

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5197014号
(P5197014)

(45) 発行日 平成25年5月15日 (2013. 5. 15)

(24) 登録日 平成25年2月15日 (2013. 2. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/40	(2006. 01)	C O 7 D 213/40	C S P
C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 233/64	(2006. 01)	C O 7 D 233/64	1 O 5
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 409/12	(2006. 01)	C O 7 D 409/12	

請求項の数 9 (全 232 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-544984 (P2007-544984)
(86) (22) 出願日	平成17年12月9日 (2005. 12. 9)
(65) 公表番号	特表2008-523041 (P2008-523041A)
(43) 公表日	平成20年7月3日 (2008. 7. 3)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/004743
(87) 国際公開番号	W02006/061638
(87) 国際公開日	平成18年6月15日 (2006. 6. 15)
審査請求日	平成20年12月1日 (2008. 12. 1)
(31) 優先権主張番号	0427138.3
(32) 優先日	平成16年12月10日 (2004. 12. 10)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)
(31) 優先権主張番号	0516435.5
(32) 優先日	平成17年8月11日 (2005. 8. 11)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	501209427
	イステイチュート・デイ・リチエルケ・デ イ・バイオロジア・モレコラーレ・ピ・アン ジエレッティ・エツセ・エルレ・エルレ イタリア国, ローマ, チアピ 〇〇189 , ピア・ビトルリアーノ 151
(74) 代理人	100146318
	弁理士 岩瀬 吉和
(74) 代理人	100114188
	弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100119253
	弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100124855
	弁理士 坪倉 道明

前置審査

最終頁に続く

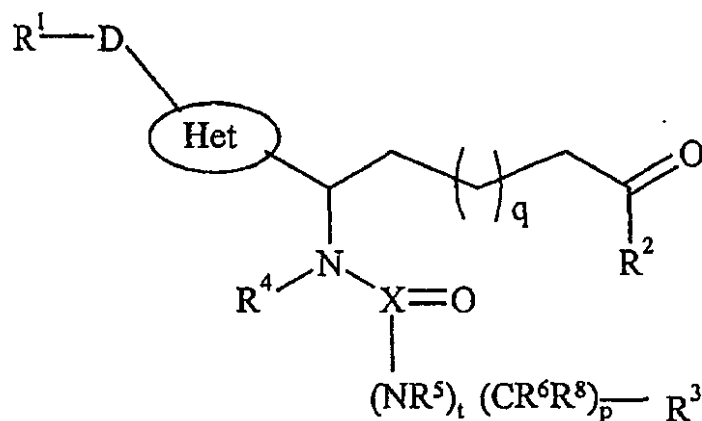
(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤としての複素環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中:]

p は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

q は、1、2、3 または 4 であり；

t は、0 または 1 であり；

D は、非存在、 $(\text{CH}_2)_b$ または $(\text{CH}=\text{CH})_c$ であり；

b は、1、2 または 3 であり；

c は、1、2 または 3 であり；

X は、C または $\text{S}=\text{O}$ であり；

H e t は、N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、もしくは N および O から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 6 員不飽和複素環であって；シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{6-10} アリールから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 $\text{N}(\text{R}^h)_2$ {式中、 R^h は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリールおよび C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルから独立して選択される}； C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環、O、N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環、もしくは O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環であり；前記環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ {式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される}； C_{1-6} アルキル $\text{N}(\text{R}^a)_2$ および $(\text{CO})_d \text{R}^k$ {式中、d は、0 または 1 であり、 R^k は、以下で定義する通りである} から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、ハロ C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ；6 から 13 員部分飽和炭化水素環； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、4、5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O または S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 7 から 15 員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり；前記環のいずれかが、 $(\text{CH}_2)_m (\text{CO})_n \text{R}^d$ から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

m は、0、1、2 または 3 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

R^4 および R^5 は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

R^6 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、N、O および S から独立して選

10

20

30

40

50

扱される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環もしくは1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環であり；前記環のそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換され；もしくは

R^6 および R^8 は共に、オキソ基を表し；

R^g は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたはジ(C_{1-6} アルキル)アミノであって；

各 R^d は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、オキソ、 $SO_2N(R^e)_2$ 、 $N(R^e)_2$ {式中、 R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシおよび C_{1-6} アルキルオキシカルボニルから独立して選択される}； C_{1-6} アルキル $N(R^e)_2$ 、 C_{6-10} アリール； C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環；N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環；N、OまたはSから独立して選択される0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5または6員スピロ環、もしくは1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環であり；前記環のいずれかが、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換でき；

R^k は、 $NHSO_2R^g$ 、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環もしくはN、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環であり；前記環のいずれかが、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個以上の基によって場合により置換される]の化合物、またはこの医薬的に許容される塩もしくは互変異性体。

【請求項2】

R^1 がN、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環、O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環、もしくはO、NおよびSから独立して選択されるヘテロ原子を含有する8~13員不飽和または部分飽和複素環であり；前記環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $N(R^a)_2$ {式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される}； C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_dR^k$ {式中、dは、0または1であり、 R^k は、請求項1で定義した通りである} から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が、アゾニアビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒド

10

20

30

40

50

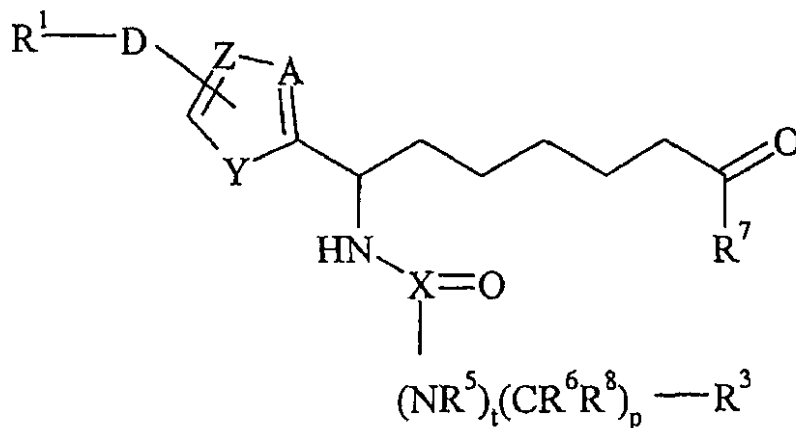
ロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンズオキサジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロペータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、チオモルホリニル、アゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、テトラヒドロキノリニル、インデニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルまたはピロロピリジニルであり；前記環のいずれかが、
 $(CH_2)_m(CO)_nR^d$ {式中、 m 、 n および R^d は、請求項1で定義した通りである} から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換される、請求項1または2に記載の化合物。

10

【請求項4】

式 I I :

【化2】



20

(II)

30

[式中：

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 X 、 p および t は、請求項1～3のいずれか一項で定義した通りであり；

D は、非存在、 CH_2 、 CH_2CH_2 または $CH=CH$ であり；

A は、 CH または N を表し；

Y は、 NR^e 、 O または S を表し；

Z は、 N または CR^f を表し；

R^7 は、 C_{1-6} アルキルを表し；

R^e は、水素または C_{1-6} アルキルを表し；

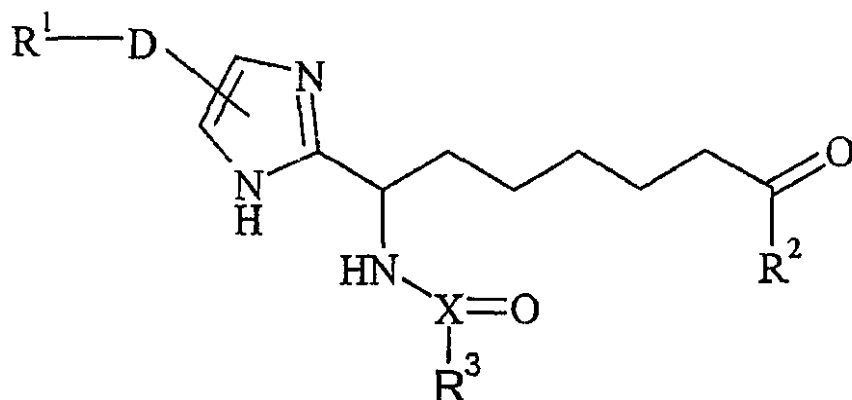
40

R^f は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルコキシから選択される最大2個の基によって場合により置換された水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリールを表す]の化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは互変異性体の、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

式 I B :

【化 3】



10

(IB)

[式中、D、R² および X は、請求項 1 で定義した通りであり；

R¹ は、O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8～13 員不飽和または部分飽和複素環であり；前記環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、C₁～6 アルキル、ハロ C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、ハロ C₁～6 アルコキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、カルボキシ、C₆～10 アリール、C₆～10 アリールオキシ、C₆～10 アリールカルボニル、N(R^a)₂ {式中、R^a は、水素、C₁～6 アルキル、C₆～10 アリール、C₁～6 アルキルカルボニルおよび C₆～10 アリールカルボニルから独立して選択される}；C₁～6 アルキル N(R^a)₂ および (CO)_d R^k {式中、d は、0 または 1 である} から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

20

R^k は、NH SO₂ R^g、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環もしくは N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環であり；前記環のいずれかが、ハロゲンおよび C₁～6 アルキルから独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換され；

30

R^g は、C₁～6 アルキル、ハロ C₁～6 アルキル、アミノ、C₁～6 アルキルアミノまたはジ(C₁～6 アルキル)アミノであり；

R³ は、アゾニアビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンズオキサジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロベータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、チオモルホリニル、アゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルまたはピロロピリジニルであり；前記環のいずれかが、(CH₂)_m (CO)_n R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

40

m は、0、1、2 または 3 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

50

R^d は、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノスルホニル、(C₁₋₆ アルキルカルボニル) アミノ、モルホリニル、ピペラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、オキソ、ハロ C₁₋₆ アルキル、フェニルまたはピロリジニル、ヒドロキシ、ピペリジンスピロ、C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ、C₁₋₆ アルキルカルボニルまたはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり；前記環のいずれかが、C₁₋₆ アルキルおよびハロ C₁₋₆ アルキルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される] の化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは互変異性体の、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

2- { (1 S) - 1 - [(カルボキシカルボニル) アミノ] - 7-オキソノニル } - 5 - (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2- ((1 S) - 1 - { [モルホリン-4-イル (オキソ) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

5- (2-ナフチル) - 2- { (1 S) - 7-オキソ-1- [(トリフルオロアセチル) アミノ] ノニル } - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2- ((1 S) - 1 - { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-3-イウムジクロライド；

20

2- ((1 S) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - [4- (1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 1 H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5- (2-メトキシキノリン-3-イル) - 2- ((1 S) - 1 - { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 1 H-イミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート) ；

2- ((1 S) - 1 - { [3- (ジメチルアンモニオ) プロパノイル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-3-イウムジクロライド；

4-メトキシ-2- [2- ((1 S) - 1 - { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] キノリニウムトリクロライド；

30

N- { (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 5-オキソヘプチル } キヌクリジン-4-カルボキサミド；

N- { (1 S) - 1 - [5- (4-メトキシキノリン-2-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル } - 1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド；

5- (ヒドロキシメチル) - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

40

4- { [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル } モルホリン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) ；

2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - [(1 E) - 3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル] - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

5- (2-カルボキシエチル) - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

5-アセチル-2- ((1 S) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール

50

ル-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イ
ウムトリフルオロアセテート;

5-シクロヘキシル-2-((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-イン
ドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-
1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)
アセチル] アミノ} -7-オキソウンデシル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-
イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)
アセチル] アミノ} -9-メチル-7-オキソデシル) -5-フェニル-1H-イミダゾ
ール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S) -1- { [(1-メチルアゼ
チジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾ
ール-3-イウム-L-タートレート;

並びにこの医薬的に許容される遊離塩基、塩、代替塩および立体異性体から選択される化
合物。

【請求項7】

請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物のタートレート塩。

【請求項8】

5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S) -1- { [(1-メチルア
ゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾ
ール-3-イウム-L-タートレート、またはこの立体異性体である、請求項1に記載の
化合物。

【請求項9】

N- { (1S) -1- [5-(2-メトキシキノリン-3-イル) -1H-イミダゾ
ール-2-イル] -7-オキソノニル} -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド、ま
たはこの医薬的に許容される塩もしくは立体異性体である、請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の阻害剤である複素環誘導体に関する。
。本発明の化合物は、癌を含む細胞増殖性疾患を処置するために有用である。さらに本発
明の化合物は、他の疾患のうちで神経変性疾患、統合失調症および脳卒中を処置するた
めに有用である。

【0002】

細胞の核内にあるDNAは、圧縮されたクロマチン構造の階層として存在する。クロマ
チン内の基本反復単位はヌクレオソームである。ヌクレオソームは、周囲にDNAが2回
巻き付けられた、細胞の核にあるタンパク質のヒストンオクタマーからなる。核へのDN
Aの秩序正しい詰め込みは、遺伝子調節の機能的態様で重要な役割を果たす。ヒストンの
共有結合修飾は、クロマチンの高次構造および機能ならびに最終的に遺伝子発現を変化さ
せるのに主な役割を有する。ヒストンの共有結合修飾、たとえばアセチル化は、酵素によ
って仲介されるプロセスにより行われる。

【0003】

核酵素ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の阻害を通じた遺伝子発現の調節は、クロ
マチン活性に影響を及ぼし得る複数の考えられる調節機構の1つである。ヒストンの核ア
セチル化の動的ホメオスタシスは、酵素ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT)
およびヒストンデアセチラーゼ (HDAC) の対抗する活性によって調節できる。転写的
に不活性のクロマチンは、低レベルのアセチル化ヒストンと共にヌクレオソームによって
特徴付けることができる。アセチル化は、ヒストンの正電荷を低下させ、これによってヌ
クレオソームの構造を拡張させて、転写因子とDNAとの相互作用を促進する。アセチル

10

20

30

40

50

基の除去は、正電荷を回復させて、ヌクレオソームの構造を凝縮する。ヒストンアセチル化は、DNA転写を活性化して、遺伝子発現を強化できる。ヒストンデアセチラーゼはプロセスを逆転させることができ、遺伝子発現を抑圧するように作用できる。たとえば Grunstein, Nature 389, 349-352 (1997); Pazin et al., Cell 89, 325-328 (1997); Wade et al., Trends Biochem. Sci. 22, 128-132 (1997); および Wolffe, Science 272, 371-372 (1996) を参照。

【 0 0 0 4 】

2004年8月26日に公開されたWO 04/072047は、インドール、ベンズイミダゾールおよびナフトイミダゾールをHDAC阻害剤として開示しており、該化合物は本発明の化合物と構造が異なる。

【 0 0 0 5 】

WO 99/64401およびWO 02/10140は、構造的に関連しているイミダゾリル誘導体をソマトスタチン受容体アゴニストおよびアンタゴニストとして開示している。

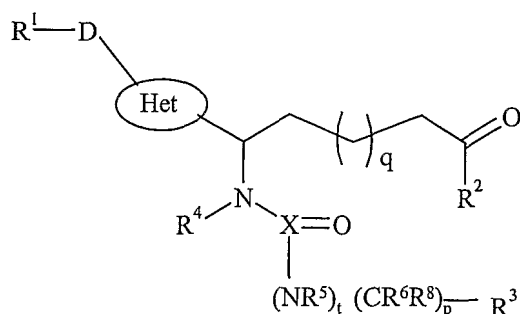
【 0 0 0 6 】

本発明の化合物は、ヒストンデアセチラーゼの阻害に有用である。本発明は、式（I）

•

【 0 0 0 7 】

【化 4】



(I)

(p は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

q は、1、2、3 または 4 であり；

t は、0 または 1 であり；

Dは、非存在、 $(CH_2)_b$ または $(CH=CH)_c$ であり；

b は、1、2 または 3 であり；

c は、1、2 または 3 であり；

X は、C または $S = 0$ であり；

H e t は、N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、もしくは N および O から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 6 員不飽和複素環であって；シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆ アルキル)アミノ、C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニルおよび C₆₋₁₀ アリールから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R¹ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルキル、ハロC₁ - 6 アルキル、N(R^h)₂ (式中、R^h は、水素、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリールおよびC₆ - 10 アリールC₁ - 6 ア

ルキルから独立して選択される) ; C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環、O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環、もしくはO、NおよびSから独立して選択されるヘテロ原子を含有する8から13員不飽和または部分飽和複素環であり ; この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $N(R^a)_2$ (式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される) ; C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、dは、0または1であり、 R^k は、以下で定義する通りである) から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換され ;

R^2 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $N(R^b)_2$ 、 $-(C=O)-N(R^c)_2$ (式中、 R^c は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択される) ; C_{1-6} アルキル $S(O)_w R^g$ (式中、 R^g は、以下で定義する通りであり、wは、0、1または2である) ; N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、もしくはNおよびOから独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する6員不飽和複素環であり ; この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{6-10} アリールから独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換され ;

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、ハロ C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ ; 6から13員部分飽和炭化水素環 ; C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する、4、5または6員飽和または部分飽和複素環 ; N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環 ; 1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環 ; もしくはN、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子を含有する7から15員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり ; この環のいずれかが、 $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換され ;

mは、0、1、2または3であり ;

nは、0、1または2であり ;

R^4 および R^5 は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され ;

R^6 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環もしくは1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環であり ; この環のそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換され ; もしくは

R^6 および R^8 は共に、オキソ基を表し ;

10

20

30

40

50

各 R^b は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $S(O)_w R^g$ (式中、 R^g は、以下で定義する通りであり、 w は、0、1 または 2 である)、 $SO_2 R^g$ (式中、 R^g は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノである)；もしくは C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルもしくは N 、 O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環である環であって、該環はアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換され；

10

各 R^d は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、オキソ、 $SO_2 N(R^e)_2$ 、 $N(R^e)_2$ (式中、 R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシおよび C_{1-6} アルキルオキシカルボニルから独立して選択され)、 C_{1-6} アルキル $N(R^e)_2$ 、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、 N 、 O または S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環； N 、 O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環； N 、 O または S から独立して選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員スピロ環、もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換でき；

20

R^k は、 $NHSO_2 R^g$ ； N 、 O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環もしくは N 、 O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換される)の化合物、もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体を提供する。

30

【0008】

ある実施形態において、

D は、非存在であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

q は、1、2、3 または 4 であり；

t は、0 または 1 であり；

X は、 C または $S=O$ であり；

$He t$ は、 N 、 O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、もしくは N および O から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 6 員不飽和複素環であって；シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{6-10} アリールから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

40

R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 O 、 N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 ヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環、もしくは O 、 N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する

50

8 から 10 員不飽和または部分飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニルおよび $N(R^a)_2$ （式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される）から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^2 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $N(R^b)_2$ 、 $-(C=O)-N(R^c)_2$ （式中、 R^c は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択される）；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、もしくは N および O から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{6-10} アリールから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、ハロ C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、4、5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O または S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 7 から 13 員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^4 および R^5 は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

R^6 および R^8 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；もしくは

R^6 および R^8 は共に、オキソ基を表し；

各 R^b は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 SO_2 R^g （式中、 R^g は、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルである）；もしくは C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルもしくは N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環である環であって、該環はアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、およびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^d は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

$_6$ アルコキシカルボニル、ニトロ、オキソ、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^e)_2$ （式中、 R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシおよび C_{1-6} アルキルオキシカルボニルから独立して選択され）；もしくは C_{6-10} アリール； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび ハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換でき；
もしくはこの医薬的に許容される塩である。

10

【0009】

前の実施形態の実施形態において、

R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、O、N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環、もしくは O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8 から 10 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニルおよび $\text{N}(\text{R}^a)_2$ （式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される）から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

20

R^2 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは $\text{N}(\text{R}^b)_2$ （式中、 R^b は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルによって場合により置換された、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される）； $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)_2$ （式中、 R^c は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択される）；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、もしくは N および O から独立して選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{6-10} アリールから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

30

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、ハロ C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ； C_{6-10} アリール； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 4、5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O または S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 7 から 10 員飽和、部分飽和または不飽和複素環；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

40

R^4 および R^5 は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

50

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のそれぞれが、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され；

R^8 は、水素であり；

R^d は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、 $SO_2N(R^e)_2$ 、 $N(R^e)_2$ （式中、 R^e は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、カルボキシおよび C_{1-6} アルキルオキシカルボニルから独立して選択される）；もしくは C_{6-10} アリール； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環であり；この環のいずれか、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびハロ C_{1-6} アルコキシから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換でき；

p、q、t、X および H e t は、上で定義した通りであり；
もしくはこの医薬的に許容される塩である。

【0010】

b は好ましくは、1 または 2 である。

【0011】

c は好ましくは、1 である。

【0012】

好ましくは、D は、非存在、 CH_2 、 CH_2CH_2 または $CH=CH$ である。

【0013】

ある実施形態において、D は非存在である。

【0014】

p は、好ましくは 0、1、2、3 または 4 である。

【0015】

p は、好ましくは 0、1 または 2 である。1 つの実施形態において、p は 0 である。

【0016】

q は、好ましくは 2、3 または 4、特に 3 または 4、最も特には 3 である。

【0017】

1 つの実施形態において、t は 0 である。

【0018】

別の実施形態において、t は 1 であり、 R^5 は、水素またはメチル、好ましくはメチルである。

【0019】

本発明の実施形態において、X は C である。

【0020】

別の実施形態において、X は $S=O$ である。

【0021】

好ましくは、H e t は、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である、場合により置換された 5 員不飽和複素環、もしくは 1、2 または 3 個の窒素原子を含有する場合により置換された 6 員

10

20

30

40

50

不飽和複素環である。

【0022】

1つの実施形態において、Hetは、N、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである、場合により置換された5員不飽和複素環である。

【0023】

さらに詳細には、Hetは、場合により置換されたイミダゾリル、オキサゾリル、トリアゾリルまたはチエニルである。さらなる詳細なHet基は、場合により置換されたフリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびピリジニルを含む。

【0024】

好ましくは、Hetは非置換であるか、または1、2または3個の基によって置換される。さらに詳細にはHetは非置換であるか、一置換される。好ましい任意の置換基は、C₁₋₄アルキルおよびC₆₋₁₀アリール、特にメチルおよびフェニルを含む。

【0025】

1つの実施形態において、Hetは非置換である。

【0026】

疑いを避けるために、R¹は、Hetのいずれかの任意の置換基と同様にいずれかの置換可能な位置に結合することができる。

【0027】

したがって特に好ましいHet基は、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、フェニルイミダゾリル、フェニルオキサゾリル、トリアゾリルおよびチエニルを含む。さらに好ましいHet基は、フリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリルおよびピリジニルを含む。

【0028】

具体的なHet基は、イミダゾール-2-イル、4-メチルイミダゾール-2-イル、4-フェニルイミダゾール-2-イル、4-フェニルオキサゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1-メチルイミダゾール-2-イルおよび2-チエニルである。さらなる具体的なHet基は、2-フリル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3-チアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-5-イルおよびピリジン-2-イルである。

【0029】

好ましくは、R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコシカルボニル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、(C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキル)アミノもしくはC₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5または6員飽和または部分飽和複素環、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環、もしくはO、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する8、9、10、11、12または13員不飽和または部分飽和複素環から選択される、場合により置換された環である。

【0030】

好ましくは、R¹は、C₆₋₁₀アリール、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環、もしくはO、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する8、9または10員不飽和または部分飽和複素環から選択される、場合により置換された環である。

【0031】

さらに詳細には、R¹は、場合により置換されたフェニル、ナフチル、チエニル、イソ

10

20

30

40

50

キサゾリル、ピリジニル、ベンゾチエニルまたはチアゾロトリアゾリルである。さらに詳細なR¹基は、場合により置換されたジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、キノリニルまたはイソキノリニルを含む。さらに詳細なR¹基は、ヒドロキシ、(ベンジル)(メチル)アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、水素、アセチル、シクロヘキシル、臭素、および場合により置換されたキノキサリニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ジベンゾ[b, d]フラニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルを含む。

【0032】

好ましくは、R¹は非置換であるか、または1、2または3個の基によって置換される。さらに詳細にはR¹は非置換、1置換または2置換である。実施形態において、R¹は1置換される。好ましい任意の置換基は、シアノ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロC₁₋₄アルコキシ、およびC₆₋₁₀アリールを含む。さらに好ましい任意の置換基は、ピラゾリル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルボキシ、ピペリジニルカルボニル、モルホリニル、ニトロ、(C₁₋₆アルキルカルボニル)アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、テトラゾリル、[(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ]カルボニル、ヒドロキシ、[ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ]C₁₋₆アルキルおよびオキソを含む；この環のいずれかは、1、2または3個のC₁₋₆アルキル基によって場合により置換される。代表的な任意の置換基の例は、シアノ、臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびフェニルを含む。代表的な任意の置換基のさらなる例は、ジメチルピラゾリル、ジメチルアミノ、カルボキシ、ピペリジニルカルボニル、モルホリニル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、アセチルアミノ、メトキシカルボニル、ピラゾリル、アミノ、アミノメチル、テトラゾリル、[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル、ヒドロキシ、ジメチルアミノメチルおよびオキソを含む。

【0033】

したがって特に好ましいR¹基は、フェニル、シアノフェニル、プロモフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビス(トリフルオロメチル)フェニル、メトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、ビフェニル、ナフチル、チエニル、フェニルイソキサゾリル、ピリジニル、(クロロ)(メチル)ベンゾチエニル、(メチル)(トリフルオロメチル)チアゾロトリアゾリルおよびベンゾチエニルを含む。さらに好ましいR¹基は、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、メトキシキノリニル、キノリニルおよびイソキノリニルである。さらに好ましいR¹基は、ヒドロキシ、キノキサリニル、メトキシナフチル、モルホリニル、ベンジル(メチル)アミノ、テトラヒドロイソキノリニル、メチルキノリニル、インドリル、(ジメチルピラゾリル)フェニル、(ジメチルアミノ)フェニル、(フルオロ)(メトキシ)フェニル、カルボキシフェニル、ジベンゾ[b, d]フラニル、(ピペリジニルカルボニル)フェニル、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、ジメトキシナフチル、モルホリニルフェニル、ニトロフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、エトキシフェニル、アセチルアミノフェニル、(メトキシカルボニル)フェニル、水素、プロモフェニル、ピラゾリルフェニル、アミノフェニル、ジメトキシフェニル、(フルオロ)(トリフルオロメチル)フェニル、(アミノメチル)フェニル、(アミノメチル)(フルオロ)フェニル、テトラゾリルフェニル、{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}フェニル、アセチル、シクロヘキシル、臭素、ヒドロキシフェニル、(ジメチルアミノメチル)フェニル、フルオロキノリニル、ナフチリジニルおよびオキソジヒドロキノリニルである。

【0034】

具体的なR¹基は、フェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-プロモフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ビス(トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル) フェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-(ジフルオロメトキシ) フェニル、ピフェン-4-イル、2-ナフチル、3-チエニル、3-フェニルイソキサゾール-5-イル、2-ピリジニル、5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル、6-メチル-2-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルおよび1-ベンゾチエン-3-イルである。さらなる具体的なR¹基は、3, 5-ジクロロフェニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、4-メトキシキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル、キノリン-2-イルおよびイソキノリン-3-イルである。さらなる具体的なR¹基は、キノリン-8-イル、ヒドロキシ、キノキサリン-2-イル、3-メトキシ-2-ナフチル、モルホリン-4-イル、ベンジル(メチル)アミノ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2-メチルキノリン-5-イル、キノリン-5-イル、8-メチルキノリン-5-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、1-ベンゾチエン-7-イル、1H-インドール-5-イル、3-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル、4-(ジメチルアミノ) フェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-カルボキシフェニル、ピフェン-2-イル、ジベンゾ [b, d] フラン-4-イル、3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) フェニル、キノキサリン-6-イル、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、1, 4-ジメトキシ-2-ナフチル、3, 5-ジメトキシ-2-ナフチル、2-チエニル、1-ナフチル、2-(モルホリン-4-イル) フェニル、3-ニトロフェニル、ピリジン-3-イル、3-(トリフルオロメトキシ) フェニル、4-(トリフルオロメトキシ) フェニル、2-(トリフルオロメチル) フェニル、2-フルオロフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-(アセチルアミノ) フェニル、2-(メトキシカルボニル) フェニル、水素、3-プロモフェニル、ピリジン-4-イル、4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェニル、2-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、3-(アミノメチル) フェニル、2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル、ピフェン-3-イル、3-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル、3-{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル} フェニル、アセチル、シクロヘキシル、臭素、4-カルボキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-[(ジメチルアミノ)メチル] フェニル、2-カルボキシフェニル、2-フルオロキノリン-3-イル、キノキサリン-6-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-3-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-8-イルおよび2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イルである。

