+$ = 369.19	B
53		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 386.18 計算値 $(M+H)^+$ = 386.18	B
54		(2S)-2-{[(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 386.18 計算値 $(M+H)^+$ = 386.18	B

【０７０５】

【表３－２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
55		(2S)-2-{[(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 384.23 計算値 (M-H)$^-$ = 384.17	B
56		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 460.25 計算値 (M-H)$^-$ = 460.20	B
57		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 460.23 計算値 (M-H)$^-$ = 460.20	C
58		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({3-[(ジフェニルメチル)アミノ]-2,2-ジメチル-3-オキソプロパノイル}アミノ)ペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 452.26 計算値 (M-H)$^-$ =452.23	A

【０７０６】

【表４－１】

表4

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
60		(2S)-6-アミノ-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 358.20 計算値 $(M+H)^+$ = 358.18	C
61		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-6-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 512.23 計算値 $(M+H)^+$ = 512.19	C
62		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-6-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 588.19 計算値 $(M+H)^+$ = 588.22	B
63		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-6-カルバムイミドアミドヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 400.29 計算値 $(M+H)^+$ = 400.20	C

【０７０７】

【表４－２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
64		(2S)-5-アミノ-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-オキソペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 434.16 計算値 $(M+H)^+$ = 434.17	C
65		(2S)-4-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ブタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 448.20 計算値 $(M+H)^+$ = 448.20	B
66		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-4-{[((エトキシカルボニル)アミノ](メチルアミノ)メチレン]アミノ}ブタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 532.22 計算値 $(M-H)^-$ = 532.22	C
67		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 498.20 計算値 $(M+H)^+$ = 498.17	C

【０７０８】

【表４－３】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
68		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 572.24 計算値 $(M-H)^-$ = 572.19	C
69		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 496.13 計算値 $(M-H)^-$ = 496.15	B
70		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 412.19 計算値 $(M+H)^+$ = 412.20	C
71		(2S)-5-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 486.24 計算値 $(M-H)^-$ = 486.21	A

【０７０９】

【表４－４】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
72		(2S)-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}(3-カルバムイミドアミドフェニル)酢酸	測定値 $(M+H)^+$ = 420.21 計算値 $(M+H)^+$ = 420.17	B
73		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ニトロカルバムイミドアミド)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 431.20 計算値 $(M+H)^+$ = 431.17	C
74		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(ニトロカルバムイミドアミド)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 507.21 計算値 $(M+H)^+$ = 507.20	B
75		メチル (2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(ニトロカルバムイミドアミド)ペンタノエート	測定値 $(M+H)^+$ = 521.21 計算値 $(M+H)^+$ = 521.21	C

【０７１０】

【表４－５】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
76		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]カルバムイミドアミド}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 540.16 計算値 $(M+H)^+$ = 540.19	C
77		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]カルバムイミドアミド}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 616.20 計算値 $(M+H)^+$ = 616.22	B
78		(2S)-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}(3-{[(2,2,5,7,8-ペンタメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)スルホニル]カルバムイミドアミド}フェニル)酢酸	測定値 $(M+H)^+$ = 686.33 計算値 $(M+H)^+$ = 686.26	C
79		(2S)-2-({[1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[(2,2,5,7,8-ペンタメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)スルホニル]カルバムイミドアミド}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 742.22 計算値 $(M+H)^+$ = 742.33	B

【０７１１】

【表４－６】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
80		メチル (2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタノエート	測定値 (M+2Na-H)$^-$ = 520.29 計算値 (M+2Na-H)$^-$ = 520.19	A
81		N-[(1S)-4-カルバムイミドアミド-1-カルバモイルブチル]-1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド	測定値 (M+H)$^+$ = 461.2 計算値 (M+H)$^+$ = 461.2	C
82		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[{(エトキシカルボニル)アミノ}(イソプロピルアミノ)メチレン]アミノ}ペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 574.25 計算値 (M-H)$^-$ = 574.27	B
83		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-[(エトキシカルボニル)カルバムイミドアミド]ペンタン酸	測定値 (M-H)$^-$ = 532.14 計算値 (M-H)$^-$ = 532.22	C