【0035】

ある実施形態において、R¹は、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルカルボニル、N(R^h)₂(式中、R^hは、水素、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールおよびC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルから独立して選択される)；C₃₋₁₀シクロアルキル、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員飽和または部分飽和複素環、O、NおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するが、この1個以下がOまたはSである5員不飽和複素環、1、2または3個の窒素原子を含有する6員不飽和複素環、もしくはO、NおよびSから独立して選択されるヘテロ原子を含有する8から13員不飽和または部分飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシ、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₆₋₁₀アリールカルボニル、N(R^a)₂(式中、R^aは、水素、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキルカルボニルおよびC₆₋₁₀アリールカルボニルから独立して選択される)；C₁₋₆アルキル

10

20

30

40

50

$N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、 d は、0 または 1 であり、 R^k は上で定義した通りである) から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

【0036】

別の実施形態において、 R^1 は、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環、O、N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環、1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環、もしくは O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $N(R^a)_2$ (式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される)； C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、 d は、0 または 1 であり、 R^k は、上で定義した通りである) から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

10

【0037】

ある実施形態において、 R^1 は、場合により置換されたチエニル、イソキサゾリル、ピリジニル、ベンゾチエニル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ジベンゾ [b, d] フラニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルである。

20

【0038】

ある実施形態において、 R^1 は、チエニル、フェニルイソキサゾリル、ピリジニル、(クロロ) (メチル) ベンゾチエニル、(メチル) (トリフルオロメチル) チアゾロトリアゾリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、メトキシキノリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、メチルキノリニル、インドリル、ジベンゾ [b, d] フラニル、フルオロキノリニル、ナフチリジニルまたはオキソジヒドロキノリニルである。

30

【0039】

ある実施形態において、 R^1 は、3-チエニル、3-フェニルイソキサゾール-5-イル、2-ピリジニル、5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル、6-メチル-2-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-5-イル、1-ベンゾチエン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-5-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、4-メトキシキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、キノリン-8-イル、キノキサリン-2-イル、モルホリン-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2-メチルキノリン-5-イル、キノリン-5-イル、8-メチルキノリン-5-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、1-ベンゾチエン-7-イル、1H-インドール-5-イル、ジベンゾ [b, d] フラン-4-イル、キノキサリン-6-イル、2-チエニル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロキノリン-3-イル、キノキサリン-6-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-3-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-8-イルまたは 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イルである。

40

【0040】

ある実施形態において、 R^1 は、O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ

50

、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $N(R^a)_2$ (式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される) ; C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、 d は、0 または 1 であり、 R^k 上で定義した通りである) から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

【0041】

ある実施形態において、 R^1 は、場合により置換された O、N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環である。

10

【0042】

ある実施形態において、 R^1 は、場合により置換されたベンゾチエニル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドニル、ジベンゾ [b, d] フラニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルである。

【0043】

ある実施形態において、 R^1 は、場合により置換されたキノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルである。

20

【0044】

ある実施形態において、 R^1 は、(クロロ) (メチル) ベンゾチエニル、(メチル) (トリフルオロメチル) チアゾロトリアゾリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、メトキシキノリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、メチルキノリニル、インドリル、ジベンゾ [b, d] フラニル、フルオロキノリニル、ナフチリジニルまたはオキソジヒドロキノリニルである。

【0045】

ある実施形態において、 R^1 は、5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル、6-メチル-2-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-5-イル、1-ベンゾチエン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル-5-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、4-メトキシキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、キノリン-8-イル、キノキサリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2-メチルキノリン-5-イル、キノリン-5-イル、8-メチルキノリン-5-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、1-ベンゾチエン-7-イル、1H-インドール-5-イル、ジベンゾ [b, d] フラン-4-イル、キノキサリン-6-イル、2-フルオロキノリン-3-イル、キノキサリン-6-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、2-メトキシキノリン-3-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-8-イルまたは 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イルである。

30

40

【0046】

ある実施形態において、 R^1 は、4-メトキシキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-6-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、キノリン-8-イル、キノキサリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2-メチルキノリン-5-イル、キノリン-5-イル、8-メチルキノリン-5-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、キノキサリン-6-イル、2-フルオロキノリン-3-イル、キノキサリン-6-イル、8-メトキシキノリン-5-イル、2-メトキシ

50

キノリン-3-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-2-イル、1, 6-ナフチリジン-8-イルまたは2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イルである。

【0047】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカルボニル、 $N(R^a)_2$ (式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される) ; C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、 d は、0 または 1 であり、 R^k は上で定義した通りである) から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換されたキノリニルである。

10

【0048】

ある実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルコキシ、好ましくはメトキシによって場合により置換されたキノリニルである。

【0049】

ある実施形態において、 R^1 は、2-メトキシキノリン-3-イルである。

【0050】

R^2 は好ましくは、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $N(R^b)_2$ 、 $-(C=O)N(R^c)_2$ 、 C_{1-6} アルキル $S(O)_w R^g$ 、またはチエニル、フリルおよびピリジニルから選択される場合により置換された環である。

20

【0051】

R^2 が環であるとき、これは、好ましくは非置換であるか、もしくは 1、2 または 3 個の基によって置換される。1つの実施形態において、 R^2 環は非置換である。

【0052】

R^2 は、好ましくは水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $N(R^b)_2$ または $-(C=O)-N(R^c)_2$ である。

【0053】

R^2 は、好ましくは水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $N(R^b)_2$ (式中、 R^b は、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルによって場合により置換された、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される)、 $-(C=O)-N(R^c)_2$ (式中、 R^c は、水素および C_{1-6} アルキルまたはオキサゾールから独立して選択される) である。

30

【0054】

さらに詳細には、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは $N(R^b)_2$ である。さらなる詳細な R^2 基は、ハロ C_{1-6} アルキルである。さらなる詳細な R^2 基は、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_m R^g$ 、ならびにチエニル、フリルおよびピリジニルから選択される場合により置換された環である。

40

【0055】

好ましくは、 R^2 は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシまたは $N(R^b)_2$ である。さらなる好ましい R^2 基は、ハロ C_{1-4} アルキルである。

【0056】

好ましくは、 R^b が環であるとき、これは非置換であるか、もしくは 1、2 または 3 個の独立して選択される基によって置換される。さらに詳細には、 R^b 環は、非置換、または一置換である。

【0057】

50

R^b は、好ましくは、アミノによって場合により置換された水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシまたはフェニルである。さらなる好ましい R^b 基は、 C_{1-4} アルコキシ、 SO_2R^g もしくはベンジル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを含み、該環は、アミノによって場合により置換される。さらなる好ましい R^b 基は、 C_{1-6} アルキル $S(O)_wR^g$ である。

【0058】

好ましくは、 R^g は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルである。さらなる R^g 基は、アミノである。

【0059】

詳細には、 R^b 基は、水素、メチル、ヒドロキシおよびアミノフェニルを含む。さらに詳細には、 R^b 基は、エチル、イソプロピル、メトキシ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェニル、ベンジル、チアゾリルおよびチアジアゾリルを含む。さらに詳細には、 R^b 基は、エトキシおよびメチルチオエチルを含む。

【0060】

具体的な R^b 基は、水素、メチル、ヒドロキシおよび2-アミノフェニルを含む。さらなる具体的な R^b 基は、エチル、イソプロピル、メトキシ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェニル、ベンジル、1,3-チアゾール-2-イルおよび1,3,4-チアジアゾール-2-イルを含む。さらなる具体的な R^b 基は、エトキシおよび2-(メチルチオ)エチルを含む。

【0061】

したがって詳細には、 R^2 基は、メチル、エチル、ヒドロキシ、メチルアミノ、ヒドロキシアミノ、アミノフェニルアミノ、トリフルオロメチル、アミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メトキシメチルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、エチルアミノ、チアゾリルアミノおよびチアジアゾリルアミノである。さらに詳細には、 R^2 基は、ブチル、プロピル、(メチルチオ)エチルアミノ、メトキシアミノ、エトキシアミノ、(メチル)プロピル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、メチルスルフィニルメチル、チエニル、メチルスルホニルメチル、ピリジニル、フリルおよびアミノスルホニルメチルを含む。

【0062】

さらに詳細には、 R^2 基は、メチル、エチル、ヒドロキシ、メチルアミノ、ヒドロキシアミノおよび2-アミノフェニルアミノを含む。さらに詳細には、 R^2 基は、トリフルオロメチル、アミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メチルメトキシアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルアミノ、1,3-チアゾール-2-イルアミノおよび1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノである。さらに詳細には、 R^2 基は、ブチル、プロピル、2-(メチルチオ)エチルアミノ、メトキシアミノ、エトキシアミノ、イソプロピル、2-メチルプロピル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、メチルスルフィニルメチル、2-チエニル、メチルスルホニルメチル、ピリジン-2-イル、2-フリルおよびアミノスルホニルメチルを含む。

【0063】

ある実施形態において、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、特にメチルまたはエチルである。別の実施形態において、 R^2 は、エチルである。

【0064】

ある実施形態において、 R^3 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、9から10員部分飽和炭化水素環； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する、4、5または6員飽和または部分飽和複素環；N、OおよびSから独立して選択され

10

20

30

40

50

る 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 8、9、10、11、12、13 または 14 員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり；この環のいずれかが、 $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

【0065】

R^3 は、好ましくはヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 8 から 13 員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

【0066】

1 つの実施形態において、 R^3 は、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{6-10} アリール； C_{1-4} アルキル基によって場合により架橋され、N、O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、5 または 6 員飽和または部分飽和複素環；N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である、5 員不飽和複素環；1、2 または 3 個の窒素原子を含有する 6 員不飽和複素環；もしくは N、O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 8 から 10 員飽和、部分飽和または不飽和複素環であり；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

【0067】

詳細には、 R^3 基は、ジメチルアミノ、フェニル、ナフチル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、イソキノリル、ジヒドロベンゾジオキシニルおよびジヒドロベンズオキサジニルを含み；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。さらに詳細には、 R^3 基は、tert-ブトキシ、シクロペンチル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、メチルアミノ、アミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシ、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、キノリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロベータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、ベンジルオキシ、チオモルホリニルおよびアゼチジニルであり；この環のいずれかが、 R^d から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。さらに詳細には、 R^3 基は、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロキノリニル、インデニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルおよびピロロピリジニルであり；この環のいずれかが、 $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。

10

20

30

40

50

【0068】

ある実施形態において、 R^3 は、非置換であるか、もしくは $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選択される 1、2、3 または 4 個の基によって置換される。

【0069】

好ましくは、 m は、0、1 または 2 である。1 つの実施形態において、 m は 0 である。

【0070】

好ましくは、 n は、0 または 1 である。1 つの実施形態において、 n は 0 である。

【0071】

好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、もしくは R^d から選択される 1、2 または 3 個の基によって置換される。

10

【0072】

好ましい R^d 基は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノスルホニル、(C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ、モルホリニル、ピペラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリルおよびピリジニルを含み；この環のいずれかが、 C_{1-6} アルキルおよびハロ C_{1-6} アルキルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。さらなる好ましい R^d 基は、オキソ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニルまたはピロリジニルであり；この環のいずれかが、 C_{1-6} アルキルおよびハロ C_{1-6} アルキルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される。さらなる好ましい R^d 基は、ヒドロキシ、ピペリジンスピロ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよびジ (C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル) である。

20

【0073】

詳細には、 R^d 基は、塩素、フッ素、シアノ、メチル、イソプロピル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、カルボキシ、ニトロ、アミノスルホニル、アセチルアミノ、メチルピペラジニル、ピリジニル、メチルチアゾリル、(メチル) (トリフルオロメチル) ピラゾリル、イソキサゾリル、メトキシカルボニルおよびモルホリニルを含む。さらなる詳細な R^d 基は、臭素、フェニル、オキソ、エチル、トリフルオロメチルおよびピロリジニルである。さらなる詳細な R^d 基は、ヒドロキシ、ピペリジンスピロ、tert-ブチル、エトキシ、ベンジルオキシ、ジメチルアミノ、アセチル、tert-ブトキシカルボニルおよびジメチルアミノメチルである。

30

【0074】

具体的な R^d 基は、塩素、フッ素、シアノ、メチル、イソプロピル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、カルボキシ、ニトロ、アミノスルホニル、アセチルアミノ、1-メチルピペラジン-4-イル、ピリジン-2-イル、2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル、1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル、イソキサゾール-3-イル、メトキシカルボニルおよびモルホリン-4-イルを含む。さらなる具体的な R^d 基は、臭素、フェニル、オキソ、エチル、トリフルオロメチルおよびピロリジン-1-イルを含む。さらなる具体的な R^d 基は、ヒドロキシ、4'-ピペリジンスピロ、tert-ブチル、エトキシ、ベンジルオキシ、ジメチルアミノ、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ピリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イルおよびジメチルアミノメチルである。

40

【0075】

したがって、特に好ましい R^3 基は、ジメチルアミノ、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、シアノフェニル、(クロロ) (シアノ) フェニル、(シアノ) (フルオロ) フェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、カルボキシフェニル、ニトロフェニル、(フルオロ) (ニトロ) フェニル、アセチルアミノフェニル、(メチルピペラジニル) フェニル、ナフチル、メチルピロリジニル、ピペリジル、メチルピペリジル、メチルピペラジニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ピリジニルピペリジル、チエニル、(メチルチアゾリル) チ

50

エニル、〔(メチル) (トリフルオロメチル) ピラゾリル〕チエニル、イソキサゾリルチエニル、クロロチエニル、メトキシカルボニルチエニル、チアゾリル、ジメチルチアゾリル、(アセチルアミノ) (メチル) チアゾリル、ジメチルイミダゾリル、トリメチルピラゾリル、ジメチルイソキサゾリル、メチルチアジアゾリル、ピリジニル、モルホリニルピリジニル、(メトキシ) (メチル) インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、イソキノリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、(メチル) ジヒドロベンズオキサジニル、アミノスルホニルフェニル、シアノピリジニル、イソプロピルピペリジニル、メチルモルホリニル、アゾニアビシクロ〔2, 2, 2〕オクタニルおよびモルホリニルを含む。さらなる特に好ましい R^3 基は、インドリル、メチルインドリル、メトキシインドリル、プロモインドリル、フルオロインドリル、ベンズイミダゾリル、メトキシベンゾフラニル、トリアゾロピリミジニル、フェニルチアゾリル、クロロベンゾチエニル、クロロインドリル、オキソジヒドロベンズオキサゾリル、メトキシオキソジヒドロインドリル、エチルベンズイミダゾリル、オキソジヒドロキナゾリニル、メチルオキソジヒドロフタラジニル、ジクロロフェニル、フルオロ (トリフルオロメチル) フェニル、メチルベンズイミダゾリル、(トリフルオロメチル) ベンズイミダゾリル、インダゾリル、キノリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、シアノインドリル、テトラヒドロベータカルボリニル、tert-ブトキシ、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、ピロリジニルテトラゾリル、シクロペンチル、ベンジルオキシ、メチル、ジメチルピロリジニル、ジオキソチオモルホリニル、トリフルオロメチル、メチルアゼチジニル、エチルピペリジニル、メトキシ、メチルアミノ、アミノ、ジエチルアミノおよびヒドロキシを含む。さらなる特に好ましい R^3 基は、ヒドロキシインドリル、(ピペリジンスピロ) ジヒドロイソクロメニル、(ピペリジンスピロ) ジヒドロクロメニル、クロロベンズイミダゾリル、(オキソ) ジヒドロベンズオキサゾリル、(ピペリジンスピロ) ジヒドロインデニル、(オキソ) テトラヒドロキノリニル、クロロインダゾリル、(エチル) (メチル) インドリル、(メチル (ニトロ) インドリル、(メトキシ) (メチル) インデニル、(ヒドロキシ) (メチル) インドリル、メトキシベンズイミダゾリル、ジメチルインドリル、メチルベンゾチアゾリル、(メトキシ) (オキソ) ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、(フルオロ) (メチル) インドリル、(tert-ブチル) (メチル) インドリル、(エトキシ) (メチル) インドリル、(ベンジルオキシ) (メチル) インドリル、(オキソ) ジヒドロベンゾチアゾリル、フルオロベンズイミダゾリル、テトラヒドロナフチル、(メチル) テトラヒドロナフチリジニル、イミダゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、(オキソ) ジヒドロイソインドリル、〔(ジメチルアミノ) エチル〕 (オキソ) ジヒドロイソインドリル、(ベンジル) (オキソ) ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、(アセチル) テトラヒドロイソキノリニル、(メチル) テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、〔(tert-ブトキシ) (オキソ) エチル〕 (メトキシ) (メチル) インドリル、(メトキシ) (メチル) (ピリジニルメチル) インドリル、(メトキシ) ジメチルインドリル、(メトキシ) (メチル) (ピロリジニルエチル) インドリル、(メトキシ) (メチル) (モルホリニルエチル) インドリル、メチルベンズイソキサゾリル、(ジメチルアミノ) (メチル) インドリル、イソキノリニル、(メチル) テトラヒドロイミダゾピリジニル、メチルベンゾチエニル、(カルボキシメチル) (メトキシ) (メチル) インドリル、(メトキシ) (メチル) 〔(メチルピペラジニル) (オキソ) エチル〕 インドリル、(メチル) テトラヒドロイミダゾピラジニル、〔(ジメチルアミノ) メチル〕 (メチル) インドリル、テトラフルオロインドリル、(フルオロ) (メチル) インドリル、ピロロピリジニル、(メトキシ) ピロロピリジニル、イミダゾリル、アセチルピペラジニル、(ジメチルグリシル) アゼチジニル、(メトキシエチル) アゼチジニルおよびメトキシアゼチジニルを含む。

【0076】

具体的な R^3 基は、ジメチルアミノ、フェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフ

10

20

30

40

50

エニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、
 2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロ-4-シア
 ノフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシ
 フェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3-ジフルオロ
 メトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-ニ
 トロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-フルオロ-4-ニトロフ
 エニル、4-アセチルアミノフェニル、4-(1-メチルピペラジン-4-イル)フェニ
 ル、2-ナフチル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチ
 ルピペリジン-2-イル、1-メチルピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4
 -イル、1-メチルピペラジン-4-イル、アゾニアビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-
 2-イル、1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-イル、2-チエニル、5-(2-メ
 チル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-チエニル、5-[1-メチル-3-(トリ
 フルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チエニル、5-イソキサゾール
 -3-イル-2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、2-(メトキシカルボニル)-
 3-チエニル、1, 3-チアゾール-5-イル、2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール
 -5-イル、2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル、1
 , 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラ
 ザール-4-イル、3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、4-メチル-1, 2,
 3-チアジアゾール-5-イル、ピリジン-3-イル、2-モルホリン-4-イルピリジ
 ン-5-イル、5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、ベンゾチエン
 -3-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3-ベンズオキサ
 ジアゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル、6, 7-ジヒ
 ドロ-5H-[1, 3]チアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-3-イル、イソキノール-
 5-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル、4-メチル-3,
 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-7-イル、ピリジン-4-イル、4-
 アミノスルホニルフェニル、2-シアノピリジン-5-イル、1-イソプロピルピペリジ
 ン-3-イル、4-メチルモルホリン-2-イル、アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オク
 タン-4-イルおよびモルホリン-4-イルである。さらなる具体的なR³基は、1H-
 インドール-3-イル、2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-1H-
 インドール-3-イル、5-ブromo-1H-インドール-3-イル、5-フルオロ-1
 H-インドール-3-イル、1H-ベンズイミダゾール-1-イル、7-メトキシ-1-
 ベンゾフラン-2-イル、5-メトキシ-1H-インドール-2-イル、5-フルオロ-
 1H-インドール-2-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6
 -イル、4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル、5-クロロ-1-ベンゾチエン
 -3-イル、4-クロロ-1H-インドール-3-イル、2-オキソ-1, 3-ベンズオ
 キサゾール-3(2H)-イル、5-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 ドール-3-イル、6-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 ドール-3-イル、2-エチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、1-ナフチル、2-
 オキソキナゾリン-1-(2H)-イル、4-メチル-1-オキソフタラジン-2(1H)
 -イル、2, 4-ジクロロフェニル、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル、2, 6-ジクロロフェニル、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル、2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、2-(トリフルオロメチル)-1
 H-ベンズイミダゾール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、キノリン-3-イ
 ル、1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル、2-メチル-1H-インドール-1-イ
 ル、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル、5-シアノ-1H-インドール
 -1-イル、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-4-イル、tert-
 ブトキシ、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル、1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-5-イル、5-ピロリジン-1-イル-2H-テ
 トラゾール-2-イル、シクロペンチル、ベンジルオキシ、メチル、1, 3-ジメチルピ
 ロリジン-3-イル、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-エチルピペリジン-3-イル、メトキシ、メチルアミノ、アミノ、ジエチルアミノ、5-シアノ-1H-インドール-3-イルおよびヒドロキシである。さらなる具体的なR³基は、1-メチル-1H-インドール-3-イル、6-フルオロ-1H-インドール-3-イル、5-クロロ-1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル、1, 4'-ピペリジンスピロ-3, 4-ジヒドロイソクロメン-3-イル、2, 4-ピペリジンスピロ-3, 4-ジヒドロクロメン-4-イル、5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル、2H-インダゾール-2-イル、1, 4'-ピペリジンスピロ-2, 3-ジヒドロインデン-3-イル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル、5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、2-エチル-5-メチル-1H-インドール-3-イル、2-エチル-6-メチル-1H-インドール-3-イル、2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル、5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、6-メトキシ-1H-インドール-3-イル、1H-インドール-6-イル、2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル、5-メトキシ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル、7-メトキシ-1H-インドール-3-イル、1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル、7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-エチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-インドール-3-イル、1H-インドール-1-イル、2-オキソ-1, 3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル、キノリン-5-イル、6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル、3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-6-イル、1-ベンゾフラン-5-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-7-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-3-イル、1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル、6-ベンジル-2-オキソ-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[2, 3-b]-1, 6-ナフチリジン-7-イル、2-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル、2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル、5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル、5-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1H-インドール-3-イル、6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル、キノリン-6-イル、イソキノリン-6-イル、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-6-イル、5-メチル-1-ベンゾチエン-3-イル、1-(カルボキシメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1-[2-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2-オキソエチル]-1H-インドール-3-イル、7-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-2-イル、5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-メチル-

10

20

30

40

50

1 H-インドール-3-イル、4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-1 H-インドール-3-イル、5-フルオロ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル、1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル、1 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル、5-メトキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル、2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル、1 H-イミダゾール-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、1-(N, N-ジメチルグリシル) アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシエチル) アゼチジン-3-イル、3-メトキシアゼチジン-1-イルおよび1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イルである。

【0077】

ある実施形態において、 R^3 は、アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンズオキサジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロベータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、チオモルホリニル、アゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、テトラヒドロキノリニル、インデニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルまたはピロロピリジニルであり；この環のいずれかが、 $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換される。

【0078】

特に好ましい R^3 基は、アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、チアゾリル、ジメチルチアゾリル、(アセチルアミノ) (メチル) チアゾリル、トリメチルピラゾリル、ジメチルイソキサゾリル、メチルチアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、(メチル) ジヒドロベンズオキサジニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾロピリミジニル、フェニルチアゾリル、クロロベンゾチエニル、オキソジヒドロベンズオキサゾリル、メトキシオキソジヒドロインドリル、エチルベンズイミダゾリル、オキソジヒドロキナゾリニル、メチルオキソジヒドロフタラジニル、メチルベンズイミダゾリル、(トリフルオロメチル) ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロベータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、ピロリジニルテトラゾリル、ジオキソチオモルホリニル、メチルアゼチジニル、(ピペリジンスピロ) ジヒドロイソクロメニル、(ピペリジンスピロ) ジヒドロクロメニル、クロロベンズイミダゾリル、(オキソ) ジヒドロベンズオキサゾリル、(オキソ) テトラヒドロキノリニル、クロロインダゾリル、(メトキシ) (メチル) インデニル、メトキシベンズイミダゾリル、(メトキシ) (オキソ) ジヒドロベンズオキサゾリル、(オキソ) ジヒドロベンゾチアゾリル、フルオロベンズイミダゾリル、(メチル) テトラヒドロナフチリジニル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、(オキソ) ジヒドロイソインドリル、[(ジメチルアミノ) エチル] ジヒドロイソインドリル、(ベンジル) (オキソ) ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、(アセチル) テトラヒドロイソキノリニル、(メチル) テトラヒドロイソキノリニル、メチルベンズイソキサゾリル、(メチル) テトラヒドロイミダゾピリジニル、メチルベンゾチエニル、(メチル) テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロロピリジニル、(メトキシ) ピロロピリジニル、(ジメチルグリシル) アゼチジニル、(メトキシエチル) アゼチジニルおよびメトキシアゼチ

ジニルである。

【0079】

ある実施形態において、R³は、アゾニアビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、1,3-チアゾール-5-イル、2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル、2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル、4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イル、ベンゾチエン-3-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2,1,3-ベンズオキサジアゾール-4-イル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル、6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル、4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル、アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル、1H-ベンズイミダゾール-1-イル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル、5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル、2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル、5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル、6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル、2-エチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、2-オキソキナゾリン-1-(2H)-イル、4-メチル-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル、2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル、1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-4-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-5-イル、5-ピロリジン-1-イル-2H-テトラゾール-2-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、1,4'-ピペリジンスピロ-3,4-ジヒドロイソクロメン-3-イル、2,4-ピペリジンスピロ-3,4-ジヒドロクロメン-4-イル、5-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-3-イル、2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル、2H-インダゾール-2-イル、1,4'-ピペリジンスピロ-2,3-ジヒドロインデン-3-イル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル、5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル、5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル、5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-2-イル、5-メトキシ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル、2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル、6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-1-イル、3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、1,8-ナフチリジン-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-7-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-3-イル、1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル、6-ベンジル-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル、6,7,8,9-テトラヒドロピリド[2,3-b]-1,6-ナフチリジン-7-イル、2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル、5-メチル-1-ベンゾチエン-3-イル、7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、

10

20

30

40

50

1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル、5-メトキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル、2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル、1-(N, N-ジメチルグリシル) アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシエチル) アゼチジン-3-イル、3-メトキシアゼチジン-1-イルまたは1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イルである。

【0080】

ある実施形態において、 R^3 は、 $(CH_2)_m (CO)_n R^d$ から独立して選ばれる1個以上の基によって場合により置換されるアゼチジニルである。好ましくは、任意の置換基は C_{1-6} アルキル、特にメチルである。

【0081】

ある実施形態において、 R^3 は、1-メチルアゼチジン-3-イル、1-(N, N-ジメチルグリシル) アゼチジン-3-イル、1-(2-メトキシエチル) アゼチジン-3-イルまたは3-メトキシアゼチジン-1-イルである。

【0082】

ある実施形態において、 R^3 は1-メチルアゼチジン-3-イルである。

【0083】

R^4 は、好ましくは水素である。

【0084】

R^5 は、好ましくは C_{1-6} アルキル、特にメチルである。さらに好ましい R^5 基は水素である。

【0085】

好ましくは、 R^6 および R^8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、もしくはN、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する、場合により置換された5または6員飽和または部分飽和複素環である；もしくは R^6 および R^8 は共にオキソ基を形成する。

【0086】

さらに詳細には、 R^6 は、水素、 C_{1-4} アルキルまたはモルホリニルであり、 R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルである；もしくは R^6 および R^8 は共にオキソ基を形成する。

【0087】

詳細には、 R^6 は、水素、メチルまたはモルホリン-4-イルであり、 R^8 は、水素またはメチルである；もしくは R^6 および R^8 は共にオキソ基を形成する。

【0088】

1つの実施形態において、 R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、もしくはN、OおよびSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有し、 C_{1-6} アルキルによって場合により置換された5または6員飽和または部分飽和複素環である。

【0089】

詳細には、 R^6 基は、水素、メチルおよびモルホリニルを含む。最も好ましくは、 R^6 は、水素、メチルまたはモルホリン-4-イルである。

【0090】

1つの実施形態において、 R^6 は水素である。

【0091】

R^8 は、好ましくは水素または C_{1-6} アルキルである。さらに詳細には、 R^8 は、水素またはメチルである。

【0092】

1つの実施形態において、 R^8 は水素である。

【0093】

ある実施形態において、 R^6 および R^8 は共にオキソ基を形成する。

【0094】

ある実施形態において、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカル

10

20

30

40

50

ボニルである。好ましくは、 R^a は、水素、メチルまたはアセチルである。

【0095】

ある実施形態において、 R^c は、水素またはメチルである。

【0096】

ある実施形態において、 R^e は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルである。好ましくは、 R^e は、水素、メチルまたはアセチルである。

【0097】

ある実施形態においては、 R^h は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルである。好ましくは、 R^h は、メチルまたはベンジルである。

【0098】

ある実施形態において、 R^k は、 $NHSO_2R^g$ 、ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニルまたはテトラゾリルであり、環のいずれかが、 C_{1-6} アルキル、特にメチルによって場合により置換される。好ましくは、 R^k は、ジメチルピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル、テトラゾリルまたは（メチルスルホニル）アミノである。

【0099】

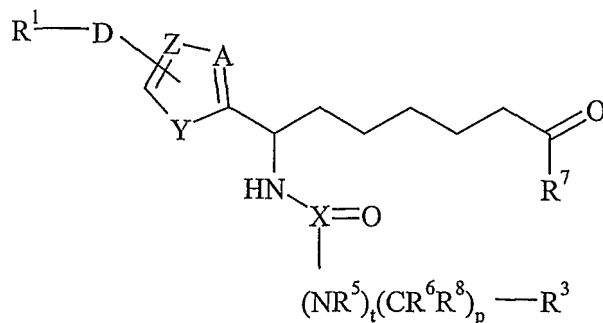
好ましくは、本発明の化合物の α 1 炭素不斉中心は、S の立体化学配置を有する。1 つの実施形態において、 α 1 炭素不斉中心は、R の立体化学配置を有する。

【0100】

本発明は、式 I I :

【0101】

【化 5】



(II)

(式中：

R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、X、p および t は、式 I で定義した通りであり；

D は、非存在、 CH_2 、 CH_2CH_2 または $CH=CH$ であり；

A は、CH または N を表し；

Y は、 NR^e 、O または S を表し；

Z は、N または CR^f を表し；

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 $N(R^b)_2$ 、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_mR^g$ 、チエニル、フリルまたはピリジニルを表し；

R^b は、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $S(O)_wR^g$ 、 SO_2R^g 、フェニル、ベンジル、チアゾリルまたはチアジアゾリルを表し、環のいずれかが、アミノによって場合により置換され；

R^e は、水素または C_{1-6} アルキルを表し；

R^f は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルコキシから選択される最大 2 個の基によって場合により置換された水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリールを表し；

R^g は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノであり；

10

20

30

40

50

wは、0、1または2である)
 の化合物もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体も提供する。

【0102】

1つの実施形態において、

Dは、非存在であり；

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、または $N(R^b)_2$ であり；

R^b は、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 SO_2R^g 、フェニル、ベンジル、チアゾリルまたはチアジアゾリルであり、環のいずれかが、アミノによって場合により置換され；

R^g は、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであり；
 もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体である。

【0103】

前の実施形態の実施形態において、

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシまたは $N(R^b)_2$ であり；

R^8 は水素であり；

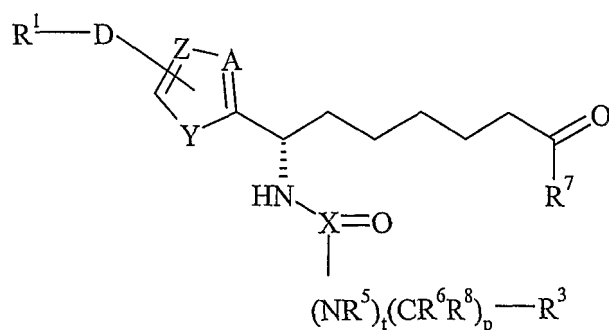
R^b は、アミノによって場合により置換された水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシまたはフェニルである。

【0104】

本発明の化合物の好ましいクラスは、式III：

【0105】

【化6】



(III)

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、D、X、Y、Z、pおよびtは、式IIで定義した通りである)
 の立体化学配置を有する。

【0106】

式IIおよびIIIに関する好ましい基は、必要な変更を加えて、上で定義した通りである。

【0107】

1つの実施形態において、

Dは非存在であり；

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、または $N(R^b)_2$ であり；

R^b は、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 SO_2R^g 、フェニル、ベンジル、チアゾリルまたはチアジアゾリルであり、環のいずれかがアミノによって場合により置換され；

R^g は、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであり；

もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体である。

【0108】

前の実施形態の実施形態において、

R^7 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシまたは $N(R^b)_2$ であり；

R^8 は水素であり；

R^b は、アミノによって場合により置換される水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシまたはフェニルである。

【0109】

疑いを避けるために、 R^1 は、環のいずれかの置換可能な位置に結合できる。

【0110】

1つの実施形態において、Dは非存在である。

【0111】

1つの実施形態において、AはNであり、Yは NR^e またはOであり、Zは、Nまたは CR^f である。

【0112】

別の実施形態において、AはNであり、Yは、 NR^e であり、Zは CR^f である。

【0113】

なお別の実施形態において、AはCHであり、YはSであり、Zは CR^f である。

【0114】

別の実施形態において、AおよびZはどちらもNであり、Yは NR^e である。

【0115】

なお別の実施形態において、YはOである。

【0116】

R^1 は、好ましくはシアノ、臭素、塩素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはフェニルから独立して選択される1または2個の基によって場合により置換された、フェニル、ナフチル、チエニル、イソキサゾリル、ピリジニル、ベンゾチエニルまたはチアゾロトリアゾリルである。さらに好ましい R^1 基は、水素および場合により置換されたジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、キノリニルまたはイソキノリニルである。さらに好ましい R^1 基は、ヒドロキシ、(ベンジル)(メチル)アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニル、アセチル、シクロヘキシル、臭素および場合により置換されたキノキサリニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ジベンゾ[b, d]フラニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルを含む。

【0117】

R^3 は、好ましくはジメチルアミノ、フェニル、ナフチル、ピロリジニル、ピペリジル、アゾニアビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ペンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、イソキノリル、ジヒドロベンゾジオキシニルおよびジヒドロベンズオキサジニルであり、環のいずれかが、塩素、フッ素、メチル、イソプロピル、シアノ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、カルボキシ、ニトロ、アミノスルホニル、アセチルアミノ、メチルピペラジニル、ピリジニル、メチルチアゾリル、(メチル)(トリフルオロメチル)ピラゾリル、イソキサゾリル、メトキシカルボニルおよびモルホリニルから独立して選択される1、2または3個の基によって場合により置換される。環上のさらなる任意の置換基は、ブromo、フェニル、オキソ、エチル、トリフルオロメチルおよびピロリジニルを含む。環上のさらなる任意の置換基は、ヒドロキシ、ピペリジンスピロ、tert-ブチル、エトキシ、ベンジルオキシ、ジメチルアミノエチル、ベンジル、アセチル(tert-ブトキシカルボニル)メチル、ピリジニルメチル、ピロリジニルエチル、モルホリニルエチル、ジメチルアミノ、カルボキシメチル、[(メチルピペラジニル)カルボニル]メチル、ジメチルアミノメチル、(ジメチルアミノメチル)カルボニルおよびメトキシエチルを含む。さらに好ましい R^3 基は、tert-ブトキシ、シクロペンチル、メチル、トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル、メトキシ、メチルアミノ、アミノ、ジエチルアミノ、ヒドロキシもしくはベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、キノリニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロベータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、ベンジルオキシ、チオモルホリニルおよびアゼチジニルから選択される場合により置換された環、上で定義した任意の置換基である。さらに好ましい R^3 基は、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロインデニル、テトラヒドロキノリニル、インデニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルおよびピロピリジニルから選択される場合により置換された環、上で定義した任意の置換基である。

10

【0118】

R^5 は、好ましくはメチルである。さらに好ましい R^5 基は水素である。

【0119】

R^6 は、好ましくは水素、メチルまたはモルホリニルである。

【0120】

R^7 は、好ましくはメチル、エチル、ヒドロキシまたは $N(R^b)_2$ である。さらに好ましい R^7 基はトリフルオロメチルである。さらに好ましい R^7 基は、ブチル、プロピル、イソプロピル、(メチル)プロピル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、メチルスルフィニルメチル、チエニル、メチルスルホニルメチル、ピリジニル、フリルおよびアミノスルホニルメチルである。

20

【0121】

ある実施形態において、 R^7 は C_{1-6} アルキルである。

【0122】

別の実施形態において、 R^7 は、メチルまたはエチルである。

【0123】

R^b は、好ましくは水素、メチル、ヒドロキシまたはアミノフェニルである。さらなる好ましい R^b 基は、エチル、イソプロピル、メトキシ、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェニル、ベンジル、チアゾリルおよびチアジアゾリルを含む。さらに好ましい R^b 基は、メチルチオエチルおよびエトキシである。

30

【0124】

したがって特に好ましい R^7 基は、メチル、エチル、ヒドロキシ、メチルアミノ、ヒドロキシアミノおよび(アミノフェニル)アミノを含む。さらなる詳細な R^7 基は、トリフルオロメチル、アミノ、ジメチルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メトキシメチルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、エチルアミノ、チアゾリルアミノおよびチアジアゾリルアミノを含む。さらなる詳細な R^7 基は、ブチル、プロピル、(メチルチオ)エチルアミノ、メトキシアミノ、エトキシアミノ、プロピル、(メチル)プロピル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、メチルスルフィニルメチル、チエニル、メチルスルホニルメチル、ピリジニル、フリルおよびアミノスルホニルメチルを含む。

40

【0125】

R^e は、好ましくは水素またはメチルである。

【0126】

R^f は、好ましくは水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリールである。さらに詳細には R^f は、水素、メチルまたはフェニルである。さらなる詳細な R^f 基は、ナフチル、特に2-ナフチルである。

【0127】

50

R^g は、好ましくはメチル、エチルまたはトリフルオロメチルである。さらなる R^g 基はアミノである。

【0128】

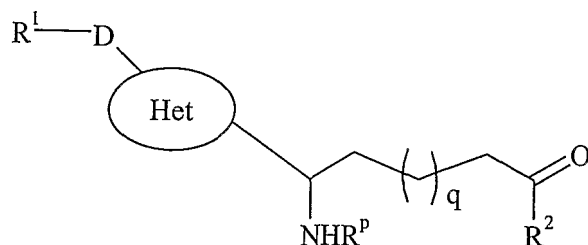
好ましくは、 w は、1 または 2 である。

【0129】

本発明は、式 I A :

【0130】

【化7】



10

(IA)

(式中、 R^p は、 R^4 または適切な保護基、たとえば Boc であり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、Het および q は、上で定義した通りである)

20

によって表される式 I の化合物の中間体もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体も提供する。

【0131】

1つの実施形態において、D は非存在である。

【0132】

1つの実施形態において、 R^p は、水素または Boc である。

【0133】

式 I A に関する好ましい基は、必要な変更を加えて上で定義した通りである。

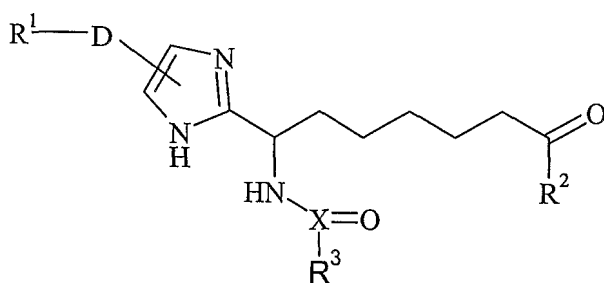
【0134】

本発明は、式 I B :

30

【0135】

【化8】



40

(IB)

(式中、D、 R^2 および X は、式 I について上で定義した通りであり；

R^1 は、O、N および S から独立して選択されるヘテロ原子を含有する 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環であり；この環のいずれかが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコシカルボニル、カルボキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{6-10} アリールカル

50

ボニル、 $N(R^a)_2$ (式中、 R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニルおよび C_{6-10} アリールカルボニルから独立して選択される) ; C_{1-6} アルキル $N(R^a)_2$ および $(CO)_d R^k$ (式中、 d は、0 または 1 である) から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され ;

R^k は、 C_{1-6} アルコキシ、 $NHSO_2 R^g$ 、 N 、 O および S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員飽和または部分飽和複素環もしくは N 、 O および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有するが、この 1 個以下が O または S である 5 員不飽和複素環であり ; この環のいずれかが、ハロゲンおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個以上の基によって場合により置換され ;

10

R^g は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノまたはジ (C_{1-6} アルキル) アミノであり ;

R^3 は、アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンズオキサジニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロペータカルボリニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラゾリル、チオモルホリニル、アゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、ナフチリジニル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルまたはピロロピリジニルであり ; この環のいずれかが、 $(CH_2)_m$ $(CO)_n R^d$ から独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換され ;

20

m は、0、1、2 または 3 であり ;

n は、0、1 または 2 であり ;

R^d は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ニトロ、アミノスルホニル、(C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ、モルホリニル、ピペラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、オキソ、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニルまたはピロリジニル、ヒドロキシ、ピペリジンスピロ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルまたはジ (C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル) であり ; この環のいずれかが、 C_{1-6} アルキルおよびハロ C_{1-6} アルキルから独立して選ばれる 1 個以上の基によって場合により置換される) の化合物もしくはこの医薬的に許容される塩または互変異性体も提供する。

30

【0136】

式 I B に関する好ましい基は、式 I B の範囲に含まれる、式 I、I I および I I I の実施形態において示される。

40

【0137】

ある実施形態において、 R^1 は、 O 、 N および S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する場合により置換された 8 から 13 員不飽和または部分飽和複素環である。

【0138】

ある実施形態において、

R^1 は、場合により置換されたベンゾチエニル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ジベンゾ [b, d] フラニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルであり ;

50

R^3 は、場合により置換されたアゼチジニルである。

【0139】

ある実施形態において、

R^1 は、場合により置換されたキノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ナフチリジニルまたはジヒドロキノリニルであり；

R^3 は、場合により置換されたアゼチジニルである。

【0140】

ある実施形態において、

R^1 は、2-メトキシキノリン-3-イルであり；

R^3 は、1-メチルアゼチジニル-3-イルである。

10

【0141】

好ましくは、 R^2 は C_{1-6} アルキル、特にメチルまたはエチルである。

【0142】

好ましくは、Dは直接結合である。

【0143】

好ましくは、XはCである。

【0144】

本発明はこの範囲内に、上の式Iの化合物のNオキシドも含む。一般にこのようなNオキシドは、いずれの利用可能な窒素原子でも形成できる。Nオキシドは、従来手段、たとえば式Iの化合物に湿潤アルミナの存在下でオキソンを反応させることによって形成できる。

20

【0145】

本発明はこの範囲内に、上の式Iの化合物のプロドラッグを含む。一般にこのようなプロドラッグは、インビボで式Iの要求された化合物にただちに変換できる、式Iの化合物の官能性誘導体となる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来手順はたとえば「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985で述べられている。

【0146】

プロドラッグは、活性薬物を放出するために体内での変換を必要とする、および親薬物分子に勝る改良送達特性を有する、生理活性物質（「親薬物」または「親分子」）の薬理的に不活性な誘導体であり得る。インビボでの変換はたとえば、一部の代謝プロセス、たとえばカルボキシ酸、リン酸または硫酸エステルの化学または酵素加水分解、もしくは感受性官能基の還元または酸化の結果であり得る。

30

【0147】

本発明はこの範囲内に、式Iの化合物およびこの塩の溶媒和物、たとえば水和物を含む。

【0148】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸、およびキラル平面を有するか（E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190に述べられているように）、ラセミ体、ラセミ混合物として、および個々のジアステレオマーとして、光学異性体を含む、すべての考えられるこの異性体および混合物と共に発生することができ、すべてのこのような立体異性体は本発明に含まれる。加えて本明細書で開示する化合物は、互変異性体として存在することができ、一方のみの互変異性構造が描かれている場合でも、どちらの互変異性型も本発明の範囲によって含まれるものとする。

40

【0149】

化合物は、各種の異性型で存在することができ、このすべてが本発明によって含まれる。

【0150】

50

いずれかの可変要素（たとえば R^1 および R^2 など）がいずれかの構成要素において2回以上現れるとき、ある場合に出現するときのこの可変要素の定義は、その他の場合に出現するときにも影響されない。また置換基および可変要素の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。置換基から環系内へ引かれた線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれかに結合できることを示している。環系が多環である場合、近位の環のみの適切な炭素原子のいずれかに結合できるものである。

【0151】

本発明の化合物の置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、当分野で公知の技法はもちろんのこと、以下で説明するこれらの方法によっても、ただちに利用できる開始物質からただちに合成できる化合物を提供するために、当業者によって選択できることが理解される。置換基自体が1個を超える基によって置換される場合、安定な構造が生じる限り、これらの複数の基が同じ炭素または別の炭素に存在することが理解される。「場合により置換された」という句は、「非置換であるか、または1個以上の置換基によって置換された」という句と同義であると解釈すべきであり、このような場合、好ましい実施形態は、0から3個の置換基を有する。さらに詳細には、0から2個の置換基がある。飽和、部分飽和または不飽和複素環の置換基は、いずれの置換可能な位置にも結合できる。

【0152】

本明細書で使用するように、「アルキル」は、規定数の炭素原子を有する分岐および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものである。たとえば「 C_1 から C_6 アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素を線形または分岐配列で有する基を含むとして定義される。たとえば、「 C_1 から C_6 アルキル」は具体的には、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 i -ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含む。好ましいアルキル基はメチルである。「シクロアルキル」という用語は、規定数の炭素原子を有する単環、2環または多環飽和脂肪族炭化水素基を意味する。たとえば「 C_7-10 シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチルーシクロプロピル、2,2-ジメチルーシクロブチル、2-エチルーシクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。本発明の実施形態において、「シクロアルキル」という用語は、すぐ上で説明した基であり、単環不飽和脂肪族炭化水素基をさらに含む。たとえば「シクロアルキル」は本実施形態で定義するように、シクロプロピル、メチルーシクロプロピル、2,2-ジメチルーシクロブチル、2-エチルーシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニル、7,7-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチルなどを含む。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【0153】

「アルコキシ」は、酸素架橋によって結合された指示された数の炭素原子アルキル基を表す。したがって「アルコキシ」は、上のアルキルの定義を含む。適切なアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシおよび t -ブトキシを含む。好ましいアルコキシ基はメトキシである。

【0154】

「ハロ C_1-6 アルキル」および「ハロ C_1-6 アルコキシ」という用語は、1個以上の（特に1から3個の）水素原子がハロゲン原子、特にフッ素または塩素原子によって置換されている C_1-6 アルキルまたは C_1-6 アルコキシ基を意味する。好ましいのは、フルオロ C_1-6 アルキルおよびフルオロ C_1-6 アルコキシ基、特にフルオロ C_1-3 アルキルおよびフルオロ C_1-3 アルコキシ基、たとえば CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 OCH_2CH_2F 、 OCH_2CHF_2 または OCH_2CF_3 、および最も特には CF_3 、 OCF_3 および $OCHF_2$ である。

【0155】

「ヒドロキシ C_1-6 アルキル」という用語は、1個以上の（特に1から3個の）水素原子がヒドロキシ基によって置換されている C_1-6 アルキル基を意味する。好ましいの

は、 CH_2OH 、 CH_2CHOH および CHOHCH_3 である。

【0156】

本明細書で使用するように、「 C_{2-6} アルケニル」という用語は、2から6個の炭素原子および少なくとも1個の炭素間2重結合を含有する直鎖または分岐の非芳香族炭化水素基を指す。好ましくは1個の炭素間2重結合が存在し、最大4個の非芳香族炭素間2重結合が存在できる。アルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニルおよび2-メチルブテニルを含む。アルケニル基の直鎖または分岐部分は2重結合を含有し、置換アルケニル基が指示される場合には置換されてもよい。好ましいアルケニル基は、エテニルおよびプロペニルを含む。

【0157】

「 C_{2-6} アルキニル」という用語は、2から6個の炭素原子および少なくとも1個の炭素間3重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素基を指す。最大3個の炭素3重結合が存在できる。アルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどを含む。アルキニル基の直鎖または分岐部分は3重結合を含有し、置換アルキニル基が指示される場合には置換されてもよい。好ましいアルキニル基は、エチニルおよびプロピニルを含む。

【0158】

本明細書で使用するように、「 C_{6-10} アリール」は、6から10原子のいずれかの安定な単環または2環炭素環であって、少なくとも1個の環が芳香族である炭素環を意味するものとする。このようなアリール要素の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロベンゾ[7]アンヌレン、インデニルおよびテトラヒドロインデニルを含む。好ましいアリール基は、フェニルまたはナフチル、特にフェニルである。

【0159】

本発明の詳細な複素環の例は、ベンズイミダゾリル、ベンゾフランジオニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサゾロニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、エポキシジル、フラニル、フラザニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イソキサゾリニル、オキセタニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、キノリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロトリアゾロニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリジノニル、イミダゾロニル、イソインドリ

10

20

30

40

50

ノニル、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロイソインドリル、イミダゾピリジニル、アザビシクロヘプタニル、クロメノニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサジニル、チアゾロトリアゾリル、アゾニアビシクロヘプタニル、アゾニアビシクロオクタニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、プテリジニルおよびこのNオキシドである。さらなる詳細な複素環は、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロベータカルボリニルおよびこのNオキシドを含む。さらなる詳細な複素環は、ジベンゾフラニル、ナフチリジニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロピリドナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロロピリジニルおよびこのNオキシドを含む。複素環式置換基の結合は、炭素原子を介して、またはヘテロ原子を介して行うことができる。

10

【0160】

好ましい4員飽和複素環は、アゼチジニルである。

【0161】

好ましい5または6員飽和または部分飽和複素環は、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、アゾニアビシクロ[2.2.1]ヘプタニルおよびアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタニルである。さらに好ましい複素環はチオモルホリニルである。

【0162】

好ましい5員不飽和複素環は、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリルおよびトリアゾリルである。さらに好ましい複素環は、テトラゾリル、フリルおよびオキサジアゾリルである。

20

【0163】

好ましい6員不飽和複素環は、ピリジニルである。

【0164】

好ましい8から10員飽和、部分飽和または不飽和複素環は、ベンゾチエニル、イソキノリル、インドリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンズオキサジニルおよびジヒドロベンゾフラニルである。さらに好ましい複素環は、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロナフチリジニルおよびトリアゾロピリミジニルである。さらに好ましい複素環は、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジベンゾ[b, d]フラニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニルおよびピロロピリジニルである。

30

40

【0165】

好ましい13員部分飽和複素環は、テトラヒドロベータカルボリニルである。

【0166】

好ましい14員部分飽和複素環は、テトラヒドロピリドナフチリジニルである。

【0167】

好ましい6から13員部分飽和炭化水素基は、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロインデニルである。

【0168】

本明細書で使用するように、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指し、中でもフッ素、塩素および臭素が好ましい。

50

【0169】

本発明の範囲内の詳細な化合物は、

1-メチル-3-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジンイウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2-((1S)-1- { [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- [(1S)-1- ({ [[2-(ジメチルアンモニオ) エチル] (メチル) アミノ] スルホニル } アミノ) -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

10

2-((1S)-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

1-メチル-4-(2-オキソ-2- { [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } エチル) ピペラジンジイウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-2-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-(3-オキソ-3- { [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } プロピル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

20

2-((1S)-1- { [(1-メチルピロリジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- { (1S)-7-オキソ-1- [(2-チエニルカルボニル) アミノ] オクチル } -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

30

2- { (1S)-7-オキソ-1- [(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] オクチル } -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-((1S)-1- { [(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1S)-1- [(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル) アミノ] -7-オキソオクチル } -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-(1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

40

2-((1S)-1- { [(4-シアノフェニル) スルホニル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1S)-1- [(2-ナフチルスルホニル) アミノ] -7-オキソオクチル } -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-((1S)-1- { [(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] アミノ } -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1S)-1- [(1-ベンゾチエン-3-イルスルホニル) アミノ] -7-オキ

50

ソオクチル} - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - ((1 S) - 1 - { [(4 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7 - オキシオクチル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - ((1 S) - 1 - { [(3 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ } - 7 - オキシオクチル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

1, 2 - ジメチル - 4 - ({ [(1 S) - 7 - オキソ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) オクチル] アミノ } スルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - ((1 S) - 1 - { [(3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) スルホニル] アミノ } - 7 - オキシオクチル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

10

4 - [({ 1 - [5 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

20

4 - [({ 1 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

30

4 - [({ 1 - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ 1 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキシオクチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - ({ [1 - (4, 5 - ジフェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) - 7 - オキシオクチル] アミノ } カルボニル) - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

40

4 - ({ [1 - (4, 5 - ジフェニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 7 - オキシオクチル] アミノ } カルボニル) - 1 - メチルピペリジニウムトリフルオロアセテート ;
2 - ((1 S) - 1 - { [(5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセチル] アミノ } - 7 - オキシオクチル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムクロライド ;

1 - メチル - 4 - ({ [(1 S) - 7 - オキソ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムジクロライド ;

50

1-メチル-4-[4-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} カルボニル) フェニル] ピペラジンジウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

3-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} カルボニル) -1-ピリジン-2-イルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

3-(2-オキソ-2-{ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} エチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-[1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2-(3-オキソ-3-{ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} プロピル) -2-アゾニアビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンビス (トリフルオロアセテート) ;

4-(2-オキソ-2-{ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} -1-ピリジニウム-3-イルエチル) モルホリン-4-イウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4-({ [(1S)-1-(4-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) -7-オキソオクチル] アミノ} カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4-({ [(1S)-1-(5-ビフェニル-4-イル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) -7-オキソオクチル] アミノ} カルボニル) -1-メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4-[({ [(1S)-1-[5-(2-ナフチル) -1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] -7-オキソオクチル] アミノ} カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4-[({ [(1S)-1-[5-(3-クロロフェニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] -7-オキソオクチル] アミノ} カルボニル) -1-メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4-{ [({ [(1S)-1-{5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル} -7-オキソオクチル] アミノ} カルボニル } -1-メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4-{ [({ [(1S)-7-オキソ-1-{5-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル} オクチル] アミノ} カルボニル } ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2-((1S) -1-{ [(3-シアノフェニル) スルホニル] アミノ} -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-{ (1S) -7-オキソ-1-[(フェニルスルホニル) アミノ] オクチル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

4-メチル-7-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} スルホニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2-[(1S) -1-({ [2-(アセチルアミノ) -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] スルホニル} アミノ) -7-オキソオクチル] -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-((1S) -1-{ [(5-クロロ-2-チエニル) スルホニル] アミノ} -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

1, 3, 5-トリメチル-4-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ} スルホニル) -1H-ピラゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

10

20

30

40

50

2-[(1S)-1-({[5-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-チエニル] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-{(1S)-1-[({[5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チエニル} スルホニル) アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(5-イソキサゾール-3-イル-2-チエニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

1-メチル-4-{ [((1S)-7-オキソ-1-{5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル} オクチル) アミノ] カルボニル} ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

4-{ [((1S)-1-{5-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ] カルボニル}-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

4-[((1S)-1-[5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ] カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

2-((1S)-1-{ [(2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(3-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({[4-(アセチルアミノ) フェニル] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(2-シアノフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(2-クロロ-4-シアノフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(3-フルオロ-4-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({[2-(メトキシカルボニル)-3-チエニル] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(3-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{ [(3-シアノ-4-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({[3-(ジフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

10

20

30

40

50

2- { (1S) - 1 - [(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イルスルホニル) アミノ] - 7-オキソオクチル } - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1S) - 1 - [(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルスルホニル) アミノ] - 7-オキソオクチル } - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-モルホリン-4-イル-5- ({ [(1S) - 7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } スルホニル) ピリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- { (1S) - 1 - [(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルスルホニル) アミノ] - 7-オキソオクチル } - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

10

2- ((1S) - 1 - { [(4-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(4-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(2-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

20

2- ((1S) - 1 - { [(3, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

5- ({ [(1S) - 7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } スルホニル) イソキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1S) - 1 - { [(4-カルボキシフェニル) スルホニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

30

1-メチル-4- [({ (1S) - 7-オキソ-1- [5- (3-チエニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] オクチル } アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- [2- ((1S) - 1 - { [(1-メチルピペリジニウム-4-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] ピリジニウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

4- [({ (1S) - 1 - [5- (5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソオクチル } アミノ) カルボニル] - 1-メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4- [({ (1S) - 7-オキソ-1- [5- (3-フェニルイソキサゾール-5-イル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] オクチル } アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

40

1-メチル-4- { [((1S) - 1 - {5- [6-メチル-2- (トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [3, 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール-5-イル] - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル } - 7-オキソオクチル) アミノ] カルボニル } ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4- [({ (1S) - 1 - [1-メチル-4- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソオクチル } アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) -N- { (1S) - 1

50

－〔5－(2－ナフチル)－4H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル〕－7－オキソ
ノニル〕アセトアミド；