【０７１２】

【表５】

表5

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
84		(2S)-2-{[(3-ベンジル-5-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ}-5-カルバムイミドアミドペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 414.34 計算値 $(M+H)^+$ = 414.21	C
85		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-3-(1*H*-イミダゾール-4-イル)プロパン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 443.18 計算値 $(M+H)^+$ = 443.17	B

【０７１３】

【表６－１】

表6

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
86		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 461.21 計算値 $(M+H)^+$ = 461.22	A
87		(2S)-6-カルバムイミドアミド-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.24 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	A
88		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-6-(エタンイミドイルアミノ)ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 475.24 計算値 $(M+H)^+$ = 475.23	B
89		(3S)-6-カルバムイミドアミド-3-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ヘキサン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.24 計算値 $(M+H)^+$ = 476.23	A

【０７１４】

【表６－２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
90		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 364.19 計算値 $(M-H)^-$ = 364.20	A
91		(2S)-5-(アセチルアミノ)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 460.18 計算値 $(M-H)^-$ = 460.19	B
92		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(ヒドロキシカルバムイミドアミド)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 478.21 計算値 $(M+H)^+$ = 478.21	A
93		(2S)-5-({ビス[(1-メチルエチル)アミノ]メチリデン}アミノ)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 546.32 計算値 $(M+H)^+$ = 546.31	B

【０７１５】

【表６－３】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
94		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-4-(エタンイミドイルアミノ)ブタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 447.20 計算値 $(M+H)^+$ = 447.20	B
95		(2S)-5-(ジエチルアミノ)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.26 計算値 $(M+H)^+$ = 476.25	A
96		(2S)-5-[(2-カルボキシエタンイミドイル)アミノ]-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 505.21 計算値 $(M+H)^+$ = 505.21	A
97		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 451.18 計算値 $(M+H)^+$ = 451.18	A

【０７１６】

【表６－４】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
98		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-[({5-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 467.17 計算値 $(M+H)^+$ = 467.17	A
99		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-オキソペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 465.16 計算値 $(M+H)^+$ = 465.16	A
100		(2S)-2-{[(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 383.18 計算値 $(M-H)^-$ = 383.17	C
101		(2S)-2-({[1-(3-クロロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 419.13 計算値 $(M+H)^+$ = 419.15	B

【０７１７】

【表６－５】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
102		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)フラン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 434.21 計算値 $(M+H)^+$ = 434.21	B
103		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 450.17 計算値 $(M+H)^+$ = 450.18	B
104		(2S)-2-({[1-(2-クロロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 419.15 計算値 $(M+H)^+$ = 419.15	C
105		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 490.17 計算値 $(M-H)^-$ = 490.18	B

【０７１８】

【表６－６】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
106		(2S)-5-(エタンイミドイルアミノ)-2-[({2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 453.2 計算値 $(M+H)^+$ = 453.17	B
107		(2S)-5-(エタンイミドイルアミノ)-2-[({2-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 453.2 計算値 $(M+H)^+$ = 453.17	C
108		(2S)-2-({[4-(ジフェニルメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 444.2 計算値 $(M+H)^+$ = 444.23	C
109		(2S)-2-({[1-(3-ブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 463.15 計算値 $(M+H)^+$ = 463.10	B

【０７１９】

【表６－７】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
110		(2S)-2-({[1-(4-ブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 463.17 計算値 $(M+H)^+$ = 463.10	B
111		(2S)-5-カルバムイミドアミド-2-({[4-(ジフェニルメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-5-オキソペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 459.21 計算値 $(M+H)^+$ = 459.20	A
112		(2S)-2-({[3-(ジフェニルメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 442.21 計算値 $(M-H)^-$ = 442.21	B
113		(2S)-5-(エタンイミドイルアミノ)-2-[({2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 451.16 計算値 $(M-H)^-$ = 451.16	C