2－(5－メトキシ－2－メチル－1H－インドール－3－イル)－N－〔7－オキソ－
1－(4－フェニル－2－チエニル)ノニル〕アセトアミド；

4－〔(〔(1S)－1－〔5－(1－ベンゾチエン－3－イル)－1H－イミダゾール
－1－イウム－2－イル〕－7－オキソオクチル〕アミノ)カルボニル〕－1－メチルピ
ペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

2－{(〔(1S)－1－〔(3, 4－ジフルオロベンゾイル)アミノ〕－7－オキソオクチ
ル〕－5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

2－((〔(1S)－1－{〔4－(アセチルアミノ)ベンゾイル〕アミノ}－7－オキソオ
クチル)－5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

2－((〔(1S)－1－{〔4－(アミノスルホニル)ベンゾイル〕アミノ}－7－オキソ
オクチル)－5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

4－((〔〔(1S)－7－オキソ－1－(5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウ
ム－2－イル)オクチル〕アミノ}カルボニル)ピリジニウムビス(トリフルオロアセテ
ート)；

3－((〔〔(1S)－7－オキソ－1－(5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウ
ム－2－イル)オクチル〕アミノ}カルボニル)ピリジニウムビス(トリフルオロアセテ
ート)；

2－((〔(1S)－1－{〔(3, 5－ジメチルイソキサゾール－4－イル)カルボニル〕
アミノ}－7－オキソオクチル)－5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリ
フルオロアセテート；

2－{(〔(1S)－1－〔(2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシシ－6－イルカル
ボニル)アミノ〕－7－オキソオクチル}－5－フェニル－1H－イミダゾール－1－イ
ウムトリフルオロアセテート；

2－{(〔(1S)－1－〔(3－ニトロベンゾイル)アミノ〕－7－オキソオクチル}－5
－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

2－{(〔(1S)－1－〔(3－シアノベンゾイル)アミノ〕－7－オキソオクチル}－5
－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

2－{(〔(1S)－1－〔(4－シアノベンゾイル)アミノ〕－7－オキソオクチル}－5
－フェニル－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

1－メチル－4－((〔〔(1S)－6－カルボキシ－1－〔5－(2－ナフチル)－1H－イミダゾ
ール－1－イウム－2－イル〕ヘキシル〕アミノ)カルボニル)ピペリジニウムトリフル
オロアセテート；

4－〔(〔(〔(1S)－6－カルボキシ－1－〔5－(2－ナフチル)－1H－イミダゾ
ール－1－イウム－2－イル〕ヘキシル〕アミノ)カルボニル〕－1－メチルピペリジニウ
ムビス(トリフルオロアセテート)；

2－((〔(1S)－6－カルボキシ－1－{〔(3－ニトロフェニル)スルホニル〕アミノ
}ヘキシル)－5－(2－ナフチル)－1H－イミダゾール－1－イウムトリフルオロア
セテート；

4－〔(〔(〔(1S)－6－カルボキシ－1－〔5－(3－メトキシフェニル)－1H－イ
ミダゾール－1－イウム－2－イル〕ヘキシル〕アミノ)カルボニル〕－1－メチルピペ
リジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

2－((〔(1S)－6－カルボキシ－1－{〔(5－メトキシ－2－メチル－1H－インド
ール－3－イル)アセチル〕アミノ}ヘキシル)－5－(3－メトキシフェニル)－1H
－イミダゾール－1－イウムトリフルオロアセテート；

2－((〔(1S)－6－カルボキシ－1－{〔(3－ニトロフェニル)スルホニル〕アミノ
}ヘキシル)－5－(3－メトキシフェニル)－1H－イミダゾール－1－イウムトリフ
ルオロアセテート；

2－((〔(1S)－6－カルボキシ－1－{〔(5－メトキシ－2－メチル－1H－インド
ール－3－イル)アセチル〕アミノ}ヘキシル)－5－(2－ナフチル)－1H－イミダ

10

20

30

40

50

- ゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-7-(ヒドロキシアミノ)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-{(1S)-1-[(3-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-シアノ-5-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}カルボニル)ピリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 2-((1S)-1-{[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(2-ナフチル)-2-((1S)-1-{[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-[(1S)-1-({[[2-(ジメチルアンモニオ)エチル] (メチル)アミノ] スルホニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-7-オキソ-1-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]オクチル}-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(3-クロロフェニル)-2-((1S)-1-{[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(3-クロロフェニル)-2-((1S)-1-{[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-1-{[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(3-メトキシフェニル)-2-((1S)-1-{[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(3-メトキシフェニル)-2-{(1S)-7-オキソ-1-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]オクチル}-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 5-(3-メトキシフェニル)-2-[(1S)-1-({[(3S)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)；
- (3S)-3-[({(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル} アミノ)カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- (3S)-1-イソプロピル-3-[({(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル} アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 5-(3-クロロフェニル)-2-[(1S)-1-({[(3R)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル} アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

ールー1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 2- [(1S)-1-({[(3R)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル}アミノ)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 4-メチル-2-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]モルホリン-4-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(トリフルオロアセテート) ;
 4-[2-({(1S)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]モルホリン-4-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 2-[(1S)-1-{{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
 5-(3-メトキシフェニル)-2-[(1S)-1-({[(3R)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル}アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 (3R)-3-[(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 5-(3-クロロフェニル)-2-[(1S)-1-({[(3S)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル}アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 2-[(1S)-1-({[(3S)-1-メチルピロリジニウム-3-イル]カルボニル}アミノ)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;
 2-((1S)-1-{{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
 1-メチル-4-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

10

20

30

ならびにこの医薬的に許容される遊離塩基、塩、代替塩および立体異性体を含む。

【0170】

本発明の範囲内のさらなる詳細な化合物は、

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソニル}アセトアミド ;
 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル}アセトアミド ;
 5-(1-{{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)ノニル]アセトアミド ;
 2-((1S)-1-{{[(1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

40

50

(7S) - 7 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ヘプタン酸;

(7S) - 7 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ヘプタンアミド;

(7S) - 7 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7 - [5 - (2-ナフチル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ヘプタン酸;

(7S) - 7 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7 - [5 - (2-ナフチル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ヘプタンアミド;

2 - (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - N - { (1S) - 1 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 7-オキソノニル } アセトアミド;

2 - (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - N - { (1S) - 1 - [3 - (2-ナフチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 7-オキソノニル } アセトアミド;

2 - { (1S) - 1 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 7-オキソノニル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - ((1S) - 1 - { [(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;
3-ニトロ-N - [7-オキソ-1 - (4-フェニル-2-フリル) オクチル] ベンゼンスルホンアミド;

2 - ((1S) - 7 - [(エチルスルホニル) アミノ] - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5 - (2-ナフチル) - 2 - ((1S) - 8, 8, 8-トリフルオロ-1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソオクチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

3-ニトロ-N - [7-オキソ-1 - (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) オクチル] ベンゼンスルホンアミド;

2 - ((1S) - 7-アミノ-1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - ((1S) - 7 - (ジメチルアミノ) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - ((1S) - 7 - (イソプロピルアミノ) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - ((1S) - 7-アニリノ-1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - ((1S) - 7 - (ベンジルアミノ) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2 - { (1S) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 7-オキソヘプチル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

10

20

30

40

50

1-メチル-4-[({ (1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4h-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムトリフルオロアセテート;

(3S)-1-メチル-3-[({ (1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピロリジニウムトリフルオロアセテート;

(3S)-1-メチル-3-[({ (1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムトリフルオロアセテート;

N- { (1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} -1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド; 10

4-シアノ-N- { (1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソノニル} ベンゼンスルホンアミド;

2- ((1S)-7-[メトキシ(メチル)アミノ]-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

1-メチル-4-[({ (1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート);

4-[({ (1S)-7-(ヒドロキシアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル} アミノ) カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート); 20

2- { (1S)-6-カルボキシ-1- [(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] ヘキシル} -5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

4-[({ (1S)-7-[(2-アミノフェニル) アミノ]-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル} アミノ) カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート);

2-[(1S)-6-カルボキシ-1- ({ [(3R)-1-メチルピロリジニウム-3-イル] カルボニル} アミノ) ヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート); 30

2-[(1S)-6-カルボキシ-1- ({ [(3S)-1-メチルピロリジニウム-3-イル] カルボニル} アミノ) ヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2- ((1S)-6-カルボキシ-1- { [(ジメチルアミノ) スルホニル] アミノ} ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

4-[({ (1S)-7-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル} アミノ) カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート); 40

2- ((1S)-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソ-7- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] アミノ} ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S)-7-(エチルアミノ)-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

(3S)-3-[({ (1S)-1-[3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソノニル} アミノ) カルボニル]-1-メチルピロリジニウムトリフルオロアセテート; 50

4- [({ (1S) - 1 - [3 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] - 7-オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタントリフルオロアセテート ;

N- { (1S) - 1 - [3 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] - 7-オキソノニル } - 2- (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセトアミド ;

2- (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - N- { (1S) - 1 - [3 - (3-メトキシフェニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] - 7-オキソノニル } アセトアミド ;

2- (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - N- [7-オキソ-1- (4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) オクチル] アセトアミド ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1S) - 1 - [(1H-インドール-3-イルアセチル) アミノ] - 7-オキソノニル } - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

1- [2- ({ (1S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル } アミノ) - 2-オキソエチル] - 1H-ベンズイミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1S) - 1 - { [(7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

6- [2- ({ (1S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル } アミノ) - 2-オキソエチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

5- (2-ナフチル) - 2- ((1S) - 7-オキソ-1- { [(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセチル] アミノ } ノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1 - { [(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル) アセチル] アミノ } - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

10

20

30

40

50

2-((1S)-1-{[(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5-(2-ナフチル)-2-((1S)-7-オキソ-1-{[(2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ}ノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-エチル-1-[3-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]-7-オキソノニル}アミノ)-3-オキソプロピル]-1H-ベンズイミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート)；

5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-1-[(1-ナフチルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-1-[(2-ナフチルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5-(2-ナフチル)-2-((1S)-7-オキソ-1-{[(2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ}ノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(4-メチル-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-7-オキソ-1-[(フェニルアセチル)アミノ]ノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(2,6-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(2,4-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({ [2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-({ [2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソ-7-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)ヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-[(1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソ-7-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-メチル-1-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソノニル}アミノ)-2-オキソエチル]-1H-ベンズイミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート)；

10

20

30

40

50

1- [2- ({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) - 2-オキソエチル] - 2- (トリフルオロメチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
2- { (1 S) - 1 - [(1 H-インダゾール-1-イルアセチル) アミノ] - 7-オキソノニル} - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

3- [2- ({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) - 2-オキソエチル] キノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1 S) - 1 - { [(ジメチルアミノ) (オキソ) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

10

2- { (1 S) - 1 - [(1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イルアセチル) アミノ] - 7-オキソノニル} - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1 S) - 1 - { [(2-メチル-1 H-インドール-1-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- { (1 S) - 1 - [(1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルアセチル) アミノ] - 7-オキソノニル} - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

20

2- ((1 S) - 1 - { [(5-シアノ-1 H-インドール-1-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1 S) - 1 - { [(ジメチルアンモニオ) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1-メチル-4- [({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

30

4- [({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート) ;

(7 S) - 7- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - N-メチル-7- [5- (2-ナフチル) - 4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ヘプタンアミド ;

4- [({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタントリフルオロアセテート ;

2-エチル-1- [3- ({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) - 3-オキソプロピル] - 1 H-ベンズイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

40

6- [2- ({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) - 2-オキソエチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イウムトリフルオロアセテート ;

1-メチル-4- [({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムトリフルオロアセテート ;

(3 R) - 1-メチル-3- [({ (1 S) - 1 - [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピロリジニ

50

ウムトリフルオロアセテート；

(4R) - 4 - [({ (1S) - 1 - [5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- β -カルボリン-2-イウムビス (トリフルオロアセテート)；

(7S) - 7 - { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ } - N-メチル-7 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ヘプタンアミド；

4 - [({ (1S) - 6-カルボキシ-1 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ヘキシル } アミノ) カルボニル] - 1-メチルピペリジニウムトリフルオロアセテート；

(7S) - 7 - [5 - (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7 - [(1, 3-チアゾール-4-イルカルボニル) アミノ] ヘプタン酸；

4 - [({ (1S) - 1 - [5 - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-6-イル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル] - 7-オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1-メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート)；

2 - (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - N- { (1S) - 1 - [4 - (2-ナフチル) - 1, 3-オキサゾール-2-イル] - 7-オキソノニル } アセトアミド；

2 - ((1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - { [(1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-イル) カルボニル] アミノ } ヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2 - [2 - ({ (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - [5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソヘプチル } アミノ) - 2-オキソエチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリウムビス (トリフルオロアセテート)；

2 - { (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - [(ピペリジン-1-イルアセチル) アミノ] ヘプチル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

4 - [({ (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - [5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソヘプチル } アミノ) カルボニル] - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート)；

5 - [({ (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - [5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル] - 7-オキソヘプチル } アミノ) カルボニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-1-イウムビス (トリフルオロアセテート)；

2 - ((1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - { [(5-ピロリジン-1-イル-2H-テトラゾール-2-イル) アセチル] アミノ } ヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2 - { (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - [(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル) アミノ] ヘプチル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2 - ((1S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - { [(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル) カルボニル] アミノ } - 7-オキソヘプチル) - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2 - { (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - [(ピリジン-3-イルカルボニル) アミノ] ヘプチル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2 - { (1S) - 7 - (メチルアミノ) - 7-オキソ-1 - [(フェニルアセチル) アミノ] ヘプチル } - 5 - (2-ナフチル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

(7S) - 7 - ({ [(3S) - 1-メチルピロリジン-3-イル] カルボニル } アミノ

10

20

30

40

50

) - 7 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ヘプタン酸 ;

(3 S) - 3 - [({ (1 S) - 6 - カルボキシ - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] ヘキシル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピロリジニウムトリフルオロアセテート ;

(3 S) - 3 - [({ (1 S) - 7 - アミノ - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 7 - オキソヘプチル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピロリジニウムトリフルオロアセテート ;

4 - [({ (1 S) - 1 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ (1 S) - 1 - [5 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [({ (1 S) - 1 - [5 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - [(1 S) - 1 - { [(ベンジルアミノ) カルボニル] アミノ } - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - [(1 S) - 1 - ({ [(4 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - [(1 S) - 1 - { [(シクロペンチルアミノ) カルボニル] アミノ } - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - ((1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - { [(3 - ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } - 7 - オキソヘプチル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - [(1 S) - 1 - { [(4 - シアノフェニル) スルホニル] アミノ } - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - [(1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ({ [(3 S) - 1 - メチルピロリジニウム - 3 - イル] カルボニル } アミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - [(1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - ({ [(3 R) - 1 - メチルピロリジニウム - 3 - イル] カルボニル } アミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - [(1 S) - 1 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

1 - メチル - 4 - [({ (1 R) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

(3 R) - 3 - [({ (1 S) - 6 - カルボキシ - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ヘキシル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピロリジニウムトリフルオロアセテート ;

5 - メトキシ - N - { (1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 7 - オキソヘプチル } - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(7 S) - 7 - { [(ベンジルアミノ) カルボニル] アミノ } - N - メチル - 7 - [5 - (2 - ナフチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ヘプタンアミド ;

2 - ((1 R) - 1 - { [(5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセチル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

4 - [({ (1 S) - 1 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

3 - [2 - ((1 S) - 1 - { [(1 - メチルピペリジニウム - 4 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 5 - イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

6 - [2 - ((1 S) - 1 - { [(1 - メチルピペリジニウム - 4 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 5 - イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

1 - メチル - 4 - ({ [(1 S) - 7 - オキソ - 1 - (5 - キノリン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) ノニル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - ({ [(1 S) - 1 - (5 - イソキノリン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) - 7 - オキソノニル] アミノ } カルボニル) - 1 - メチルピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

1 - メチル - N - { 1 - [2 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] - 7 - オキソノニル } ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

1 - メチル - N - [7 - オキソ - 1 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ノニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

2 - [(1 S) - 1 - (アセチルアミノ) - 7 - オキソノニル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - ((1 S) - 1 - { [(1, 3 - ジメチルピロリジニウム - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) - 3 - オキソプロピル] チオモルホリン - 4 - イウム 1, 1 - ジオキシドビス (トリフルオロアセテート) ;

5 - (2 - ナフチル) - 2 - { (1 S) - 7 - オキソ - 1 - [(トリフルオロアセチル) アミノ] ノニル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

2 - ((1 S) - 1 - { [2 - (ジメチルアンモニオ) - 2 - メチルプロパノイル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - ((1 S) - 1 - { [(1 - メチルアゼチジニウム - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - [(1 S) - 1 - { [3 - (2 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) プロパノイル] アミノ } - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソヘプチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

6 - [2 - ({ (1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル] - 7 - オキソヘプチル } アミノ) - 2 - オキソエチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - ((1 S) - 7 - (メチルアミノ) - 7 - オキソ - 1 - { [(2 - オキソキナゾリン - 1 (2 H) - イル) アセチル] アミノ } ヘプチル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;

10

20

30

40

50

2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-{[(2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ}ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

1-エチル-3-[({(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル}アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-1-{[メトキシ(オキソ)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[2-メチル-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ノニル]アセトアミド;

1-メチル-4-([(1S)-7-オキソ-1-(5-キノリン-2-イル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)ピペリジニウムジクロライド;

1-メチル-4-[({(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソノニル}アミノ)(オキソ)アセチル]ピペラジン-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-1-{[モルホリン-4-イル(オキソ)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[アミノ(オキソ)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[3-(ジエチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-1-{[3-(ジメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-1-{[(5-シアノ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(カルボキシカルボニル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(メチルスルホニル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-メトキシ-2-メチル-3-(2-オキソ-2-{[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジニウム-2-イル)ノニル]アミノ}エチル)-1H-インドリウムビス(トリフルオロアセテート);

2-エチル-1-(3-オキソ-3-{[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジニウム-2-イル)ノニル]アミノ}プロピル)-1H-3,1-ベンズイミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

1-メチル-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル}ピペリジン-4-カルボキサミド;

6-[2-((1S)-1-{[(1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリニウムトリクロライド;

10

20

30

40

50

N- { (1S) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } キヌクリジン - 4 - カルボキサミド ;
 4 - メトキシ - 2 - [2 - ((1S) - 1 - { [(1 - メチルピペリジニウム - 4 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウム - 5 - イル] キノリニウムトリクロライド ;

ならびにこの医薬的に許容される遊離塩基、塩、代替塩および立体異性体である。

【0171】

本発明の範囲内の詳細な中間体は、

2 - [(1S) - 1 - アンモニオ - 6 - カルボキシヘキシル] - 5 - (2 - ナフチル)
 - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
 (1S) - 1 - [3 - (2 - ナフチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル]
 - 7 - オキソノナン - 1 - アミニウムトリフルオロアセテート ;
 tert - ブチル { (1S) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 2 -
 イル] - 7 - オキソノニル } カルバメート ;
 (1S) - 7 - オキソ - 1 - (4 - フェニルピリジン - 2 - イル) ノナン - 1 - アミニウ
 ムトリフルオロアセテート ;

2 - [(1S) - 1 - アンモニオ - 7 - オキソオクチル] - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H
 - イミダゾール - 3 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
 2 - [(1S) - 1 - アンモニオ - 7 - オキソオクチル] - 5 - フェニル - 1 H - イミダ
 ザゾール - 3 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

ならびにこの医薬的に許容される遊離塩基、塩、代替塩および立体異性体を含む。

【0172】

本発明の範囲内のさらなる詳細な化合物は、

2 - { (1S) - 1 - [(カルボキシカルボニル) アミノ] - 7 - オキソノニル } - 5 -
 (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;
 2 - ((1S) - 1 - { [モルホリン - 4 - イル (オキソ) アセチル] アミノ } - 7 - オ
 キソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロア
 セテート ;
 5 - (2 - ナフチル) - 2 - { (1S) - 7 - オキソ - 1 - [(トリフルオロアセチル)
 アミノ] ノニル } - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート ;
 2 - ((1S) - 1 - { [(1 - メチルアゼチジニウム - 3 - イル) カルボニル] アミノ
 } - 7 - オキソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムジク
 ロライド ;

2 - ((1S) - 1 - { [(5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)
 アセチル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)
 フェニル] - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムトリフルオロアセテート ;
 5 - (2 - メトキシキノリン - 3 - イル) - 2 - ((1S) - 1 - { [(1 - メチルアゼ
 チジニウム - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾ
 ール - 3 - イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2 - ((1S) - 1 - { [3 - (ジメチルアンモニオ) プロパノイル] アミノ } - 7 - オ
 キソノニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムジクロライド ;
 4 - メトキシ - 2 - [2 - ((1S) - 1 - { [(1 - メチルアゼチジニウム - 3 - イル)
 カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 5 -
 イル] キノリニウムトリクロライド ;

N - { (1S) - 1 - [5 - (2 - ナフチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イ
 ル] - 5 - オキソヘプチル } キヌクリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - { (1S) - 1 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサ
 ジアゾール - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } - 1 - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサ
 ミド ;

5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (1 - { [(5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インド

10

20

30

40

50

ール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

4- { [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル} モルホリン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート);

2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- [(1E) -3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル] -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5- (2-カルボキシエチル) -2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

10

5-アセチル-2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-シクロヘキシル-2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソウンデシル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

20

2- ((1S) -7-シクロプロピル-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -9-メチル-7-オキソデシル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -8-ヒドロキシ-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソオクチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -7- (2-フリル) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル) -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

30

2- [(1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -8- (メチルスルフィニル) -7-オキソオクチル] -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- [(1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -8- (メチルスルホニル) -7-オキソオクチル] -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -8- (アミノスルホニル) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソオクチル) -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

40

1-メチル-4- ({ [(1S) -7-オキソ-1- (4-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル) -7-ピリジン-2-イルヘプチル] アミノ} カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート);

2- ((1S) -7-アミノ-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル) -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) -6-カルボキシ-1- { [(ジメチルアミノ) スルホニル] アミノ} ヘキシル) -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

50

2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-{[(1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-[(1S)-1-{[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S)-1-{[(1-メチルアセチルニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-L-タートレート;

2-((1S)-1-{[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(7-メトキシ-6,7-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(1-ナフチルアセチル)アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)アセチル]

10

20

30

40

50

アミノ} - 7-オキソオクチル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

6-(2-オキソ-2-{[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}エチル)[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-イウムビス(トリフルオロアセテート);

3-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}カルボニル)-3,4-ジヒドロスピロ[イソクロメン-1,4'-ピペリジニウム]ビス(トリフルオロアセテート);

4-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}カルボニル)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピペリジニウム]ビス(トリフルオロアセテート);

5-クロロ-2-(2-オキソ-2-{[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}エチル)-1H-3,1-ベンズイミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-7-オキソ-1-{[(2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ}オクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-7-オキソ-1-{[(2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ}オクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(2H-インドゾール-2-イルアセチル)アミノ]}-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

3-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)オクチル]アミノ}カルボニル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニウム]ビス(トリフルオロアセテート);

2-((1S)-7-オキソ-1-{[(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルボニル]アミノ}オクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-{(1S)-1-[(2-ナフチルアセチル)アミノ]}-7-オキソオクチル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-クロロ-1H-イミダゾール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

2-(2-{(1S)-1-[(1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタ-4-イルカルボニル)アミノ]}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)-4-メトキシキノリニウムトリス(トリフルオロアセテート);

4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イ

10

20

30

40

50

ンドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-
 1-イウム-5-イル] キノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;
 5-メトキシ-N- { (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-
 2-イル] -7-オキソノニル} -1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 1-メチル-4- [({ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-
 2-イル] -7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ピペリジニウムトリフルオロア
 セテート ;
 4- [({ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル]
 -7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] -1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オク
 タントリフルオロアセテート ;
 N, N, 2-トリメチル-1- ({ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オ
 キサゾール-2-イル] -7-オキソノニル} アミノ) -1-オキソプロパン-2-アミ
 ニウムトリフルオロアセテート ;
 1-メチル-3- [({ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-
 2-イル] -7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] アゼチジニウムトリフルオロア
 セテート ;
 N- { (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -7
 -オキソノニル} アセトアミド ;
 N, N-ジメチル-N' - { (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾ
 ール-2-イル] -7-オキソノニル} エタンジアミン ;
 8- [2- (1- { [(1-メチルピペリジニウム-4-イル) カルボニル] アミノ} -
 7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] キノリニウムトリス
 (トリフルオロアセテート) ;
 2- ((1S) -1- { [(1-メチルピペリジニウム-4-イル) カルボニル] アミノ
 } -7-オキソノニル) -6-フェニルピリジニウムビス (トリフルオロアセテート) ;
 N- { (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -7
 -オキソノニル} -2- (2-オキソキナゾリン-1 (2H) -イル) アセトアミド ;
 3- (2-エチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -N- { (1S) -1- [5
 - (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾール-2-イル] -7-オキソノニル} プロパン
 アミド ;
 N, N-ジメチル-2- ({ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3-オキサゾ
 ール-2-イル] -7-オキソノニル} アミノ) -2-オキソエタンアミニウムトリフル
 オロアセテート ;
 2-エチル-1- (3-オキソ-3- { [(1S) -7-オキソ-1- (6-フェニルピ
 リジニウム-2-イル) ノニル] アミノ} プロピル) -1H-3, 1-ベンズイミダゾ
 ール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
 4- ({ [(1S) -7-オキソ-1- (6-フェニルピリジニウム-2-イル) ノニル
] アミノ} カルボニル) -1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフル
 オロアセテート) ;
 2- ((1S) -1- { [(ベンジルアミノ) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル
) -6-フェニルピリジニウムトリフルオロアセテート ;
 2- ((1S) -7- [メトキシ (メチル) アミノ] -1- { [(5-メトキシ-2-メ
 チル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル) -5-
 フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
 2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)
 アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5-キノキサリン-2-イル-1H-イミダ
 ゴール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
 2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)
 アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- (3-メトキシ-2-ナフチル) -1H
 -イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

10

20

30

40

50

5- { [ベンジル (メチル) アンモニオ] メチル} - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- { [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1S) - 1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシデシル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

10

2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 5- (2-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 5- (3-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

6- [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

5- [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] - 2-メチルキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

20

5- [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

5- [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] - 8-メチルキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

8-メトキシ-5- [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

30

5- (1-ベンゾチエン-7-イル) - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5- (1H-インドール-5-イル) - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5- [3- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

40

5- (3-メトキシ-2-ナフチル) - 2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1S) - 1- { [(2-エチル-5-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキシノニル) - 5-キノキサリン-2-イル-1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1S) - 1- { [(2-エチル-6-メチル-1H-インドール-3-イル) ア

50

セチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-[4-(ジメチルアンモニオ) フェニル]-2-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-(3-カルボキシフェニル)-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-ピフェニル-2-イル-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-ジベンゾ[b, d] フラン-4-イル-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-[3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) フェニル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5-[(ジメチルアンモニオ) メチル]-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート);

5-(1, 4-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-{[2-(メチルチオ) エチル] アミノ} - 7-オキソヘプチル) - 5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-7-(メトキシアミノ)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソヘプチル) - 5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-7-(エトキシアミノ)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソヘプチル) - 5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インデン-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2-((1S)-1-{[(5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-

10

20

30

40

50

- イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[3-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-{(1S)-1-[(1-ベンゾチエン-3-イルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-{(1S)-1-[(1H-インドール-6-イルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[3-(5-メトキシ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムトリフルオロアセテート；
 4-({[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジニウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(トリフルオロアセテート)；
 2-((1S)-1-{[2-(ジメチルアンモニオ)-2-メチルプロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
 5-(3,5-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムトリフルオロアセテート；
 2-((1S)-1-{[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオ

ロアセテート；

2-((1S)-1-{[(7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-エチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-(5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]アセトアミド；

10

2-((1S)-1-{[(5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-[5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]アセトアミド；

3-(1H-インドール-1-イル)-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]プロパンアミド；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

20

2-((1S)-7-オキソ-1-{[3-(2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)プロパノイル]アミノ}ノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-{(1S)-7-オキソ-1-[(キノリン-3-イルアセチル)アミノ]ノニル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-{(1S)-7-オキソ-1-[(キノリン-5-イルアセチル)アミノ]ノニル}-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[3-(6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

30

2-((1S)-1-{[3-(6-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アセトアミド；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-8-メチル-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-6-カルボキシ-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}ヘキシル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

40

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-チエニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-キノリン-8-イル-1H-イミダゾール

50

ル-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

3-[2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]ピリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；

10

5-(3-シアノフェニル)-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

20

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[2-フルオロフェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

30

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[3-(エトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[4-(エトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

5-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

40

5-[2-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[4-シアノフェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；

2-((1S)-1-{[5-(3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；

6-(2-オキソ-2-{[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダ

50

- ゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} エチル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
- 2- { (1S) -1- [(1-ベンゾフラン-5-イルアセチル) アミノ] -7-オキソノニル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- { (1S) -1- [(1-ベンゾチエン-2-イルアセチル) アミノ] -7-オキソノニル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- ((1S) -1- { [(2-エチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- [2- ((1S) -1- { [3- (ジメチルアンモニオ) プロパノイル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] -4-メトキシキノリニウムトリス (トリフルオロアセテート) ;
- 5- (4-クロロフェニル) -2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 5- (3, 4-ジクロロフェニル) -2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 5- (3-ブロモフェニル) -2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- ((1S) -7-メトキシ-1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソヘプチル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- (2-フェニルエチル) -1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 7- (3-オキソ-3- { [(1S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} プロピル) -1, 8-ナフチリジン-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
- 7- (3-オキソ-3- { [(1S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} プロピル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;
- N³, N³-ジメチル-N- [{ (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -7-オキソノニル} -α-アラニンアミド ;
- 2- { (1S) -7-オキソ-1- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イルカルボニル) アミノ] ノニル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- { (1S) -7-オキソ-1- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチエン-3-イルカルボニル) アミノ] ノニル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- ((1S) -7-オキソ-1- { [3- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパノイル] アミノ} ノニル) -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;
- 2- { (1S) -1- [({2- [2- (ジメチルアンモニオ) エチル] -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル} カルボニル) アミノ] -7-オキソノニル} -5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

ート) ;

6-ベンジル-2-オキソ-3-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;

7-(4-オキソ-4-{ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}ブタノイル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[2, 3-b]-1, 6-ナフチリジン-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;

2-((1S)-1-{ [(2-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2-メチル-3-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

2-(2-オキソ-2-{ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

4-[2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]ピリジニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5-(3-アンモニオフェニル)-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;

5-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5-[3-(アンモニオメチル)フェニル]-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;

5-[2-(アンモニオメチル)-4-フルオロフェニル]-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート) ;

5-ビフェニル-3-イル-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

3-[2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]キノリニウムビス(トリフルオロアセテート) ;

5-(3-カルボキシフェニル)-2-((1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イ

10

20

30

40

50

- ミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(3-{[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}フェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1R)-1-{[(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)； 10
- 2-[(1S)-1-({[1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-[(1S)-1-({[5-メトキシ-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-[(1S)-1-({[5-メトキシ-2-メチル-1-(2-ピロリジニウム-1-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)； 20
- 4-{2-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-オキソ-2-{[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}エチル)-1H-インドール-1-イル]エチル}モルホリン-4-イウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 2-((1S)-1-{[(5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 2-[(1S)-1-({[5-(ジメチルアンモニオ)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル}アミノ)-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)； 30
- 1-メチル-4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソウンデシル]アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 1-メチル-4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソデシル]アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- N-[1-(5-アセチル-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド； 40
- 2-[2-((1S)-1-{[3-(ジメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]-4-メトキシキノリニウムトリクロライド；
- 2-((1S)-1-{[(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート；
- 6-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルボニル)キノリニウムビス(トリフルオロアセテート)；
- 6-({[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウ 50

ム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) イソキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

5-メチル-6- ({ [(1 S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3, 5-ジイウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

2- (5-メチル-1-ベンゾチエン-3-イル) -N- [(1 S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1 H-イミダゾール-2-イル) ノニル] アセトアミド ;

2- [(1 S) -1- ({ [1- (カルボキシメチル) -5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル] アセチル} アミノ) -7-オキソノニル] -5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

10

4- { [5-メトキシ-2-メチル-3- (2-オキソ-2- { [(1 S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} エチル) -1 H-インドール-1-イル] アセチル} -1-メチルピペラジン-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

7-メチル-2- ({ [(1 S) -7-オキソ-1- (5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-4, 7-ジイウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

2- { (1 S) -1- [({5- [(ジメチルアンモニオ) メチル] -2-メチル-1 H-インドール-3-イル} アセチル) アミノ] -7-オキソノニル} -5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

20

5-プロモ-2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5- (4-カルボキシフェニル) -2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5- (3-ヒドロキシフェニル) -2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

30

5- [2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] イソキノリニウムビス (トリフルオロアセテート) ;

5- {4- [(ジメチルアンモニオ) メチル] フェニル} -2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

4-メトキシ-2- [2- ((1 S) -1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート) ;

40

5- (2-カルボキシフェニル) -2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

5- [4- (ジメチルアンモニオ) フェニル] -2- ((1 S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1 H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

2- ((1 S) -7-オキソ-1- { [(4, 5, 6, 7-テトラフルオロ-1 H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} ノニル) -5-フェニル-1 H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1 S) -1- { [(5-フルオロ-2-メチル-1 H-インドール-3-イル)

50

アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

1-メチル-N- { (1S) - 1- [5- (2-ナフチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アゼチジン-3-カルボキサミド;

2- { (1S) - 7-オキソ-1- [(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イルアセチル) アミノ] ノニル} - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

4- ({ [(1S) - 6-カルボキシ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ヘキシル] アミノ} カルボニル) - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート);

4- ({ [(1S) - 7- (メトキシアミノ) - 7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ヘプチル] アミノ} カルボニル) - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート);

1-メチル-4- ({ [(1S) - 7-オキソ-1- (4-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル) - 7- (2-チエニル) ヘプチル] アミノ} カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート);

2- { (1S) - 7-オキソ-1- [(1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-3-イルアセチル) アミノ] ノニル} - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- ((1S) - 1- { [(5-メトキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5- (2-フルオロキノリン-3-イル) - 2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート);

2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート);

8-メトキシ-5- [2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート);

5- [4- (ジメチルアミノ) フェニル] - 2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート);

2-メチル-1- ({ [(1S) - 7-オキソ-1- (5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムビス (トリフルオロアセテート);

5- (3-カルボキシフェニル) - 2- { (1S) - 7-オキソ-1- [(2-チエニルカルボニル) アミノ] ノニル} - 1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート;

4-メトキシ-2- (2- { (1S) - 1- [(3-モルホリン-4-イウム-4-イルプロパノイル) アミノ] - 7-オキソノニル} - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル) キノリニウムトリクロライド;

2- [2- ((1S) - 1- { [3- (1H-イミダゾール-1-イウム-1-イル) プロパノイル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] - 4-メトキシキノリニウムトリクロライド;

2- [2- ((1S) - 1- { [(4-アセチルピペラジン-1-イウム-1-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] - 4-メトキシキノリニウムトリクロライド;

2- [2- ((1S) - 1- { [(ジメチルアンモニオ) アセチル] アミノ} - 7-オキ

10

20

30

40

50

ソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] - 4-メトキシキノリニウム
トリクロライド;

4-メトキシ-2- (2- { (1S) - 7-オキソ-1- [(ピペリジニウム-1-イル
アセチル) アミノ] ノニル} - 1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル) キノリニウ
ムトリクロライド;

4-メトキシ-2- [2- ((1S) - 1- { [(4-メチルピペラジン-4-イウム-
1-イル) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウム
-5-イル] キノリニウムトリクロライド;

4-メトキシ-2- [2- ((1S) - 1- { [(4-メチルモルホリン-4-イウム-
2-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1-イウ
ム-5-イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート);

4-メトキシ-2- [2- ((1S) - 1- { [3- (4-メチルピペラジン-4-イウ
ム-1-イル) プロパノイル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-1
-イウム-5-イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート);

4-メトキシ-2- [2- ((1S) - 1- { [(4-メチルピペラジン-4-イウム-
1-イル) (オキソ) アセチル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-
1-イウム-5-イル] キノリニウムトリス (トリフルオロアセテート);

2- [(1S) - 1- ({ [1- (N, N-ジメチルグリシル) アゼチジン-3-イル]
カルボニル} アミノ) - 7-オキソノニル] - 5- (4-メトキシキノリン-2-イル)
- 1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

2- [(1S) - 1- ({ [1- (2-メトキシエチル) アゼチジニウム-3-イル] カ
ルボニル} アミノ) - 7-オキソノニル] - 5- (4-メトキシキノリン-2-イル) -
1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート);

1-メチル-3- [({ (1S) - 1- [5- (1, 8-ナフチリジン-2-イル) - 1
, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ア
ゼチジニウムホルメート;

1-メチル-3- [({ (1S) - 1- [5- (1, 6-ナフチリジン-2-イル) - 1
, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ア
ゼチジニウムホルメート;

1-メチル-3- [({ (1S) - 1- [5- (1, 6-ナフチリジン-8-イル) - 1
, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] ア
ゼチジニウムホルメート;

3- ({ (1S) - 1- [5- (4-メトキシキノリン-2-イル) - 1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) - N, N-ジメチル-3-オキ
ソプロパン-1-アミニウムホルメート;

4- [({ (1S) - 1- [5- (4-メトキシキノリン-2-イル) - 1, 3, 4-オ
キサジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] - 1-アゾニア
ビシクロ [2. 2. 2] オクタンホルメート;

2- ((1S) - 1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ
} - 7-オキソノニル) - 5- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) -
1H-イミダゾール-3-イウムビス (トリフルオロアセテート);

N- { (1S) - 1- [5- (4-メトキシキノリン-2-イル) - 1, 3, 4-オキサ
ジアゾール-2-イル] - 7-オキソノニル} - 2- (1H-ピロロ [3, 2-c] ピリ
ジン-3-イル) アセトアミド;

5- (4-メトキシキノリン-2-イル) - 2- { (1S) - 7-オキソ-1- [(1H
-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル) アセチル] アミノ] ノニル} - 1H-イミダ
ゾール-1-イウムトリフルオロアセテート;

5- (3-カルボキシフェニル) - 2- ((1S) - 1- { [(1-メチルピペリジン-
4-イル) カルボニル] アミノ} - 7-オキソノニル) - 1H-イミダゾール-3-イウ
ムトリフルオロアセテート;

10

20

30

40

50

5- (3-カルボキシフェニル) -2- { (1S) -1- [(モルホリン-4-イルアセチル) アミノ] -7-オキソノニル} -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

5- (3-カルボキシフェニル) -2- { (1S) -1- [(N, N-ジメチルグリシル) アミノ] -7-オキソノニル} -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) -1- { [(1-メチルピペリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- (3- { [(メチルスルホニル) アミノ] カルボニル} フェニル) -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート ;

2- ((1S) -1- { [3- (3-メトキシアゼチジニウム-1-イル) プロパノイル] アミノ} -7-オキソノニル) -5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イウムビス (トリフルオロアセテート) ;

3- ({ [(1S) -7-オキソ-1- (5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) -1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート) ;

4- ({ [(1S) -7-オキソ-1- (5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) ノニル] アミノ} カルボニル) -1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリフルオロアセテート) ;

5- (2-メトキシキノリン-3-イル) -2- ((1S) -1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-3-イウムジクロライド ;

2- ((1S) -1- { [(ジメチルアンモニオ) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- (4-メトキシキノリン-2-イル) -1H-イミダゾール-1-イウムジクロライド ;

3- [({ (1S) -1- [5- (2-メトキシキノリン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -7-オキソノニル} アミノ) カルボニル] -1-メチルアゼチジニウムクロライド ;

N- { (1S) -1- [5- (2-メトキシキノリン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -7-オキソノニル} -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド ;

N- { (1S) -7- [メトキシ (メチル) アミノ] -1- [5- (2-メトキシキノリン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -7-オキソヘブチル} -1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド ;

ならびにこの医薬的に許容される遊離塩基、塩、代替塩および立体異性体である。

【0173】

本発明には式 I の化合物の遊離塩基が、この医薬的に許容される塩および立体異性体と同様に含まれる。本明細書で例示する具体的な化合物の一部は、アミノ化合物のプロトン化塩である。2個以上のN原子を含有する複素環式環を備えた式 I の化合物は、N原子のいずれか1個、一部またはすべてでプロトン化できる。「遊離塩基」という用語は、非塩形のアミン化合物を指す。含まれる医薬的に許容される塩は、本明細書で説明する具体的な化合物に関して例示された塩だけでなく、式 I の化合物の遊離形の代表的な医薬的に許容される塩すべてを含む。説明する具体的な塩化合物の遊離形は、当分野で公知の技法を使用して単離できる。たとえば遊離形は、塩を適切な希釈水性塩基溶液、たとえば希釈水性NaOH、カリウムカーボネート、アンモニオおよびナトリウムバイカーボネートによって処理することによって再生できる。遊離形はこのそれぞれの塩形とはある物理的特性、たとえば極性溶媒中での溶解度が多少異なることがあるが、酸および塩基塩はそうでなければ、本発明のためのこのそれぞれの遊離形と製薬的に同等である。

【0174】

本化合物の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する本発明の化合物から従来の化学的方法によって合成できる。一般に塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによって、または遊離塩基を所望の塩形成無機または有機酸の化学量論量

10

20

30

40

50

または過剰量と適切な溶媒または溶媒の各種の組合せの中で反応させることのどちらかによって調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機または有機塩基との反応によって形成される。

【0175】

したがって本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、塩基性の本化合物に無機または有機酸を反応させることによって生成されるような本発明の化合物の従来の非毒性塩を含む。たとえば従来の非毒性塩は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などに由来する塩はもちろんのこと、有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸などから調製される塩も含む。好ましくは、本発明の医薬的に許容される塩は、式(I)の化合物の1当量および無機または有機酸の1、2または3当量を含む。さらに詳細には、本発明の医薬的に許容される塩は、トリフルオロアセテートまたはクロライド塩、特にトリフルオロアセテート塩である。好ましくは、本発明の医薬的に許容される塩は、タートレート塩である。

10

【0176】

本発明の化合物が酸性であるとき、適切な「医薬的に許容される塩」は、無機塩基および有機塩基を含む医薬的に許容される非毒性塩基から調製された塩を指す。無機塩基に由来する塩は、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第2鉄塩、第1鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第2マンガン塩、第1マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などを含む。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。医薬的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、1級、2級および3級アミン、天然発生型置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、たとえばアルギニン、ペタインカフェイン、コリン、N, N¹-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を含む。

20

30

【0177】

上述の医薬的に許容される塩および他の代表的な医薬的に許容される塩の調製は、Berg et al., 「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19によってさらに十分に説明されている。

【0178】

生理的条件下で化合物中の脱プロトン化酸性部分、たとえばカルボキシル基がアニオン性であり、この電荷が次にプロトン化またはアルキル化塩基性部分、たとえば4級窒素原子のカチオン性電荷に対して内部的に平衡にされるため、本発明の化合物が潜在的に内部塩または両性イオンであることも注目される。

40

【0179】

本発明の化合物は、療法によるヒトまたは動物の体の処置方法で使用できる。

【0180】

本発明の化合物は、ヒトおよび動物の健康のための各種用途で利用される。本発明の化合物は、他の疾患の中でも癌の処置に有用なヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤である。HDACは、ヒストンを含むタンパク質のリジン酸基からのアセチル基の除去を触媒し、HDAC阻害剤は、遺伝子発現、細胞分化、細胞周期進行、成長停止、および/またはアポトーシスに影響を及ぼすことを含む多様な生物機能を示す。J. Med. Chem. 2003, 46: 5097およびCurr. Med. Chem. 2003, 10:

50

2343を参照。

【0181】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患を処置するために使用される。本明細書で提供する方法および組成物によって処置できる疾患状態は、これに限定されるわけではないが、癌（以下でさらに詳細に議論する）、神経変性疾患、統合失調症および脳卒中を含む。

【0182】

本明細書で提供する化合物、組成物および方法は特に、充実性腫瘍、たとえば皮膚、乳癌、脳腫瘍、子宮頸癌、精巣癌などを含む癌の処置に有用であると考えられる。特に、本発明の化合物、組成物および方法によって処置できる癌は、これに限定されるわけではないが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性肺癌（扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、osteochondroma（骨軟骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣細胞腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、顆粒膜-英膜細胞腫、セルトリ・ライディッシュ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平細胞癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（癌）；血液学：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平細胞癌、カボジ肉腫、母斑異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽細胞腫を含む。したがって本明細書で提供するような「癌性細胞」という用語は、上で定義した条件のいずれか1つに罹患した細胞を含む。

【0183】

したがって本発明は、細胞増殖疾患を処置する医薬品の製造で使用するために式Iの化合物を提供する。

【0184】

本発明は、細胞増殖疾患の処置方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式Iの化合物または式Iの化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0185】

本発明の化合物は、これに限定されるわけではないが、ポリグルタミン拡張関連神経変性、ハンチントン舞蹈病、ケネディ病、脊髓小脳失調症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、タンパク質凝集関連神経変性、マシャド・ジョセフ病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、海綿状脳症、プリオン関連疾患および多発性硬化症（MS）を含む神経変性疾患の処置または防止においても有用である。WO 02/090534およびWO 03/083067を参照。

【0186】

したがって本発明は、神経変性疾患を処置または防止する医薬品の製造で使用するための式 I の化合物を提供する。

【0187】

本発明は、神経変性疾患を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0188】

本発明の化合物は、精神遅滞、特に「X 染色体関連精神遅滞」および「ルビンスタイン・テイビ症候群」の処置または防止にも有用であり得る。

【0189】

したがって本発明は、精神遅滞を処置または防止する医薬品の製造のための式 I の化合物を提供する。

【0190】

本発明は、精神遅滞を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0191】

本発明の化合物は、統合失調症の処置または防止にも有用であり、WO 02/090534 を参照。

【0192】

したがって本発明は、統合失調症を処置または防止する医薬品の製造のための式 I の化合物を提供する。

【0193】

本発明は、統合失調症を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0194】

本発明の化合物は、これに限定されるわけではないが、脳卒中、関節リウマチ、エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎および外傷性脳損傷を含む炎症性疾患の処置または防止にも有用である。Leoniet al., PNAS, 99 (5): 2995-3000 (2002)、Suuronen et al., J. Neurochem. 87: 407-416 (2003) および Drug Discovery Today, 10: 197-204 (2005) を参照。

【0195】

したがって本発明は、炎症性疾患を処置または防止する医薬品の製造のための式 I の化合物を提供する。

【0196】

本発明は、炎症性疾患を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0197】

本発明の化合物は、平滑筋細胞増殖および／または移動の阻害も有用であり、したがってたとえば血管形成術および／またはステント移植後の再狭窄の防止および／または処置で有用である。

【0198】

したがって本発明は、再狭窄を処置または防止する医薬品の製造のための式 I の化合物を提供する。

【0199】

本発明は、再狭窄を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0200】

1つの実施形態において、平滑筋細胞の増殖および／または移動が阻害され、たとえばステント器具へのコーティングされた本発明の化合物の1つ以上をステント器具内または

10

20

30

40

50

ステント器具表面に有するステント器具を提供することによって、再狭窄が防止および／または処置される。ステント器具は、本発明の化合物を制御放出するように設計され、これにより平滑m i s c l e細胞の増殖および／または移動を阻害して、再狭窄を防止および／または処置する。

【0201】

狭窄および再狭窄は、血管狭小化に関連する状態である。血管の狭窄は一般に、経時的に徐々に発生する。再狭窄はこれとは対照的に、血管内処置、たとえばバルーン血管形成術および／またはステント移植、もしくは血管損傷の後の血管狭小化に関連している。

【0202】

バルーン血管形成術は通例、狭窄血管を広げるために実施される；ステント術は通常、
バルーン血管形成術の後に、またはバルーン血管形成術と組合せて、血管の開通性を維持
するために実施される。狭窄血管は、バルーンチップ付きカテーテルを狭窄部位まで誘導
することと、バルーンチップを効果的に拡張させて閉塞した血管を膨張させることによ
って、バルーン血管形成術によって広げられる。膨張した血管の開通性を維持する目的で
、ステントは血管内に移植されて血管の広げられた区間に血管内支持を与え、これにより
バルーンカテーテルの解放後に血管がこの閉塞状態に戻る範囲を制限する。再狭窄は通例
、たとえばバルーン膨張、アテレクトミーまたは動脈のレーザアブレーション処置によっ
て実施された血管形成術の間に加えられた外傷によって生じる。これらの処置では、再狭
窄は、血管位置、病変の長さおよび多数の他の変動要素に応じて、約30%から約60%
の率で発生する。このことは比較的低侵襲性のバルーン血管形成術およびステント処置の
全体的な成功を低下させる。

【0203】

再狭窄は、平滑筋細胞（SMC）の増殖を含む多くの因子に起因する。SMC増殖は、
バルーン血管形成術およびステント移植の時点で維持されている内膜への初期機械的損傷
によって引き起こされる。該プロセスは、早期の血小板活性化および血栓形成と、これに
続くSMCの補充および移動、および最後の細胞増殖および細胞外マトリクス蓄積を特徴
とする。損傷した内皮細胞、SMC、血小板、およびマクロファージは、再狭窄を促進す
るサイトカインおよび成長因子を分布する。SMCの増殖は、新生内膜過形成につながる
最終共通経路を表す。したがって、細胞周期における特定の調節性イベントを阻害するこ
とを目的とする抗増殖性療法は、血管形成術後の再狭窄に対する最も合理的な手法を構成
し得る。

【0204】

本発明の化合物は免疫抑制剤または免疫調節剤としても使用でき、したがって免疫反応
または免疫介在反応および疾患、たとえば全身性エリテマトーデス（SLE）および臓器
、組織または細胞移植のレシピエントでの急性または慢性移植片拒絶の処置または防止に
使用できる（WO 05/013958を参照）。

【0205】

本発明の化合物が利用される自己免疫性疾患の例は、自己免疫性血液疾患（溶血性貧血
、再生不良性貧血、赤芽球性貧血および特発性血小板減少症を含む）、全身性エリテマト
ーデス、甲状腺炎、橋本甲状腺炎、多発性軟骨炎、scleroderma、ウェグナー肉
芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、乾癬、アトピー性皮膚炎、血管炎、
スティーブンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（潰瘍性
大腸炎およびクローン病を含む）、内分泌眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多
発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、若年性糖尿病（I型真性糖尿病）、II型糖尿病およ
びこれに関連する疾患、ブドウ膜炎（前および後）、乾性角結膜炎および春季カタル、間
質性肺線維症、乾癬性関節炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群ありおよびなし、特発性ネ
フローゼ症候群または微少変化型腎症を含む）、若年性皮膚筋炎感染性、自己抗体介在疾
患、再生不良性貧血、エバンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、異常免疫反応および／ま
たは活性化を引き起こす感染性疾患、たとえばB型およびC型肝炎感染によって引き起こ
されるものを含む外傷性または病原菌誘発免疫調節不全、黄色ブドウ球菌感染、ウィルス

性脳炎、敗血症、損傷が炎症性反応によって誘発される寄生虫疾患（たとえばハンセン病）；および循環疾患、たとえば動脈硬化症、アテローム硬化症、結節性多発性動脈炎および心筋炎を含む。

【0206】

したがって本発明は、免疫障害を処置または防止する医薬品の製造のための式 I の化合物を提供する。

【0207】

本発明は、免疫障害を処置または防止する方法も提供し、該方法はこの必要がある患者への式 I の化合物または式 I の化合物を含む組成物の有効量の投与を含む。

【0208】

本発明の化合物は、他の疾患、たとえば糖尿病、心臓血管疾患および喘息の処置または防止にも有用であり得る。

【0209】

本発明の化合物は、Cell, 110: 479-488 (2002) で説明されているように、心肥大および心不全の処置または防止にも有用であり得る。

【0210】

ある実施形態において本発明の化合物は、神経変性疾患、統合失調症、脳卒中、精神遅滞、免疫障害または喘息の処置または防止に有用であり得る。

【0211】

本発明の化合物は、標準の製薬上の慣行に従って、哺乳類、好ましくはヒトに単独で、または医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と組合せて薬学的組成物としてのどちらかで投与できる。1つの実施形態において、本発明の化合物は動物に投与できる。化合物は、経口的に、または静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸内および局所投与経路を含めて非経口的に投与できる。

【0212】

本発明は、本発明の1つ以上の化合物および医薬的に許容される担体を含む薬学的組成物も提供する。活性成分を含有する薬学的組成物は、経口使用に適切な、たとえば錠剤、トローチ剤、菱形剤、水性または油性懸濁剤、分散性粉剤または顆粒剤、乳剤、硬または軟カプセル剤、もしくはシロップ剤またはエリキシル剤などの形でもよい。経口使用のための組成物は、薬学的組成物製造のための当分野で公知のいずれかの方法に従って調製でき、このような組成物は、製薬的に洗練された味の良い調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤から成る群より選択される1つ以上の薬剤を含有できる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤はたとえば不活性希釈剤、カルシウムカーボネート、ナトリウムカーボネート、ラクトース、カルシウムホスフェートまたはナトリウムホスフェート；造粒剤および崩壊剤、たとえば微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、たとえばデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアラビアゴム、ならびに潤滑剤、たとえばマグネシウムステアレート、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は未コーティングでもよく、またはこれらは薬物の不快な味をマスキングするために、または胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させて、これによりより長期間に亘る遅延作用を提供するために、コーティングできる。たとえば水溶性味覚マスキング物質、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、もしくは時間遅延物質、たとえばエチルセルロース、セルロースアセテートブチラートを利用できる。

【0213】

経口使用のための調合物は、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえばカルシウムカーボネート、カルシウムホスフェートまたはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセル剤として、もしくは活性成分が水溶性担体、たとえばポリエチレングリコールまたは油性溶媒、たとえばラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセル剤としても提供できる。

【0214】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムアルギナート、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムである；分散剤または湿潤剤は、天然発生型ホスファチド、たとえばレシチン、もしくはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンステアレート、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。水性懸濁物は、1つ以上の保存剤、たとえばエチル、またはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1つ上の着色剤、1つ以上の着香剤、および1つ以上の甘味剤、たとえばスクロース、サッカリンまたはスパルテムも含有できる。

10

【0215】

油性懸濁物は、活性成分を植物油、たとえばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油に、もしくは鉱油、たとえば流動パラフィンに懸濁させることによって調合できる。油性懸濁物は、増粘剤、たとえばミツロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有できる。味の良い経口調製物を提供するために、上で述べたような甘味剤、および着香剤を添加できる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはアルファートコフェロールなどの抗酸化剤の添加によって保存できる。

20

【0216】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した分散性粉剤および顆粒剤は、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つ以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上ですでに挙げたものによって例示される。追加の賦形剤、たとえば甘味剤、着香剤および着色剤も存在し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存できる。

【0217】

本発明の薬学的組成物は水中油型乳剤の形であり得る。油相は植物油、たとえばオリーブ油またはラッカセイ油、または鉱油、たとえば流動パラフィンもしくはこれらの混合物でもよい。適切な乳化剤は天然発生型ホスファチド、たとえばダイズレシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、たとえばソルビタンモノオレアート、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。乳剤は、甘味剤、着香剤、保存剤および抗酸化剤も含有できる。

30

【0218】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて調合できる。このような調合物は、粘滑薬、保存剤、着香剤および着色剤ならびに酸化剤も含有できる。

40

【0219】

薬学的組成物は、滅菌注射用水溶液の形であり得る。利用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。

【0220】

滅菌注射用調製物は、活性成分が油相に溶解された滅菌注射用水中油型マイクロエマルジョンでもあり得る。たとえば活性成分は、ダイズ油およびレシチンの混合物に最初に溶解させることができる。油溶液を次に水およびグリセロール混合物中に導入して、処理してマイクロエマルジョンを生成させる。

【0221】

注射用液剤またはマイクロエマルジョンは、患者の血流中に局所ボーラス注射によって

50

導入される。もしくは液剤またはマイクロエマルジョンを、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持する方法で投与することが好都合である。このような一定濃度を維持するために、連続静脈内送達器具を利用できる。このような器具の例は、D e l t e c C A D D - P L U S (商標) モデル 5 4 0 0 静脈内ポンプである。

【0222】

薬学的組成物は、筋肉内および皮下投与用の滅菌注射用水性または o l e a g e n o u s 懸濁物の形であり得る。この懸濁剤は、上で挙げた適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の分野に従って調合できる。滅菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒による滅菌注射用液剤または懸濁物、たとえば 1, 3-ブタンジオールによる溶液としてでもよい。加えて滅菌固定油は従来、溶媒または懸濁溶媒として利用される。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む、いずれの非刺激性固定油も利用できる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製に利用される。

10

【0223】

式 I の化合物は、薬物の直腸投与のために坐剤の形で投与できる。これらの組成物は、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製できる。このような物質は、ココアバター、グリセリン処理ゼラチン、水素添加植物油、各種の分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを含む。

20

【0224】

局所使用では、式 I の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁剤などが利用される（この用途の場合、局所用途はマウスウォッシュおよびうがい剤を含むものとする）。