【０７２０】

【表６－８】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
114		(2S)-5-(エタンイミドイルアミノ)-2-({[1-(3-ヨードベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 509.06 計算値 $(M-H)^-$ = 509.07	B
115		(2S)-2-({[1-(3,5-ジブロモベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 538.99 計算値 $(M-H)^-$ = 538.99	A
116		(2S)-2-({[1-(3,5-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 451.09 計算値 $(M-H)^-$ = 451.09	A
117		(2S)-2-({[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 419.15 計算値 $(M-H)^-$ = 419.15	B
118		(2S)-5-(ブタンイミドイルアミノ)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 476.21 計算値 $(M-H)^-$ = 476.20	C

【０７２１】

【表６－９】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
119		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[イミノ(ピリジン-2-イル)メチル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 513.19 計算値 $(M+H)^+$ = 513.20	C
120		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[イミノ(フェニル)メチル]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 510.2 計算値 $(M-H)^-$ = 510.19	C
121		(2S)-5-{[シクロプロピル(イミノ)メチル]アミノ}-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 476.22 計算値 $(M+H)^+$ = 476.20	C
122		(2S)-2-({[1-(ジフェニルメチル)-4-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 489.21 計算値 $(M-H)^-$ = 489.21	C

【０７２２】

【表６－１０】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
123		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-[(3-エトキシ-3-オキソプロパノイミドイル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 520.19 計算値 $(M-H)^-$ = 520.19	C
124		(2S)-2-[({5-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 478.21 計算値 $(M+H)^+$ = 478.22	C
125		(2S)-2-[({5-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 516.2 計算値 $(M-H)^-$ = 516.09	B
126		(2S)-2-[({5-[ビス(2-クロロフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 516.2 計算値 $(M-H)^-$ = 516.09	C

【０７２３】

【表６－１１】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
127		(2S)-2-({[5-(ジチオフェン-2-イルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 460.1 計算値 $(M-H)^-$ = 460.08	B
128		(2S)-2-[({5-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 486.17 計算値 $(M+H)^+$ = 486.17	B
129		(2S)-2-[({5-[ビス(3-フルオロフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 486.17 計算値 $(M+H)^+$ = 486.17	B

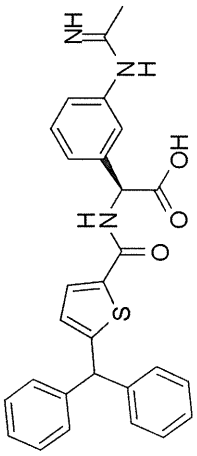
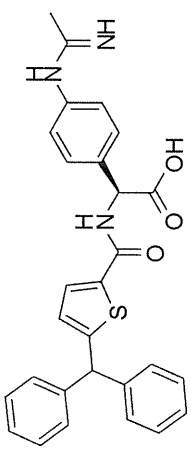
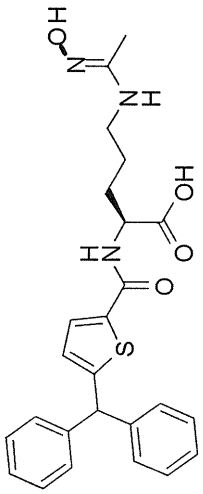
【０７２４】

【表６－１２】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
130		(2S)-2-{[(5-{ビス[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}チオフェン-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 584.15 計算値 $(M-H)^-$ = 584.14	C
131		(2S)-2-[({5-[ビス(3-クロロフェニル)メチル]チオフェン-2-イル}カルボニル)アミノ]-5-(エタンイミドイルアミノ)ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 516.10 計算値 $(M-H)^-$ = 516.09	A
132		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-[(2-メチルプロパンイミドイル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M-H)^-$ = 476.20 計算値 $(M-H)^-$ = 476.20	C
133		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-[(イミノメチル)アミノ]ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 436.19 計算値 $(M+H)^+$ = 436.17	B