【0225】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルおよび送達器具の局所使用によって鼻腔内形で、または当業者に周知である経皮皮膚パッチのこのような形を使用して経皮経路によって投与できる。経皮送達系の形で投与するためには、投薬量投与はもちろん、投薬計画を通じて間欠的ではなく、連続的となる。本発明の化合物は、ベース、たとえばココアバター、グリセリン処理ゼラチン、水素添加植物油、各種の分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを利用する坐剤として送達することもできる。

30

【0226】

本発明による化合物がヒト対象内に投与されるとき、1日投薬量は通常、処方する医師によって決定され、投薬量は通常、個々の患者の年齢、体重、性別および反応はもちろんのこと、患者の症状の重症度によっても変化する。

【0227】

1つの例示的な利用において、癌処置を受けている哺乳類に化合物の適切な量が投与される。投与は一般に、1日当り約 0.1 mg/kg 体重から約 60 mg/kg 体重、好ましくは1日当り0.5 mg/kg 体重から約 40 mg/kg 体重で行われる。

40

【0228】

本化合物は、公知の治療剤および抗癌剤と組合せても有用である。したがって本発明は、同時、個別または連続投与のための式 (I) の化合物ならびに公知の治療剤および／または抗癌剤の組合せを提供する。たとえば本化合物は、公知の抗癌剤との組合せで有用である。現在開示された化合物と他の抗癌剤または化学療法剤との組合せは、本発明の範囲内である。このような薬剤の例は、C a n c e r P r i n c i p l e s a n d P r a c t i c e o f O n c o l o g y b y V. T. D e v i t a a n d S. H e l l m a n (e d i t o r s) , 6th e d i t i o n (F e b r u a r y 15, 2001), L i p p i n c o t t W i l l i a m s & W i l k i n s P u b l i s h e r sに見出せる。当業者は、関与する薬物および癌の詳細な特徴に基づいてどの

50

薬剤の組合せが有用であるか識別できる。このような抗癌剤は、これに限定されるわけではないが、以下を含む：他のHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性／細胞分裂阻害剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管形成阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、アポトーシス誘発剤および細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本化合物は、放射線療法を同時投与されるときに特に有用である。

【0229】

ある実施形態において、本化合物は、以下を含む公知の抗癌剤との組合せでも有用である：他のHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、および他の血管形成阻害剤。

10

【0230】

「他のHDAC阻害剤」の例は、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、バルプロ酸、酪酸およびCI-994を含む。

【0231】

「エストロゲン受容体モジュレータ」は、機構とは無関係に、エストロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレータの例は、これに限定されるわけではないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルプロパノアート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、およびSH646を含む。

20

【0232】

「アンドロゲン受容体モジュレータ」は、機構とは無関係に、アンドロゲンの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレータの例は、フィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、およびアビラテロンアセテートを含む。

30

【0233】

「レチノイド受容体モジュレータ」は、機構とは無関係に、レチノイドの受容体への結合を妨害または阻害する化合物を指す。このようなレチノイド受容体モジュレータの例は、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチンアミド、およびN-4-カルボキシフェニルレチンアミドを含む。

【0234】

「細胞毒性／細胞分裂阻害剤」は、主に細胞の機能を直接妨害することによって細胞死を引き起こす、または細胞増殖を阻害する、もしくは細胞有糸分裂を阻害または妨害する化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インタカレータ、低酸素活性化化合物、微小管阻害剤／微小管安定剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂進行に参与するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗物質；生物学的応答調節物質；ホルモン／抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤を含む。

40

【0235】

細胞毒性剤の例は、これに限定されるわけではないが、セルテネフ、カテキン、イフォスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジプロモズシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリ

50

プラチン、テモゾロマイド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、インプロスルファントシラート、トロフォスファミド、ニムスチン、ジブロスピジウムクロライド、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド、シスーアミンジクロロ（２－メチルーピリジン）プラチナ、ベンジルグアニン、グルファスファミド、GPX100（トランス、トランス、トランス）－ビス－mu－（ヘキサ－１，６－ジアミン）－mu－[ジアミン－プラチナ（II）]ビス[ジアミン（クロロ）プラチナ（II）]テトラクロライド、ジアリジジニルスベルミン、三酸化二ヒ素、１－（１１－ドデシルアミノ－１０－ヒドロキシウンデシル）－３，７－ジメチルキサチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、３’－デアミノ－３’－モルホリノ－１３－デオキソ－１０－ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755、および４－デメトキシ－３－デアミノ－３－アジリジニル－４－メチルスルホニル－ダウノルピシン（WO 00/50032参照）を含む。

【0236】

低酸素活性化化合物の例は、ティラパザミンである。

【0237】

プロテアソーム阻害剤の例は、これに限定されるわけではないが、ラクタシスチン、ボルテゾミブ、エポキシマイシンおよびペプチドアルデヒド、たとえばMG 132、MG 115およびPSIを含む。

【0238】

ある実施形態において、本発明の化合物は、他のHDAC阻害剤、たとえばSAHAおよびプロテアソーム阻害剤と組合せて使用できる。

【0239】

微小管阻害剤／微小管安定剤の例は、パクリタキセル、ビンデシンサルフェート、３’，４’－ジデヒドロ－４’－デオキシ－８’－ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、ミボブリンイセチオナート、オリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトフィシン、２，３，４，５，６－ペンタフルオローＮ－（３－フルオロー４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、無水ビンブラスチン、N，N－ジメチル－L－バリル－L－バリル－N－メチル－L－バリル－L－プロリル－L－プロリン－t－ブチルアミド、TDX258、エポシロン（たとえばU. S. Pat. Nos. 6, 284, 781および6, 288, 237を参照）およびBMS 188797を含む。

【0240】

トポイソメラーゼ阻害剤の一部の例は、トポテカン、hycaptamine、イリノテカン、ルビテカン、６－エトキシプロピオニル－３’，４’－O－エキソ－ベンジリデン－chartreusin、９－メトキシ－N，N－ジメチル－５－ニトロピラゾロ[3, 4, 5-k]アクリジン－２－（６H）プロパンアミン、１－アミノ－９－エチル－５－フルオロー２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１H，１２H－ベンゾ[デ]ピラノ[3’，４’：b，7]－インドリジノ[1, 2b]キノリン－１０，１３（９H，１５H）ジオン、lurtotecan、７－[２－（N－イソプロピルアミノ）エチル]－（20S）カンプトセシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、エトポシドホスフェート、テニポシド、ソブゾキサシン、２’－ジメチルアミノ－２’－デオキシ－エトポシド、GL331、N－[２－（ジメチルアミノ）エチル]－９－ヒドロキシ－５，６－ジメチル－６H－ピリド[4, 3-b]カルバゾール－１－カルボキサミド、asulacrine、（5a，5aB，8aa，9b）－９－[２－[N－[２－（ジメチルアミノ）エチル]－N－メチルアミノ]エチル]－５－[４－ヒドロキシ－３，５－ジメトキシフェニル]－５，5a，6，8，8a，9－ヘキソヒドロフロ（3’，４’：6，7）ナフト（2，3-d）－１，３－ジオキソール－６－オン、２，３－（メチレンジオキシ）－５－メチル－７－ヒドロキシ－８－メト

10

20

30

40

50

キシベンゾ [c] -フェナントリジニウム、6, 9-ビス [(2-アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン-5, 10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7, 10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ [4, 5, 1-デ] アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル] ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル) アクリジン-4-カルボキサミド、6-[2-(ジメチルアミノ)エチル] アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ [2, 1-c] キノリン-7-オン、およびジメスナである。

【0241】

有糸分裂キネシンの阻害剤の例、特にヒト有糸分裂キネシンKSPは、PCT Publications WO 01/30768、WO 01/98278、WO 02/056880、WO 03/050, 064、WO 03/050, 122、WO 03/049, 527、WO 03/049, 679、WO 03/049, 678、WO 03/039460、WO 03/079973、WO 03/099211、WO 2004/039774、WO 03/105855、WO 03/106417、WO 2004/087050、WO 2004/058700、WO 2004/058148およびWO 2004/037171ならびにUS applications US 2004/132830およびUS 2004/132719で説明されている。実施形態において、有糸分裂キネシンの阻害剤は、これに限定されるわけではないが、KSPの阻害剤、MKLP1の阻害剤、CENP-Eの阻害剤、MCAKの阻害剤、Kif14の阻害剤、Mphosph1の阻害剤およびRab6-KIFLの阻害剤を含む。

【0242】

「有糸分裂進行に参与するキナーゼの阻害剤」は、これに限定されるわけではないが、オーロラキナーゼの阻害剤、ポロ様キナーゼ (PLK) の阻害剤 (特にPLK-1の阻害剤)、bub-1の阻害剤およびbub-R1の阻害剤を含む。

【0243】

「抗増殖剤」は、アンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、たとえばG3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、およびINX3001、ならびに代謝拮抗物質、たとえばエノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスフェート、フォステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パリチトレキセド、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル) スルホニル]-N'-(3, 4-ジクロロフェニル) 尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E), 4(E)-テトラデカジェノイル] グリシルアミノ]-L-グリセロール-B-L-マンノ-ヘプトピラノシル] アデニン、アプリジン、エクチナサイジン、トロキサシタビン、4-[2-アミノ-4-オキソ-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ [5, 4-b] [1, 4] チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2, 5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン、5-フルオロウラシル、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1, 11-ジアザテトラシクロ(7. 4. 1. 0. 0)-テトラデカ-2, 4, 6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スワンソニン、ロメトレキサール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシンおよび3-アミノピリジン-2-カルボキサリデヒドチオセミカルバゾンを含む。

【0244】

モノクローナル抗体標的治療剤の例は、癌細胞特異性または標的細胞特異性モノクローナル抗体に結合された細胞毒性剤または放射性同位体を有する治療剤を含む。例はベキサールを含む。

【0245】

「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAレダクターゼの阻害剤を指す。使用できるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の例は、これに限定されるわけではないが、ロバスタチン（MEVACOR（登録商標）；U. S. Pat. Nos. 4, 231, 938、4, 294, 926および4, 319, 039を参照）、シムバスタチン（ZOCOR（登録商標）；U. S. Pat. Nos. 4, 444, 784、4, 820, 850および4, 916, 239を参照）、プラバスタチン（PRAVACHOL（登録商標）；U. S. Pat. Nos. 4, 346, 227、4, 537, 859、4, 410, 629、5, 030, 447および5, 180, 589を参照）、フルバスタチン（LESCOL（登録商標）；U. S. Pat. Nos. 5, 354, 772、4, 911, 165、4, 929, 437、5, 189, 164、5, 118, 853、5, 290, 946および5, 356, 896を参照）およびアトルバスタチン（LIPITOR（登録商標）；U. S. Pat. Nos. 5, 273, 995、4, 681, 893、5, 489, 691および5, 342, 952を参照）を含む。本発明で使用するこれらおよび追加のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の構造式は、M. Yalpani, 「Cholesterol Lowering Drugs」, Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 February 1996) の87頁ならびにUS Patent Nos. 4, 782, 084および4, 885, 314で説明されている。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤という用語は、本明細書で使用するように、すべての医薬的に許容されるラクトンおよび開環-酸形（すなわちラクトン環が開環して遊離酸を生成する場合）はもちろんのこと、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する化合物の塩およびエステル形を含み、したがってこのような塩、エステル、開環-酸およびラクトン形の使用は、本発明の範囲内に含まれる。

【0246】

「プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ酵素のいずれか1つまたはいずれかの組合せを阻害する化合物を指し、ファーンシルタンパク質トランスフェラーゼ（FPTase）、ゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼI型（GGPTase-I）、およびゲラニルゲラニルタンパク質トランスフェラーゼII型（GGPTase-II、Rab GGPTaseとも呼ばれる）を含む。

【0247】

プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の公報および特許に見出すことができる：WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、U. S. Pat. No. 5, 420, 245、U. S. Pat. No. 5, 523, 430、U. S. Pat. No. 5, 532, 359、U. S. Pat. No. 5, 510, 510、U. S. Pat. No. 5, 589, 485、U. S. Pat. No. 5, 602, 098、European Patent Publ. 0 618 221、European Patent Publ. 0 675 112、European Patent Publ. 0 604 181、European Patent Publ. 0 696 593、WO 94/19357、WO 95/08542、WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、U. S. Pat. No. 5, 661, 152、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO 95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO 96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、U. S. Pat. No. 5, 571, 792、WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、WO 96/34851

、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO 96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO 97/02920、WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、WO 97/44350、WO 98/02436、およびU. S. Pat. No. 5, 532, 359。

プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の血管形成に対する役割の例については、European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999) を参照。

【0248】

「血管形成阻害剤」は、機構とは無関係に、新しい血管の形成を阻害する化合物を指す。血管形成阻害剤の例は、これに限定されるわけではないが、チロシンキナーゼ阻害剤、たとえばチロシンキナーゼ受容体Flt-1 (VEGFR1) およびFlk-1/KDR (VEGFR2) の阻害剤、上皮由来、線維芽細胞由来、または血小板由来成長因子の阻害剤、MMP (マトリクスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリンブロッカ、インターフェロン- α 、インターロイキン-12、ペントサンポリサルフェート、アスピリンおよびイブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) はもちろんのこと、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの選択性シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤 (PNA S, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116 (1999)) を含むシクロオキシゲナーゼ阻害剤、ステロイド性抗炎症剤 (たとえばコルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレド、ベタメタゾン)、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンA-4、スクワラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1、アンギオテンシンIIアンタゴニスト (Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985) を参照)、およびVEGFに対する抗体 (Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993)) ; WO 00/44777 ; およびWO 00/61186 を参照) も含む。

【0249】

血管形成を調節または阻害して、本発明の化合物と組合せても使用できる他の治療剤は、凝固および線維素溶解系を調節または阻害する薬剤を含む (Clin. Chem. Lab. Med. 38: 679-692 (2000) の総説を参照)。凝固および線維素溶解経路を調節または阻害するこのような薬剤の例は、これに限定されるわけではないが、ヘパリン (Thromb. Haemost. 80: 10-23 (1998) を参照)、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼU阻害剤 (活性トロンビン活性化線維素溶解阻害剤 [TAFIa] の阻害剤としても公知) (Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001) を参照) を含む。TAFIa阻害剤は、PCT Publication WO 03/013, 526 およびU. S. Ser. No. 60/349, 925 (2002年1月18日に提出) で説明されている。

【0250】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイントシグナルを伝達するプロテインキナーゼを阻害して、これにより癌細胞をDNA損傷剤に対して感作させる化合物を指す。このような薬剤は、ATR、ATM、Chk1およびChk2キナーゼの阻害剤ならびにcdkおよびcdcキナーゼ阻害剤を含み、明確には7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202 (Cyclacel) およびBMS-387032によって例示される。

【0251】

「細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤」は、細胞表面受容体およびこれらの表面受容体の下流のシグナル伝達カスケードを阻害する製薬剤を指す。このような薬剤は、EGFRの阻害剤の阻害剤（たとえばゲフィチニブおよびエルロチニブ）、ERB-2 10
の阻害剤（たとえばトラスツズマブ）、IGFRの阻害剤（たとえばWO 03/059951に開示されているもの）、サイトカイン受容体の阻害剤、METの阻害剤、PI3Kの阻害剤（たとえばLY294002）、セリン/トレオニンキナーゼ（これに限定されるわけではないが、(WO 03/086404、WO 03/086403、WO 03/086394、WO 03/086279、WO 02/083675、WO 02/083139、WO 02/083140およびWO 02/083138に述べられているような、Aktの阻害剤を含む)、Rafキナーゼの阻害剤（たとえばBAY-43-9006）、MEKの阻害剤（たとえばCI-1040およびPD-098059）およびmTORの阻害剤（たとえばWyeth CCI-779およびAriad AP23573）を含む。このような薬剤は、小分子阻害剤化合物および抗体アンタゴニストを含む。 20

【0252】

「アポトーシス誘発剤」は、TNF受容体ファミリーメンバのアクチベータ (TRAIL受容体を含む) を含む。

【0253】

本発明は、選択性COX-2阻害剤であるNSAIDとの組合せも含む。本明細書では、COX-2の選択性阻害剤であるNSAIDは、細胞またはミクロソームアッセイによって評価されたCOX-2のIC₅₀の、COX-1のIC₅₀に対する比によって測定されるように、COX-2をCOX-1の少なくとも100倍阻害する特異性を有するものとして定義される。このような化合物は、これに限定されるわけではないが、参照により本明細書にすべて組み込まれる、U. S. Pat. 5, 474, 995、U. S. Pat. 5, 861, 419、U. S. Pat. 6, 001, 843、U. S. Pat. 6, 020, 343、U. S. Pat. 5, 409, 944、U. S. Pat. 5, 436, 265、U. S. Pat. 5, 536, 752、U. S. Pat. 5, 550, 142、U. S. Pat. 5, 604, 260、U. S. 5, 698, 584、U. S. Pat. 5, 710, 140、WO 94/15932、U. S. Pat. 5, 344, 991、U. S. Pat. 5, 134, 142、U. S. Pat. 5, 380, 738、U. S. Pat. 5, 393, 790、U. S. Pat. 5, 466, 823、U. S. Pat. 5, 633, 272、およびU. S. Pat. 5, 932, 598に開示されたものを含む。 30 40

【0254】

本処置方法で特に有用であるCOX-2の阻害剤は、5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；またはこの医薬的に許容される塩である。

【0255】

COX-2の特異性阻害剤として説明され、したがって本発明で有用な化合物は、これに限定されるわけではないが、パレコキシブ、CELEBREX (登録商標) およびBEXTRA (登録商標) またはこの医薬的に許容される塩を含む。

【0256】

血管形成阻害剤の他の例は、これに限定されるわけではないが、エンドスタチン、ウク 50

ライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2, 5]オクター-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[3, 5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ-4-カルボキサミド、CM101、スクワラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースホスフェート、7, 7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4, 2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4, 2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1, 3-ナフタレンジスルホナート)、および3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)を含む。

10

【0257】

上で使用したように「インテグリンブロッカ」は、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンへの生理学的リガンドの結合に対して選択的に拮抗、阻害または対抗する化合物、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリンへの生理学的リガンドの結合に対して選択的に拮抗、阻害または対抗する化合物、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンおよび $\alpha_v\beta_5$ インテグリンの両方への生理学的リガンドの結合に対して選択的に拮抗、阻害または対抗する化合物、ならびに毛細管内皮細胞上に発現された特定の(複数の)インテグリンの活性に対して拮抗、阻害または対抗する化合物を指す。該用語は、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_6\beta_4$ インテグリンのアンタゴニストも指す。該用語は、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\beta_5\alpha_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_6\beta_4$ インテグリンのいずれかの組合せのアンタゴニストも指す。

20

【0258】

チロシンキナーゼ阻害剤の一部の具体的な例は、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロボキシ]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BIBX1382、2, 3, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9, 12-エポキシ-1H-ジインドロ[1, 2, 3-fg:3', 2', 1'-kl]ピロロ[3, 4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンメタンスルホナート、4-(3-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミン、およびEMD121974を含む。

30

【0259】

抗癌化合物以外の化合物との組合せも、本方法に含まれる。たとえば、本請求化合物とPPAR- γ (すなわちPPAR- γ)アゴニストおよびPPAR- δ (すなわちPPAR- δ)アゴニストとの組合せは、ある悪性腫瘍の処置に有用である。PPAR- γ およびPPAR- δ は、核ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ および δ である。PPAR- γ の内皮細胞上での発現およびこの血管形成への関与は、文献で報告されている(J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317を参照)。さらに最近、PPAR- γ アゴニストが、VEGFに対する血管形成反応をインビトロで阻害することが示されている; トログリタゾンおよびロシグリタゾンマレアートの両方がマウスでの網膜血管新生の発症を阻害する(Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709-717)。PPAR- γ アゴニストおよびPPAR- γ/α アゴニストの

40

50

例は、これに限定されるわけではないが、チアゾリジンジオン（たとえばDRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸(US SN 09/782,856に開示)、および2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ)-2-エチルクロマン-2-カルボン酸(US SN 60/235,708および60/244,697に開示)を含む。

10

【0260】

本発明の別の実施形態は、抗ウィルス剤（たとえば癌の処置のためのガンシクロビルを含むヌクレオシド類似物質と組合された、本開示化合物の使用である。WO 98/04290を参照。

【0261】

本発明の別の実施形態は、癌の処置のための遺伝子治療と組合された、本開示化合物の使用である。癌を処置する遺伝子的方法の概要については、Hall et al (Am J Hum Genet 61:785-789, 1997)およびKufe et al (Cancer Medicine, 5th Ed, pp876-889, BC Decker, Hamilton 2000)を参照。遺伝子治療は、いずれかの腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用できる。このような遺伝子の例は、これに限定されるわけではないが、組換えウィルス介在遺伝子導入によって送達できるp53（たとえばU. S. Pat. No. 6,069,134を参照）uPA/uPARアンタゴニスト（「Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice,」Gene Therapy, August 1998;5(8):1105-113）、およびインターフェロンガンマ（J Immunol 2000;164:217-222）を含む。

20

30

【0262】

本発明の化合物は、固有多剤耐性(MDR)の、特にトランスポータタンパク質の高レベルの発現に関連するMDRの阻害剤と組合せて投与することもできる。このようなMDR阻害剤は、p-糖タンパク質(P-gp)の阻害剤、たとえばLY335979、XR9576、OC144-093、R101922、VX853およびPSC833(バルスポダール)を含む。

【0263】

本発明の化合物は、単独の、または放射線療法を伴う本発明の化合物の使用から生じることがある急性、遅延、後期、および予測的嘔吐を含む吐き気または嘔吐を処置するために、制吐剤と併せて利用できる。嘔吐の防止または処置のために、本発明の化合物は、他の抗嘔吐剤、特にニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト、たとえばオンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、およびザチセトロン、GABA_B受容体アゴニスト、たとえばバクロフェン、コルチコステロイド、たとえばデカドロン(デキサメタゾン)、ケナログ、アリストコート、Nasalide、Preferid、BenecortenまたはU. S. Patent Nos. 2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326および3,749,712に開示されているようなその他、抗ドーパミン作用薬、たとえばフェノチアジン（たとえばプロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン）、メトクロプラミドまたはドロナビノールと併せて使用できる。実施形態において、ニューロキニン-1受容

40

50

体アンタゴニスト、5HT₃受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドから選択される抗嘔吐剤は、本化合物の投与時に発生する嘔吐の処置または防止のためのアジュバントとして投与される。

【0264】

本発明の化合物と併せて使用されるニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、たとえばU. S. Pat. Nos. 5, 162, 339、5, 232, 929、5, 242, 930、5, 373, 003、5, 387, 595、5, 459, 270、5, 494, 926、5, 496, 833、5, 637, 699、5, 719, 147; European Patent Publication Nos. EP 0 360 390、0 394 989、0 428 434、0 429 366、0 430 771、0 436 334、0 443 132、0 482 539、0 498 069、0 499 313、0 512 901、0 512 902、0 514 273、0 514 274、0 514 275、0 514 276、0 515 681、0 517 589、0 520 555、0 522 808、0 528 495、0 532 456、0 533 280、0 536 817、0 545 478、0 558 156、0 577 394、0 585 913、0 590 152、0 599 538、0 610 793、0 634 402、0 686 629、0 693 489、0 694 535、0 699 655、0 699 674、0 707 006、0 708 101、0 709 375、0 709 376、0 714 891、0 723 959、0 733 632および0 776 893; PCT International Patent Publication Nos. WO 90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942および97/21702; ならびにBritish Patent Publication Nos. 2 266 529、2 268 931、2 269 170、2 269 590、2 271 774、2 292 144、2 293 168、2 293 169、および2 302 689で十分に説明されている。このような化合物の調製は、参照により本明細書に組み込まれる、上述の特許および公報で十分に説明されている。

10

20

30

40

50

【0265】

ある実施形態において、本発明の化合物と併せて使用するためのニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、U. S. Pat. No. 5, 719, 147で説明されている、2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、またはこの医薬的に許容される塩から選択される。

【0266】

本発明の化合物は、貧血の処置に有用な薬剤と共に投与することもできる。このような貧血処置薬剤は、たとえば連続erythropoiesis受容体アクチベータ（たとえばエポエチンアルファ）である。

10

【0267】

本発明の化合物は、好中球減少症の処置に有用な薬剤と共に投与することもできる。このような好中球減少症処置剤はたとえば、好中球の生成および機能を調節する造血成長因子、たとえばヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）である。G-CSFの例は、フィルグラスチムを含む。

【0268】

本発明の化合物は、免疫強化薬、たとえばレバミソール、イソプリノシンおよびザダキシンと共に投与できる。

【0269】

20

本発明の化合物は、ビスホスホネート（ビスホスホネート、ジホスホネート、ビスホスホン酸およびジホスホン酸を含むと理解される）と組合されて、骨癌を含む癌を処置または防止するためにも有用であり得る。ビスホスホネートの例は、これに限定されるわけではないが、ありとあらゆるこの医薬的に許容される塩、誘導体、水和物および混合物を含むエチドロネート（ダイドロネル）、パミドロネート（アレディア）、アレンドロネート（フォサマックス）、リセドロネート（アクトネル）、ゾレドロネート（ゾメタ）、イバンドロネート（Boniva）、インカドロネートまたはシマドロネート、クロドロネート、EB-1053、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネートおよびチルドロネートを含む。

【0270】

30

したがって本発明の範囲は、他のHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性／細胞分裂阻害剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR-γアゴニスト、PPAR-δアゴニスト、抗ウィルス剤、固有多剤耐性の阻害剤、抗嘔吐剤、貧血の処置に有用な薬剤、好中球減少症の処置に有用な薬剤、免疫向上薬、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘発薬剤およびビスホスホネートから選択される第2の化合物と組合された本請求化合物の使用を含む。

【0271】

40

本発明の化合物に関連して「投与」という用語およびこの変形（たとえば化合物を「投与する」）は、化合物または化合物のプロドラッグを処置の必要な動物の系に導入することを意味する。本発明の化合物またはこのプロドラッグが1つ以上の他の活性剤（たとえば細胞毒性剤など）と組合せて提供されるとき、「投与」およびこの変形は、化合物またはこのプロドラッグおよび他の薬剤の同時および連続導入を含むとしてそれぞれ理解される。

【0272】

本明細書で使用するように、「組成物」という用語は、規定量の規定成分はもちろんのこと、規定量の規定成分の組合せから直接または間接的に生じるいずれかの生成物も含む生成物を含むものとする。

50

【0273】

「治療の有効量」という用語は、本明細書で使用するように、研究者、獣医、医学博士または他の臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトでの生物学的または医学的反応を誘発する活性化化合物または製薬剤の量を意味する。

【0274】

「癌を処置する」または「癌の処置」という用語は、癌性状態に苦しんでいる哺乳類への投与を指し、癌性細胞を致死させることによって癌性状態を緩和する効果だけでなく、癌の成長および／または転移の阻害をもたらす効果も指す。

【0275】

ある実施形態において、第2の化合物として使用される血管形成阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、上皮由来成長因子の阻害剤、線維芽細胞由来成長因子の阻害剤、血小板由来成長因子の阻害剤、MMP（マトリクスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリンブロッカ、インターフェロン- α 、インターロイキン-12、ペントサンポリサルフェート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクワラミン、6- α -クロロアセチルカルボニル)- β -マギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1、またはVEGFに対する抗体から選択される。実施形態において、エストロゲン受容体モジュレータは、タモキシフェンまたはラロキシフェンである。

10

【0276】

請求項の範囲内には、放射線治療と組合せて、および／または、他のHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性／細胞分裂阻害剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR- γ アゴニスト、PPAR- δ アゴニスト、抗ウィルス剤、固有多剤耐性の阻害剤、抗嘔吐剤、貧血の処置に有用な薬剤、好中球減少症の処置に有用な薬剤、免疫向上薬、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘発薬剤およびビスホスホネートから選択される化合物と組合せて、式Iの化合物の治療的有效量を投与することを含む、癌を処置する方法も含まれる。

20

【0277】

および本発明のなお別の実施形態は、パクリタキセルまたはトラスツズマブと組合せて、式Iの化合物の治療的有效量を投与することを含む、癌を処置する方法である。

30

【0278】

本発明は、COX-2阻害剤と組合せて、式Iの化合物の治療的有效量を投与することを含む、癌を処置または防止する方法をさらに含む。

【0279】

本発明は、式Iの化合物の治療的有效量および：他のHDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞毒性／細胞分裂阻害剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管形成阻害剤、PPAR- γ アゴニスト、PPAR- δ アゴニスト、抗ウィルス剤、細胞増殖および生存シグナル伝達の阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘発薬剤およびビスホスホネートから選択される化合物を含む、癌を処置または防止するのに有用な薬学的組成物も含む。