【０７２５】

【表６－１３】

化合物番号	構造(中性形態)	名称(中性形態)	質量スペクトル (m/z)	結合 IC_{50} (μM)
134		(2S)-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)[3-(エタンイミドイルアミノ)フェニル]エタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 484.17 計算値 $(M+H)^+$ = 484.17	C
135		(2S)-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)[4-(エタンイミドイルアミノ)フェニル]エタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 484.17 計算値 $(M+H)^+$ = 484.17	C
136		(2S)-2-({[5-(ジフェニルメチル)チオフェン-2-イル]カルボニル}アミノ)-5-{[(1Z)-1-(ヒドロキシアミノ)エチリデン]アミノ}ペンタン酸	測定値 $(M+H)^+$ = 466.16 計算値 $(M+H)^+$ = 466.18	B

【０７２６】

表１～６において、化合物でのIC_{50}は、次の通りに表されている：Ａ＜０．０５μＭ；Ｂ＝０．０５～０．５μＭ；Ｃ＝０．５～２０μＭ。

【０７２７】
上記の実施形態は、単なる例示であることが意図されており、当業者であれば、慣用的な実験を使用するだけで、特定の化合物、物質および手順の数多くの同等物が分かるか、確かめることができるであろう。このような同等物は全て、請求の対象の範囲内であると考えられ、添付の請求項に含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/026237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 C07D213/82 C07D279/14 C07D279/22 C07D307/68
C07D333/70 C07D401/06 C07D401/12 C07D409/12 A61K31/4412
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/15490 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; LEE DENNIS [US]) 1 April 1999 (1999-04-01) examples 6,7 claim 1	1-5, 7-32,36, 43-51, 57-68
X	US 4 994 477 A (KEMPF DALE J [US] ET AL) 19 February 1991 (1991-02-19) example 48	1-5, 7-32,36, 43-51, 57-68

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 April 2008	23/04/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, Jeroen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/026237

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/091125 A1 (HAY BRUCE A [US] ET AL) 11 July 2002 (2002-07-11) page 32, 6-Amino-2[(2-benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carboline-3-carbonyl)-amino]hexanoic acid tert-butyl ester	1-5, 7-32,36, 43-51, 57-68
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002476282 retrieved from STN Database accession no. 106:19056 abstract & EP 0 184 550 A (CIBA-GEIGY) 11 June 1986 (1986-06-11)	1-5, 7-32,36, 43-51, 57-68
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002476283 retrieved from STN Database accession no. 133:252170 abstract & WO 00/55125 A (AXYS PHARMACEUTICALS) 21 September 2000 (2000-09-21)	1-5, 7-32,36, 43-51, 57-68
P,X	DENONNE ET AL: "Discovery of new C3aR ligands. Part 1: Arginine derivatives" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 17, no. 12, 10 April 2007 (2007-04-10), pages 3258-3261, XP022097764 ISSN: 0960-894X table 2	1-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/026237

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 66-68 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/026237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915490 A	01-04-1999	CA 2303883 A1	01-04-1999
		EP 1017664 A1	12-07-2000
		JP 2001517648 T	09-10-2001
US 4994477 A	19-02-1991	NONE	
US 2002091125 A1	11-07-2002	US 2004157834 A1	12-08-2004
EP 0184550 A	11-06-1986	AU 592768 B2	25-01-1990
		AU 4982185 A	22-05-1986
		DE 3585671 D1	23-04-1992
		DK 520285 A	14-05-1986
		ES 8705366 A1	16-07-1987
		ES 8802134 A1	16-06-1988
		FI 854434 A	14-05-1986
		GR 852697 A1	10-03-1986
		HU 39193 A2	28-08-1986
		NO 854516 A	14-05-1986
		PH 25083 A	19-02-1991
		PT 81463 A	01-12-1985
		US 4931591 A	05-06-1990
		US 4727060 A	23-02-1988
WO 0055125 A	21-09-2000	AT 259782 T	15-03-2004
		AT 299493 T	15-07-2005
		AU 774827 B2	08-07-2004
		AU 3746100 A	04-10-2000
		AU 769736 B2	05-02-2004
		AU 3748600 A	04-10-2000
		BG 106003 A	28-06-2002
		BG 106013 A	31-05-2002
		BR 0009042 A	26-12-2001
		BR 0009043 A	08-01-2002
		CA 2368122 A1	21-09-2000
		CA 2368148 A1	21-09-2000
		CN 1362947 A	07-08-2002
		CN 1364155 A	14-08-2002
		CZ 20013217 A3	17-04-2002
		CZ 20013248 A3	17-04-2002
		DE 60008369 D1	25-03-2004
		DE 60021254 D1	18-08-2005
		DE 60021254 T2	20-04-2006
		DK 1178958 T3	21-06-2004
		EA 5369 B1	24-02-2005
		EE 200100485 A	17-02-2003
		EE 200100487 A	17-02-2003
		EP 1178958 A2	13-02-2002
		EP 1161415 A2	12-12-2001
		ES 2215626 T3	16-10-2004
		ES 2245303 T3	01-01-2006
		HK 1044755 A1	17-12-2004
		HR 20010737 A2	31-10-2002
		HR 20010738 A2	31-12-2002
		HU 0200347 A2	29-06-2002
		HU 0200503 A2	29-06-2002
		IS 6069 A	07-09-2001
		JP 2002539191 T	19-11-2002
		JP 2002539192 T	19-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/026237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055125 A		NO 20014484 A	26-10-2001
		NO 20014485 A	05-11-2001
		NZ 514234 A	27-02-2004
		PL 350453 A1	16-12-2002
		PL 350456 A1	16-12-2002
		PT 1178958 T	30-07-2004
		SK 12882001 A3	04-04-2002
		SK 12892001 A3	04-06-2002
		TR 200103337 T2	21-03-2002
		TR 200103390 T2	21-05-2002
		TR 200201874 T2	21-10-2002
		UA 76088 C2	17-07-2006
		WO 0055126 A2	21-09-2000
		ZA 200107494 A	11-09-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D 401/12		4H006
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K 31/4439		
A61K 31/197	*(2006.01)*	A61K 31/197		
A61K 31/4412	*(2006.01)*	A61K 31/4412		
C07D 213/81	*(2006.01)*	C07D 213/81		
C07D 333/40	*(2006.01)*	C07D 333/40		
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K 31/381		
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 409/12		
A61K 31/4535	*(2006.01)*	A61K 31/4535		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 9/10		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 25/00		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/28		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P 19/10		
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P 13/12		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P 29/00	101	
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P 17/00		
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P 1/00		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P 7/02		
C07C 279/14	*(2006.01)*	A61P 31/04		
		C07C 279/14		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロナルド ジェイ. ビエディガー
アメリカ合衆国 ７７０４２ テキサス州 ヒューストン市 オリンピア・ドライブ １０８１４
(72)発明者 フオング ブイ
アメリカ合衆国 ７７５８１ テキサス州 ピアランド市 エヴァーグリーン・ドライブ ２３１１
(72)発明者 ケヴィン エム. ヘンリー
アメリカ合衆国 ７７５８４ テキサス州 ピアランド市 マーゲイト・ドライブ １０３５
(72)発明者 トーマス トラッシュ
アメリカ合衆国 ７７０３５ テキサス州 ヒューストン市 カペロ・ドライブ ５８１４

Fターム(参考) 4C023 HA02
4C055 AA04 AA09 BA02 BA42 CA02 CA06 CA34 CB02 CB11 DA01 DA43 DB02
4C063 AA01 BB07 BB09 CC25 CC79 CC92 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC38 GA02 GA04 GA07 GA08 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA45 ZA54 ZA66 ZA81 ZA96 ZA97 ZB11 ZB13 ZB15 ZB35 ZC06
4C206 AA01 AA02 AA03 FA51 HA31 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16

ZA36 ZA45 ZA54 ZA66 ZA81 ZA96 ZA97 ZB11 ZB13 ZB15
ZB35 ZC06
4H006 AA01 AB20 AB21 AB22 AB23 AB26 AB27