40

【0280】

本発明のこれらのおよび他の態様は、本明細書に含有される教示から明らかであろう。明らかにされたすべての特許、公報および係属特許出願は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0281】

化学薬品の説明および以下に続く実施例で使用される略語は、

50

AcOH (酢酸) ; BuLi (n-ブチルリチウム) ; BSA (ウシ血清アルブミン) ; DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン) ; DCE (1, 2-ジクロロエタン) ; DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) ; DCM (ジクロロメタン) ; DME (エチレングリコールジメチルエーテル) ; DMEM (ダルベッコ変法イーグル培地) ; DMF (ジメチルホルムアミド) ; DMSO (ジメチルスルホキシド) ; DPPA (ジフェニルホスホラジド) ; DTT (ジチオスレイトール) ; EDCおよびEDCI (N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド) ; EDC.HCl (1-エチル-3-(3-ジメチル1アミノプロピル) カルボジイミドヒドロクロライド) ; EDTA (エチレンジアミンテトラ酢酸) ; EGTA (エチレングリコテトラ酢酸) ; em (放出) ; Eq. (当量) ; ES (エレクトロスプレー) ; EtOAc (酢酸エチル) ; EtOH (エタノール) ; ex (励起) ; FACS (蛍光活性化細胞選別) ; FITC (フルオレセインイソチオシアナート) ; Hepes ((N-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン)-N'-(2-エタンスルホン酸)) ; HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ; HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ; IPTG (イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド) ; LEP (リシルエンドペプチダーゼ) ; Lys C (リシルCエンドプロテアーゼ) ; MeCN (アセトニトリル) ; MeOH (メタノール) ; MS (質量分析法) ; NMR (核磁気共鳴) ; NP40 (Nonidet P40) ; PBS (ホスフェート緩衝生理食塩水) ; PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド) ; ⁱPrOH (イソプロパノール) ; PTSA (p-トルエンスルホン酸) ; PyBop (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリピロリジン-1-イル) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ; RP (逆相) ; RT (室温) ; SCX (VarianまたはIsoluteカチオン交換樹脂) ; SiO₂ (シリカゲル) ; TEA (トリエチルアミン) ; THF (テトラヒドロフラン) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ; Tris-HCl (トリスヒドロキシメチルアミノエタン) ; およびTSA (トリクロスタチンA) である。

【0282】

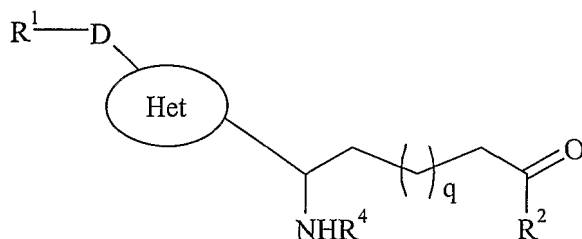
さらなる略語は、App (見かけ) ; PS-BEMP (2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチル-ペルヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリン) ; Py (ピリジン) ; sat. aq (飽和水溶液) ; SEM-Cl ([2-(クロロメトキシ) エチル] (トリメチル) シラン) ; TBAF (テトラブチルアンモニウムフルオリド) ; TBTU (2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート) ; TFAA (トリフルオロ酢酸無水物) ; およびTsCl (パラトルエンスルホニルクロライド) を含む。さらなる略語はBOM (ベンジルオキシメチル) である。

【0283】

式Iの化合物は、式IVの化合物を式Vの化合物：

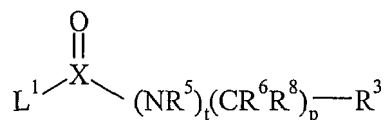
【0284】

【化 9】



(IV)

10



(V)

(式中、D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、X、Het、p、qおよびtは、式Iで定義した通りであり、L¹は、ヒドロキシまたは塩素などの離脱基である)と反応させることによって調製できる。L¹が塩素などの離脱基であるとき、反応は一般にEt₃Nなどの塩基およびDMFまたはDCMなどの溶媒の存在下でほぼ室温にて実施される。L¹がヒドロキシなどの離脱基であるとき、EDC・HClなどのカップリング剤およびEt₃Nなどの塩基も添加できる。HOBTおよびDIPEAなどのさらなる添加剤も存在できる。

20

【0285】

式IVの化合物のHet環のSEMおよびカルボニル位置のジオキサンなどの保護基は、反応の間に存在することができる。化合物は次に、還流下でTHFなどの溶媒にTBAFを添加する、またはほぼ室温にてTHFなどの溶媒にDCMおよびTFAまたはHCl(aq)を添加するなどの標準方法を使用して脱保護できる。

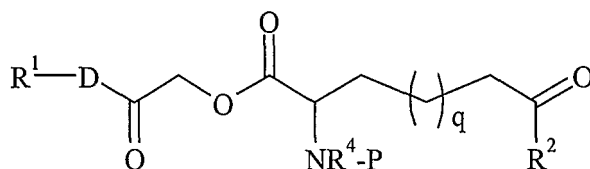
【0286】

30

Hetがイミダゾールである式IVの化合物は、式VIの化合物：

【0287】

【化10】



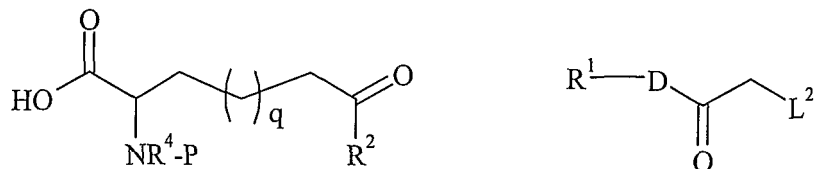
(VI)

40

(式中、D、R¹、R²、R⁴およびqは上で定義した通りであり、PはBocなどの保護基である)を酢酸アンモニウムなどの環化剤と一般にキシレンなどの溶媒中で約150℃にて反応させることによって調製できる。式VIの化合物は、式VIIの化合物を式VIIIの化合物：

【0288】

【化 1 1】



(VII)

(VIII)

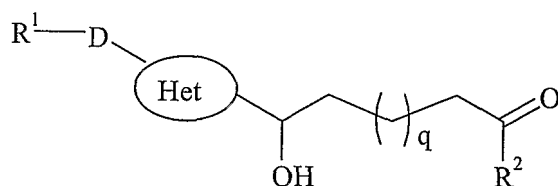
(式中、D、 R^1 、 R^2 、 R^4 、q および P は、上で定義した通りであり、 L^2 は、ハロゲン、特に臭素などの離脱基である) と、一般に炭酸セシウムなどの塩基の存在下で DMF などの溶媒中で室温にて反応させることによって調製できる。

【0 2 8 9】

R^4 が水素である式 I V の化合物は、もしくは、一般に DBU などの塩基の存在下で、トルエンなどの溶媒中で、式 I X の化合物

【0 2 9 0】

【化 1 2】



(IX)

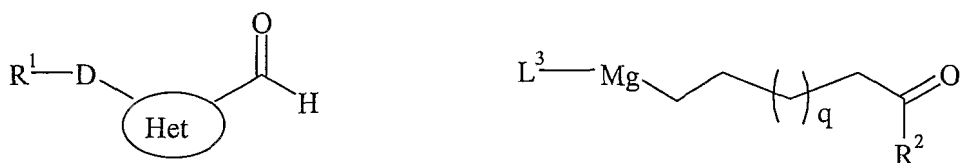
(式中、D、 R^1 、 R^2 、Het および q は、上で定義した通りである) をジフェニルホスホラジドなどのアジド試薬と反応させることによって調製できる。生じたアジドを次に水素添加して、 R^4 が水素である式 I V の化合物を生成する。たとえば、反応は、最初に水素中で、次に窒素雰囲気中で EtOAc などの溶媒中で炭素担持 Pd などの触媒の存在下で実施できる。もしくは生じたアジドは、 PPH_3 などの有機ホスフィンと、ほぼ室温の THF および水などの溶媒中で反応させることができる。式 I X の化合物の Het 環の SEM およびカルボニル位置のジオキサンなどの保護基は、反応の間に存在することができる。

【0 2 9 1】

式 I X の化合物は、一般に THF などの溶媒中で式 X の化合物を式 X I の化合物：

【0 2 9 2】

【化 1 3】



(X)

(XI)

(式中、D、 R^1 、 R^2 、Het および q は、上で定義した通りであり、 L^3 は、臭素などのハロゲン原子である) と反応させることによって調製できる。

【0 2 9 3】

式 I V の化合物は、もしくは、式 X I I の化合物：

10

20

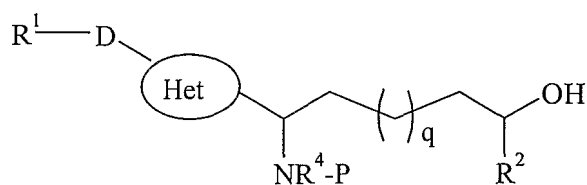
30

40

50

【0294】

【化14】



(XII)

10

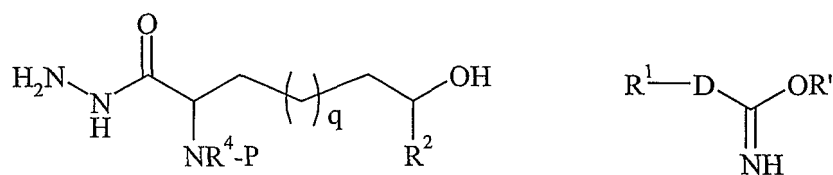
(式中、D、 R^1 、 R^2 、 R^4 、Het、qおよびPは、上で定義した通りである)をデス・マーチンペルヨージナンなどの酸化剤と、一般にDCMなどの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

【0295】

Hetがトリアゾール環である式XIIの化合物は、式XIIIの化合物を式XIVの化合物：

【0296】

【化15】



(XIII)

(XIV)

20

(式中、D、 R^1 、 R^2 、 R^4 、qおよびPは、上で定義した通りであり、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、たとえばメチルである)と、一般にトルエンなどの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

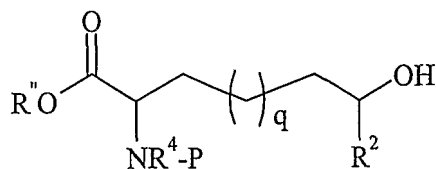
【0297】

30

式XIIIの化合物は、式XVの化合物：

【0298】

【化16】



(XV)

40

(式中、 R^2 、 R^4 、qおよびPは、上で定義した通りであり、 R'' は、 C_{1-6} アルキル、たとえばメチルである)をヒドラジン水和物と、一般にイソプロパノールなどのアルコール性溶媒の存在下で約80℃にて反応させることによって調製できる。

【0299】

式XVの化合物は、式VIの化合物を BH_3Me_2S などの還元剤と、一般にTHFなどの溶媒中で約0℃にて反応させることによって調製できる。

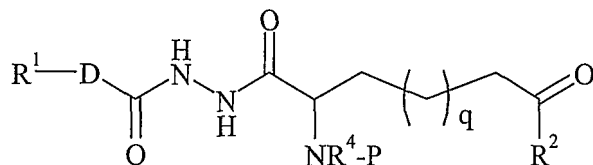
【0300】

Hetが1, 3, 4-オキサジアゾールである式IVの化合物は、式XVIの化合物：

【0301】

50

【化 1 7】



(XVI)

10

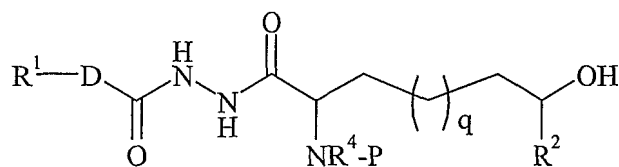
(式中、D、R¹、R²、R⁴、q および P は、上で定義した通りである) を P S - B E M P および T s C l などの環化剤と、一般に T H F などの溶媒中で約 6 5 °C にて反応させることによって調製できる。

【0 3 0 2】

式 X V I の化合物は、式 X V I I の化合物：

【0 3 0 3】

【化 1 8】



20

(XVII)

(式中、D、R¹、R²、R⁴、q および P は、上で定義した通りである) をデス・マーチンペルヨージナンなどの酸化剤と、一般に D C M などの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

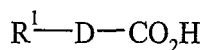
【0 3 0 4】

式 X V I I の化合物は、式 X I I I の化合物を X V I I I の式：

30

【0 3 0 5】

【化 1 9】



(XVIII)

(式中、D および R¹ は上で定義した通りである) と、一般に H O B t および E D C . H C l などのカップリング剤の存在下で、D C M などの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

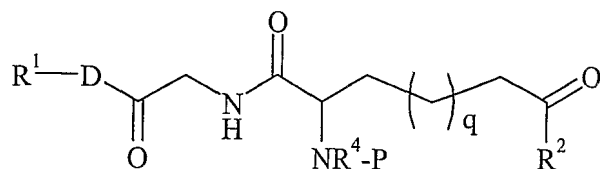
40

【0 3 0 6】

H e t がオキサゾールである式 I V の化合物は、式 X I X の化合物：

【0 3 0 7】

【化 2 0】



(XIX)

10

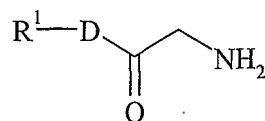
(式中、D、R¹、R²、R⁴、q および P は、上で定義した通りである) をヘキサクロロエタン (C₂Cl₆) およびトリフェニルホスフィン (PPh₃) などの環化剤と、一般に Et₃N などの塩基の存在下で、DCM などの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

【0308】

式 XIX の化合物は、式 VII の化合物を式 XX の化合物：

【0309】

【化 2 1】



(XX)

20

(式中、D および R¹ は、上で定義した通りである) と反応させることによって調製できる。反応は一般に、HOBt および EDC・HCl などのカップリング剤の存在下で、DIPEA などの塩基および DMF などの溶媒中で実施される。

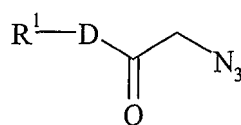
【0310】

式 XX の化合物は、式 XXI の対応するアジド：

【0311】

30

【化 2 2】



(XXI)

(式中、D および R¹ は、上で定義した通りである) の水素添加によって調製できる。反応は一般に、HCl などの酸中で、炭素担持 Pd の存在下で、メタノールなどの溶媒中でほぼ室温にて実施される。

40

【0312】

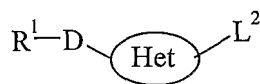
式 XXI の化合物は、式 VIII の化合物を NaN₃ などのアジド源と、一般にアセトンなどの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

【0313】

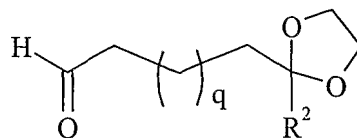
式 IX の化合物は、もしくは、式 XXII の化合物をハロゲン-リチウム交換を促進するために BuLi などの有機金属触媒と反応させて、続いて式 XXIII の化合物：

【0314】

【化 2 3】



(XXII)



(XXIII)

(式中、D、R¹、R²、q および Het は、上で定義した通りであり、L² は、ハロゲン、特に臭素などの離脱基である) によって反応停止させることによって調製できる。反応は一般に、THF などの溶媒中で約 -78℃ にて実施される。SEM などの保護基は、上述したように存在できる。

【0315】

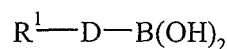
式 XXII の化合物は、式 XXIV の化合物を式 XXV の化合物；

【0316】

【化 2 4】



(XXIV)



(XXV)

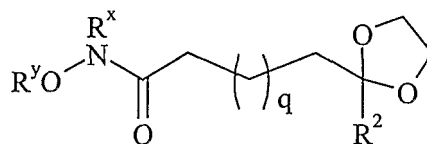
(式中、D、R¹ および L² は独立して、上で定義した通りである) と反応させることによって調製できる。反応は一般に、トルエンなどの溶媒中で、Pd(PPh₃)₄ などの触媒の存在下にて還流下で実施される。

【0317】

式 XXII の化合物は、式 XXVI の化合物；

【0318】

【化 2 5】



(XXVI)

(式中、R² および q は、上で定義した通りであり、R^x および R^y は独立して、メチルなどの C₁₋₆ アルキル基である) を、LiAlH₄ などの還元剤と、一般に THF などの溶媒中で約 -78℃ にて反応させることによって調製できる。

【0319】

式 IX の化合物は、もしくは、式 XXVII の化合物を tert-BuLi などの試薬で処理することから誘導した有機金属試薬と、式 XXVI の化合物を反応させることによって生成できる；

【0320】

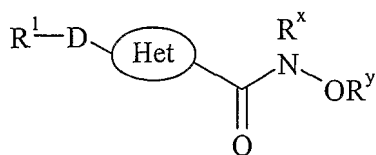
10

20

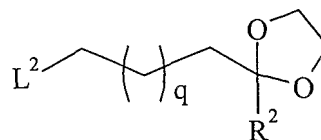
30

40

【化 2 6】



(XXVII)



(XXVIII)

(式中、D、R¹、R²、q、Het、R^x、R^yおよびL²は、上で定義した通りである。)。反応は一般に、THFおよびペンタンなどの溶媒中で約−78℃にて実施される。ケトンが続いて、NaBH₄などの還元剤の存在下で、エタノールなどの溶媒中でほぼ室温にて必要なアルコールに変換することができる。

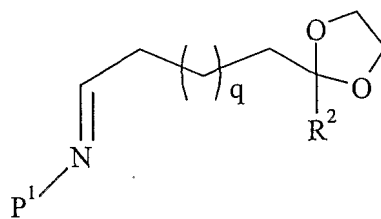
10

【0321】

R⁴が水素である式IVの化合物は、もしくは、式XXIIの化合物に由来する有機金属試薬を式XXIXの化合物：

【0322】

【化 2 7】



(XXIX)

20

(式中、R²およびqは、上で定義した通りであり、P¹は、tert-ブタンスルフィンなどのキラル助剤である)と反応させることによって調製できる。反応は一般に、THFなどの溶媒中で約−78℃にて実施される。tert-ブタンスルフィンなどのP¹基は続いて、HClなどの酸性条件下でメタノールなどの溶媒中でほぼ室温にて除去できる。

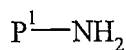
30

【0323】

式XXIXの化合物は、式XXIIIの化合物を式XXXの化合物：

【0324】

【化 2 8】



(XXX)

(式中、P¹は、上で定義した通りである)と一般に硫酸銅(CuSO₄)などの触媒の存在下で、DCMなどの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

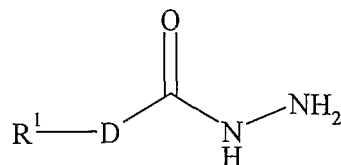
40

【0325】

式XVIの化合物は、もしくは、式VIIの化合物を式XXXIの化合物：

【0326】

【化 2 9】



(XXXI)

10

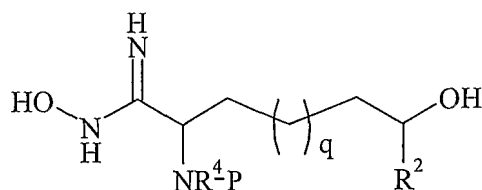
(式中、Dおよび R^1 は、上で定義した通りである)と反応させることによって調製できる。反応は一般に、EDC・HClおよびHOBtなどのカップリング剤の存在下で、DMFなどの溶媒中で室温にて実施される。

【0327】

Hetがオキサジアゾールである式XIIの化合物は、もしくは、式VIIの化合物を式XIIの化合物：

【0328】

【化30】



20

(XXXII)

(式中、 R^2 、 R^4 、Pおよびqは、上で定義した通りである)と反応させることによって調製できる。反応は一般に、TBTUおよびHOBtなどのカップリング剤の存在下で、DIEAなどの塩基中およびDMFなどの溶媒中でほぼ室温にて実施され、次に約110℃にて加熱される。

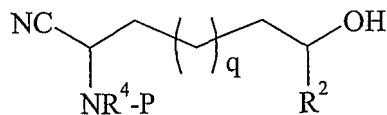
30

【0329】

式XIIの化合物は、式XIIIの化合物：

【0330】

【化31】



40

(XXXIII)

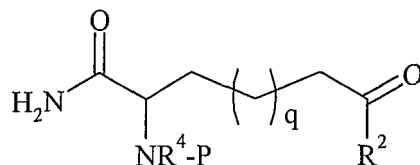
(式中、 R^2 、 R^4 、Pおよびqは、上で定義した通りである)を $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ などのヒドロキシアミノ試薬と一般にメタノールなどの溶媒中で、KOHなどの塩基の存在下にて還流下で反応させることによって調製できる。

【0331】

式XIIIの化合物は、式XIVの化合物：

【0332】

【化 3 2】



(XXXIV)

10

(式中、 R^2 、 R^4 、 P および q は、上で定義した通りである)をTFAAなどの脱水剤と、一般に Et_3N などの塩基の存在下で、DCMなどの溶媒中で約 $0^\circ C$ にて反応させることによって調製できる。メタノールなどの溶媒中のさらなる $NaBH_4$ などの還元剤は続いて、 R^2 位置のカルボニル基を還元するために添加できる。

【0333】

式XXXIVの化合物は、式VIIの化合物を炭酸水素アンモニウムなどのアミノ源と、一般にピリジンおよび Boc_2O の存在下で、ジオキサンなどの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

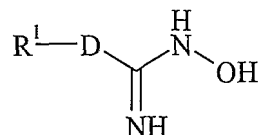
【0334】

Hetが1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルである式IVの化合物は、式VIIの化合物を式XXXVの化合物：

20

【0335】

【化 3 3】



(XXXV)

30

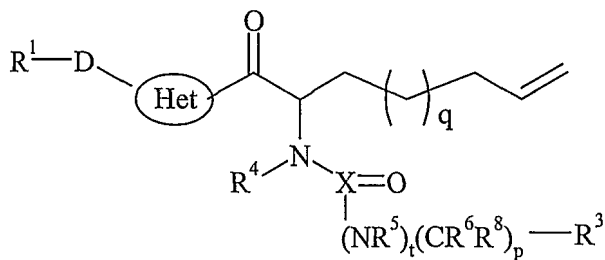
(式中、 D および R^1 は、上で定義した通りである)と、一般にTBTUおよびHOBtなどのカップリング試薬の存在下で、DIEAなどの塩基中で、DMFなどの溶媒中でほぼ室温にて、次に約 $110^\circ C$ にて反応させることによって調製できる。

【0336】

もしくは、 R^2 がメチルである式Iの化合物は、式XXXVIの化合物：

【0337】

【化 3 4】



(XXXVI)

40

(式中、 D 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 X 、 p 、 q 、 t およびHetは上で定義した通りであり)を酸素ガスおよびCuClなどの酸化剤と、 $PdCl_2$ などの触媒の存在下で、DMFなどの溶媒中で反応させることによって調製できる。

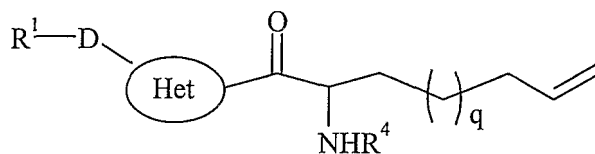
50

【0338】

式XXXVIの化合物は、式Vの化合物を式XXXVIIの化合物：

【0339】

【化35】



(XXXVII)

10

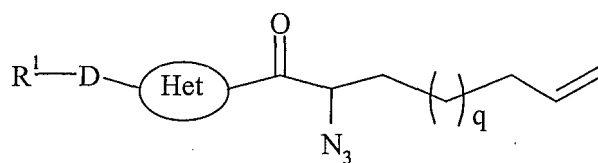
(式中、D、R¹、R⁴、Hetおよびqは、上で定義した通りである)と、一般に上述したカップリング条件下で反応させることによって調製できる。

【0340】

R⁴が水素である式XXXVIIの化合物は、式XXXVIIIの化合物：

【0341】

【化36】



(XXXVIII)

20

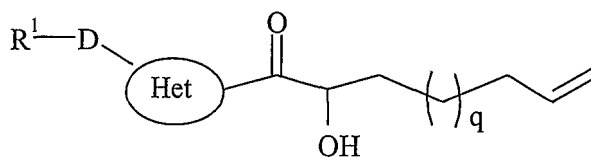
(式中、D、R¹、Hetおよびqは、上で定義した通りである)をPPh₃などの有機ホスフィンならびにTHFおよび水などの溶媒とほぼ室温にて反応させることによって調製できる。

【0342】

式XXXVIIIの化合物は、式XXXIXの化合物：

【0343】

【化37】



(XXXIX)

30

(式中、D、R¹、Hetおよびqは、上で定義した通りである)をジフェニルホスホラジドなどのアジド試薬と、一般にDBUなどの塩基の存在下で、トルエンなどの溶媒中で約50℃にて反応させることによって調製できる。

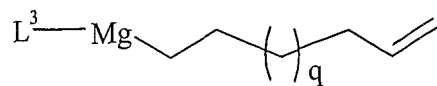
【0344】

式XXXIXの化合物は、式Xの化合物を式XLの化合物：

【0345】

40

【化 3 8】



(XL)

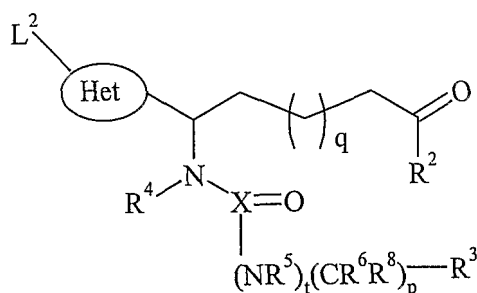
(式中、 L^3 および q は、上で定義した通りである) と、一般に THF などの溶媒中で約 10
 0 °C にて、アルゴン雰囲気下で反応させることによって調製できる。

【0 3 4 6】

式 I の化合物は、もしくは、式 XXXV の化合物を式 XLI の化合物：

【0 3 4 7】

【化 3 9】



(XLI)

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^5 、 R^8 、 X 、 Het 、 p 、 q 、 t および L^2 は、
 上で定義した通りである) と反応させることによって調製できる。反応は一般に、 $n-BuOH$ などの溶媒中で、 $Pd(OAc)_2$ 、 K_3PO_4 およびジシクロヘキシルー(2',
 6'-ジメトキシビフェニルー2-イル)ホスペンなどの触媒の存在下で約 90 °C にて
 実施される。

【0 3 4 8】

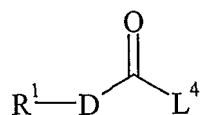
Het 環上の SEM などの保護基は、反応中に存在でき、次に上述の標準条件下で除去
 することができる。

【0 3 4 9】

式 XXXI の化合物は、式 XLII の化合物：

【0 3 5 0】

【化 4 0】



(XLII)

(D および R^1 は、上で定義した通りであり、 L^4 は、メトキシなどの適切な離脱基であ
 る) ヒドラジン 1 水和物と反応させることによって調製できる。反応は一般に $i-PrOH$
 H などの溶媒中で約 80 °C にて実施される。

【0 3 5 1】

式 IX の化合物は、もしくは、式 XXXVII の化合物を $tert-BuLi$ などの試 50

薬と反応させることから誘導した有機金属試薬と、式 X の化合物を反応させることによって調製できる。反応は一般に、E t₂O などの溶媒中でほぼ室温にて実施される。

【0352】

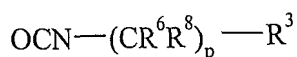
H e t 基は、上述したように保護できる。

【0353】

もしくは X が C であり、t が 1 であり、R⁵ が水素である式 I の化合物は、式 I V の化合物を式 X L I I I の化合物：

【0354】

【化41】



10

(XLIII)

(式中、R³、R⁶、R⁸ および p は上で定義した通りである) と反応させることによって調製できる。反応は一般に、D I P E A などの塩基の存在下で、D C M などの溶媒中でほぼ室温にて実施される。

【0355】

中間体および開始物質の合成が説明されていない場合、これらの化合物は市販されているか、または市販の化合物から標準方法によって、または本明細書の実施例の延長によって作成できる。

20

【0356】

式 I の化合物は式 I の他の化合物へ公知の方法によって、または実施例で説明する方法によって変換できる。

【0357】

したがって R² がヒドロキシである式 I の化合物は、H N (R^b)₂ と、一般に E D C I および D M A P などのカップリング剤の存在下で、D C M などの溶媒中でほぼ室温にて反応させることによって、R² が N (R^b)₂ である式 I の化合物へ変換できる。一般に 1, 4-ジオキササンなどの溶媒中で、H A T U も使用できる。E D, H C l および H O B t などのカップリング剤、D I P E A などの塩基および D M F などの溶媒もほぼ室温にて使用できる。

30

【0358】

R² がヒドロキシである式 I の化合物は、T F A A などのパーフルオロアルキル酢酸無水物と、一般にピリジンなどの塩基および D C M などの溶媒の存在下で、約 0 °C にて反応させることによって、R² がパーフルオロアルキルである式 I の化合物へ変換できる。

【0359】

R² が N (R^b)₂ である式 I の化合物は、式 H-C₁₋₆ アルキル S (O)_w R^g である化合物を n-B u L i などの試薬で処理することから誘導した有機金属試薬と、一般に T H F などの溶媒中で約 -78 °C から室温の温度で反応させることによって、R² が C₁₋₆ アルキル S (O)_w R^g である式 I の化合物へ変換できる。

【0360】

R² が N (R^b)₂ である式 I の化合物は、必要な R² 基から誘導した有機リチウムまたはグリニャール試薬などの適切な有機金属試薬と反応させることによって、他の基が R² に存在する化合物へ変換できる。反応は一般に、T H F などの溶媒中で約 -78 °C から室温の温度にて実施される。

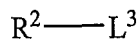
40

【0361】

R² が水素である式 I V の化合物は、式 X L I V の化合物：

【0362】

【化 4 2】



(XLIV)

(R^2 および L^3 は、上で定義した通りである) を $n-BuLi$ などの試薬で処理することから誘導した有機金属試薬と反応させることによって、 R^2 が水素以外である化合物に変換できる。反応は一般に、THFなどの溶媒の存在下で約 0°C から室温にて実施される。そこで生成された生じたアルコールは次に、デス・マーチン試薬などの試薬を使用して式 I V の化合物に酸化できる。適切な場合、分子中の別の場所の官能基を上述したように適切な保護基によって保護することができる。

10

【0363】

本明細書で説明する合成シーケンスのいずれかの間に、関与する分子のいずれかの感受性基または反応性基を保護することが必要および／または所望なことがある。これは、Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Greene, T. W. および Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 および Kocienski, P. J. Protecting Groups, Thieme, 1994 で説明されているような従来の保護基によって達成できる。保護基は、好都合な次のステージで当分野で公知の方法を使用して除去できる。たとえば Boc 保護基が存在するとき、これは TFA および DCM などの溶媒の添加によって除去できる。化合物は、Pd/C などの触媒で、メタノールなどの溶媒中で水素雰囲気中にて処理するなどの標準方法を使用して水素添加することもできる。

20

【0364】

上述したように、Het 基が SEM などの保護基によって、式 I の化合物の合成中に保護することができ、次に上述の標準条件下で除去することができる。

【0365】

Het 環上の保護基のさらなる例は、tert-ブチル (ジメチル) シリルメチルおよび BOM を含む。BOM 基は次に、標準方法を使用して、たとえばほぼ室温での BBr_3 などの試薬およびトルエンなどの溶媒の添加によって除去できる。

30

【0366】

本方法の化合物は、スキーム 1 に述べるように、アミノ誘導体によって α 位置で官能化された、適切に合成されたアルキル鎖から調製できる。これらの誘導体は、当業者によって調製でき、このような複素環を合成する方法は、他のテキストの中でも Alan Katritzky, Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, New York, 1984) および Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (Pergamon Press, New York, 1996) に述べられている。遊離アミノ基は、酸誘導体とカップリングしてアミドを生成することができ、カルボン酸 (および酸誘導体) をアミンとカップリングしてカルボキサミドを生成する方法は当分野で周知である。適切な方法はたとえば Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985, pp. 370-376 に述べられている。塩基の存在下での塩化スルホンルとの同様の反応は、対応するスルホンアミドを与え、Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4th edition, John Wiley & Sons, 1992, pp. 496-499 を参照。同様の方式で、アミンと塩化スルファモイルとの反応は、対応するスルファミドを与える。

40

【0367】

$R^3-(CR^6R^8)_p(NR^5)_tCO_2H$, Base
塩基カップリング試薬



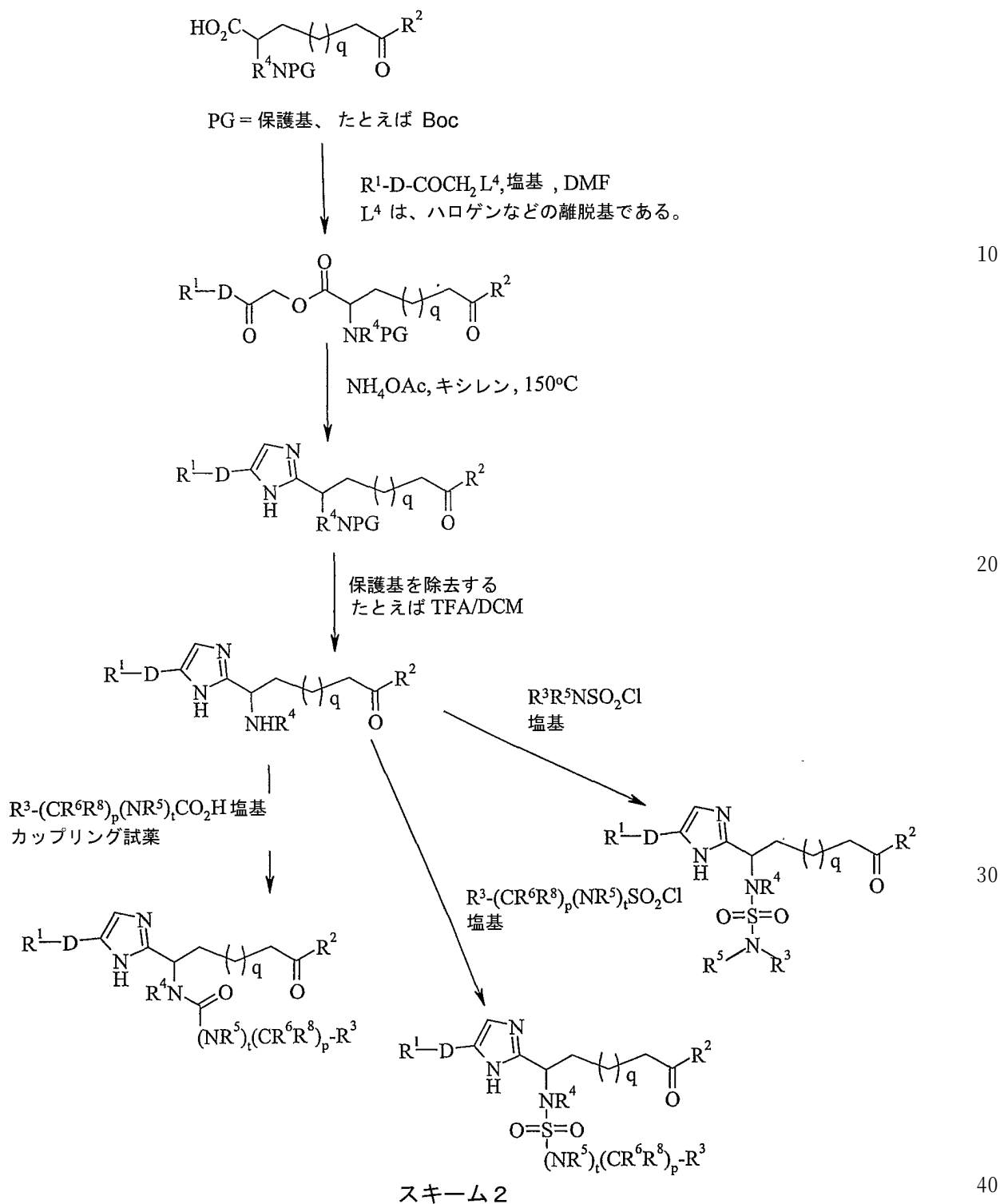
スキーム 1

30

40

【 0 3 6 9 】

【化 4 4】



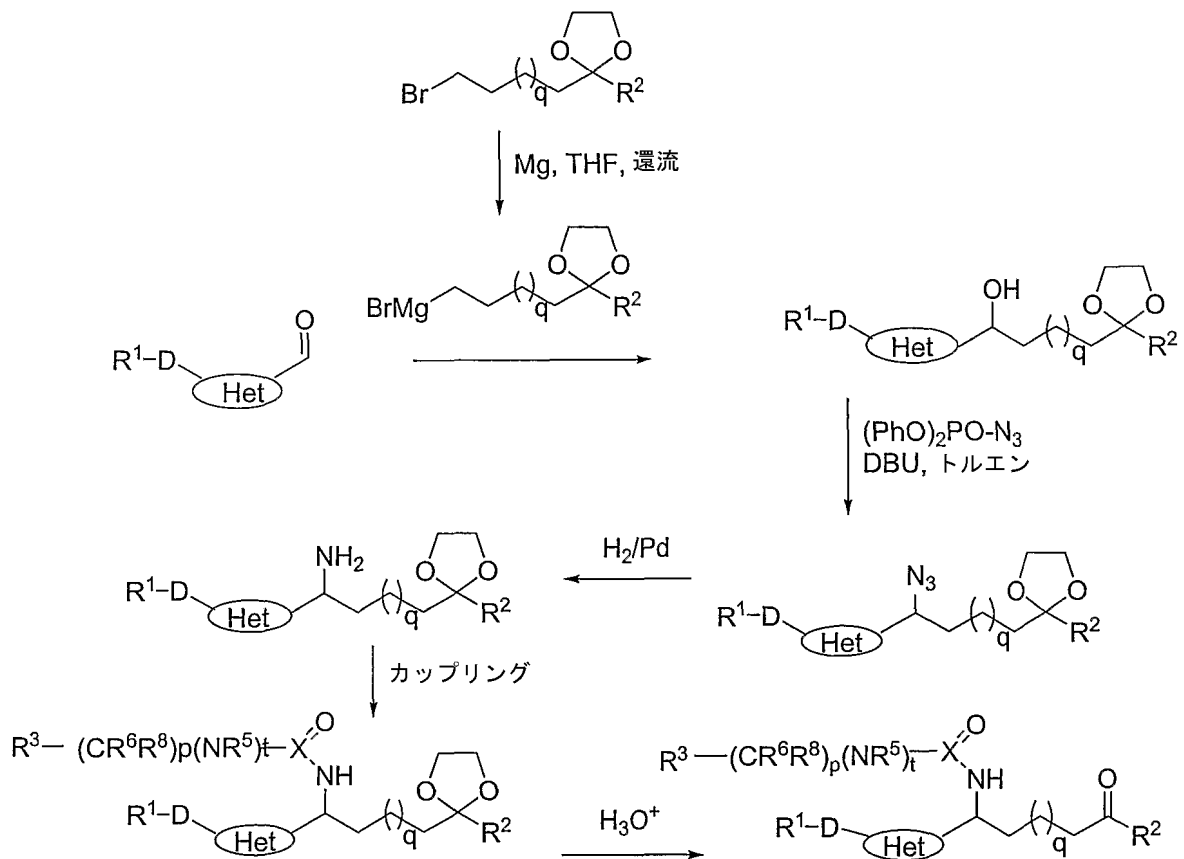
【 0 3 7 0 】

本発明の化合物は、スキーム 3 で説明するように、還流 T H F 中での削り屑状マグネシウムによって対応するアルキルブロミドから標準条件下でそれ自体調製されたグリニャール試薬と反応させることによって、適切な複素環式アルデヒド（市販されているか、または対応するアルコールの酸化によりただちに合成される）から調製できる。これにより得られた生じた 2 級アルコールは、アジドを得るために、Thompson et al. (J. Org. Chem., 1993, 58, 5886-8) の条件を使用して、ジフェニルホスホラジドおよび DBU と反応させることができる。触媒として炭素担持パラジウムを使用する大気圧での水素添加は、ラセミアミンを与え、これは次にカルボン酸、塩化

スルホニルおよび塩化スルファミルとカップリングすることができる。鉍酸による最終脱保護は、対応するケトンを経由する。

【0371】

【化45】



スキーム 3

【0372】

側基イミダゾールへの経路の改良をスキーム 4 に示し、これによりアルキル化酸を酢酸アンモニウムとアルキル酢酸アンモニウムの混合物でキシレン中 150℃にて処理して、所望のアルキル化イミダゾールを含む生成物の混合物を得る。次に化合物を上述したように操作して、所望の阻害剤を得ることができる。

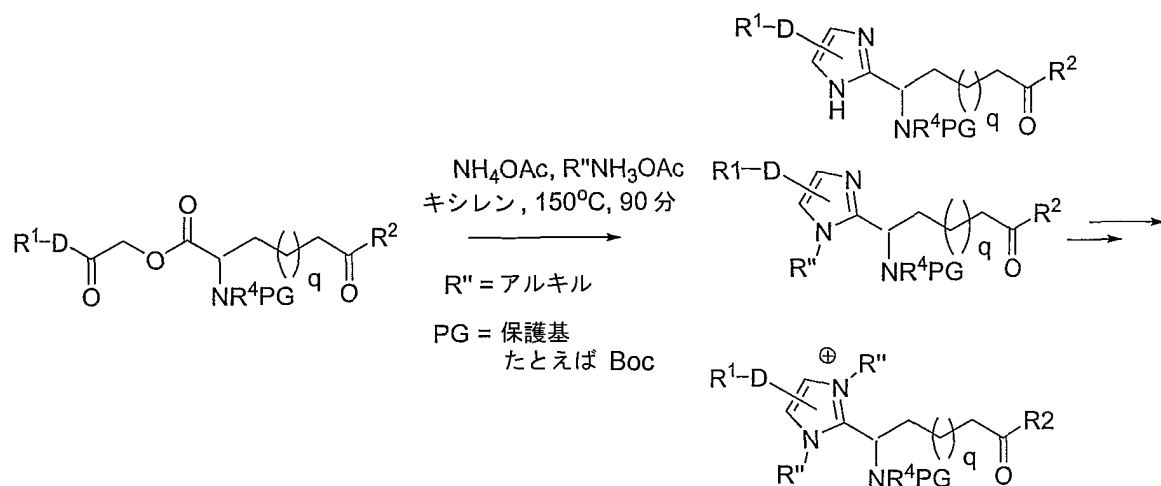
【0373】

10

20

30

【化 4 6】



10

スキーム 4

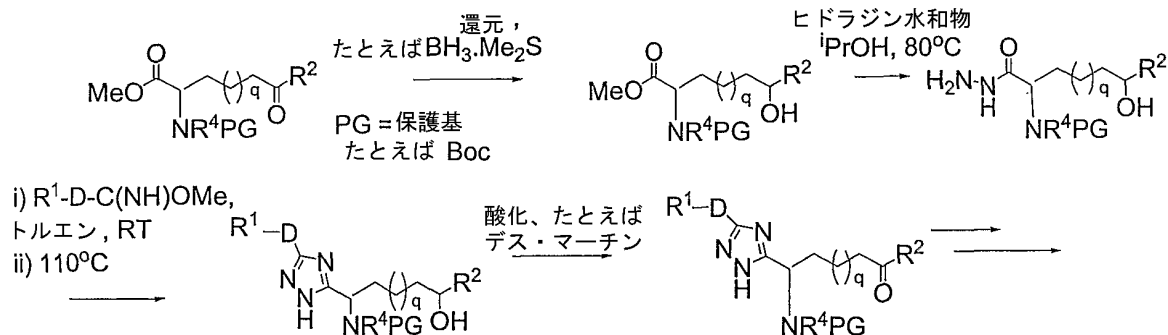
【0374】

トリアゾールを得る経路をスキーム 5 に示し、ここではケトンを持つアミノ酸が最初にたとえば $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 複合体によってアルコールに還元され、次にエステル基がヒドラジン水和物の存在下でアルコール性溶媒中にて加熱することによってヒドラジドに変換される。次にこのヒドラジンがイミノエーテルと最初は室温で、次に 110°C にて反応して、所望の複素環を生じる。最後にアルコールを対応するケトンへ戻す酸化は、中間体を生成し、これを上述したように必要な阻害剤に変換することができる。

20

【0375】

【化 4 7】



30

スキーム 5

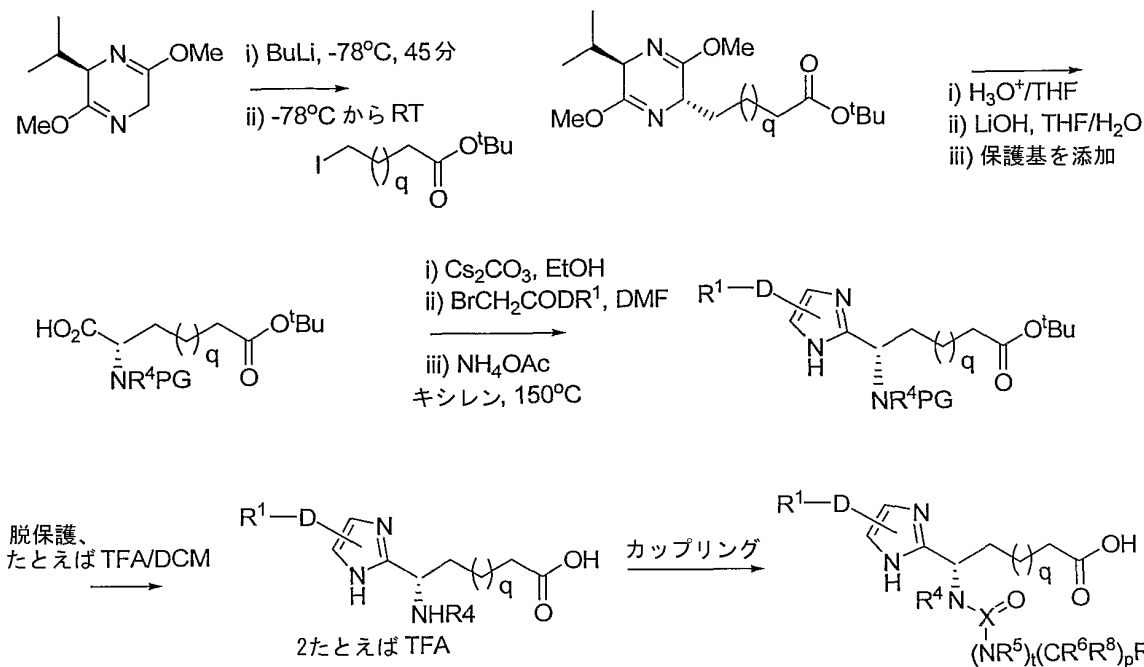
【0376】

さらなる類似物質を調製する方法をスキーム 6 に示し、これによりリチオ化 Schollkopf 誘導体の適切に官能化されたヨウ化アルキルによるアルキル化は、弱酸加水分解後にキラル α -アミノエステル (U. Schollkopf et al. Synthesis 1982, 866 を参照) を与える。鹼化はキラル α -アミノ酸を生じる。この酸は、第 1 に α -ブロモケトンによるアルキル化によって、次にキシレン中の酢酸アンモニウムによる 150°C での処理によって、すでに概説したように必要なイミダゾールに変換できる。たとえば DCM 中の TFA の混合物による脱保護はアンモニウム塩を遊離して、これがカップリングして所望の阻害剤を与えることができる。

40

【0377】

【化 4 8】



10

スキーム 6

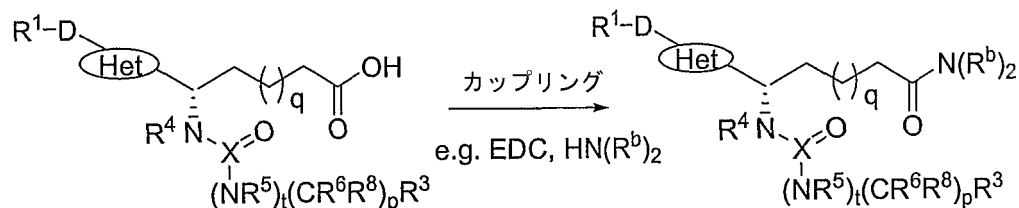
20

【 0 3 7 8】

カルボン酸は、スキーム 7 に示すように、たとえば EDC をカップリング剤として使用して、各種の $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 基にカップリングすることによって、さらに官能化されて、アミドおよびヒドロキサム酸を所望の阻害剤として得ることができる。

【 0 3 7 9】

【化 4 9】



30

スキーム 7

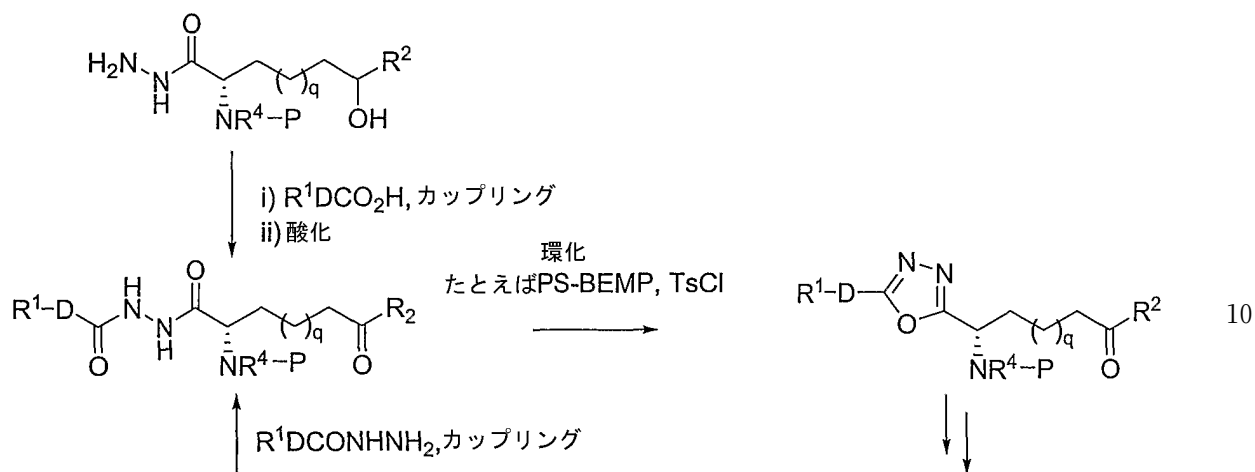
【 0 3 8 0】

1, 3, 4-オキサジアゾールの調製への合成経路をスキーム 8 に示し、ここでヒドラジドは第 2 のカルボン酸とただちにカップリングされ、次に脱水条件下で環化されて所望の複素環式還を形成する。適切な条件は、Brain et al. Synlett 2001, 3, 382-384 によって説明されているように、塩化トシルおよびポリマー支持 BEMP の使用を含む。次に保護基を窒素原子から除去でき、必要な阻害剤は上述したように合成できる。

40

【 0 3 8 1】

【化 5 0】



スキーム 8

【0382】

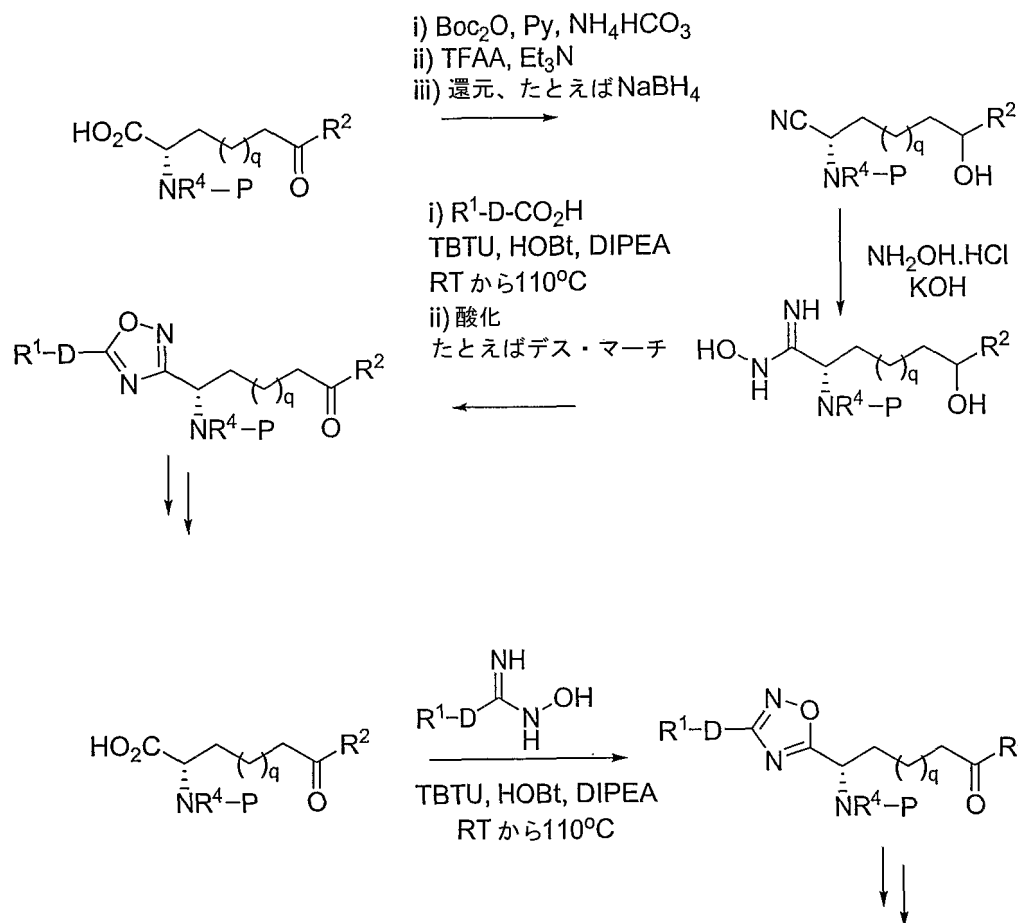
20

異性体 1, 2, 4-オキサジアゾールはスキーム 9 で説明するように調製できる。アミノ酸は 1 級アミドを作成するためにカップリングでき、これは次にトリフルオロ酢酸無水物および塩基などの試薬を使用してニトリルまで脱水することができる。このような場合、合成シーケンスでの後の酸化ステップとの官能基適合性を確保するために、還元ステップが必要である。アルドキシムの形成は、水酸化カリウムの存在下で、ヒドロキシルアミン・HCl によって達成できる。オキサジアゾールへの環化は、Poulin et al. Tetrahedron Letters 2001, 42, 1495-8 によって説明されているように TBTU をカップリング剤として使用して、カルボン酸とのカップリングによって、次に環化を達成するために反応物を 110 °C にて加熱することによって達成できる。もしくは異性体複素環を合成するために、カップリングパートナーを反転させることができ、α-アミノ酸の、複素環から誘導体アルドキシムとの反応は、置換パターンを反転させる。

30

【0383】

【化 5 1】



10

20

スキーム 9

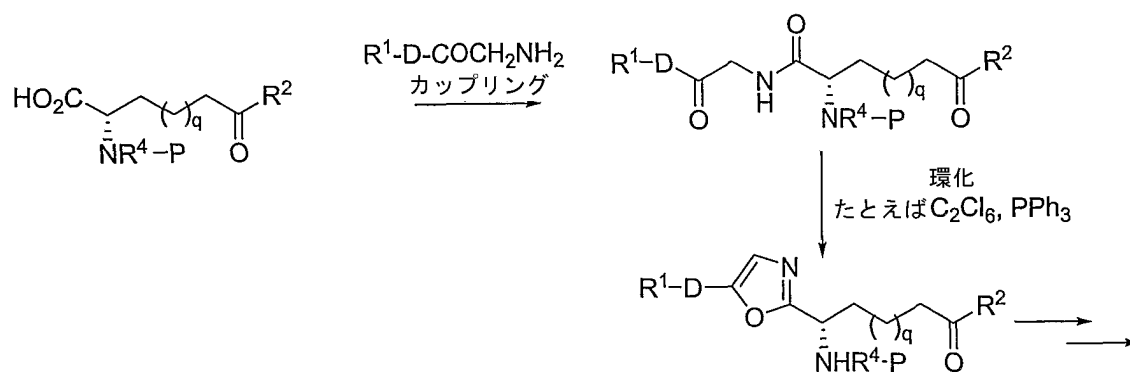
【0384】

オキサゾールの調製のためのこの場合の代わりの手順をスキーム 10 に示し、ここで α -アミノケトン はカルボン酸とカップリングされ、そこで形成された生じたアミドは次に脱水条件下で再度環化されて、所望の複素環を生成できる。環化を実施する 1 つの方法は、Nicolaou et al. J. Am. Chem. Soc 2004, 126, 10162-10173 で説明されているように、ヘキサクロロエタンおよびトリフェニルホスフィンを使用することである。

30

【0385】

【化 5 2】



40

スキーム 10

50

【0386】

他の複素環を導入するために、スキーム3に示す代わりの手順をスキーム11で概説する。たとえば適切な合成Weinrebアミドを有機金属種と反応させて、対応するケトンを得ることができる。適切な有機金属試薬は有機リチウム種を含み、有機リチウム種はハロゲン-リチウム交換から、もしくは強塩基による複素環の脱保護からただちに入手でき、たとえば：L. Brandsma and H. Verkruijsse、Preparative Polar Organometallic Chemistry 1, Springer-Verlagを参照。主要なケトンは、tert-BuLiによるヨウ化／臭化アルキルのハロゲン-リチウム交換から入手できるアルキル-リチウムの複素環式Weinrebアミドへの添加によって調製することもできる（J. Am. Chem. Soc. 1990, 55, 5404および5406で説明されているように）。これらのケトンは、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を使用して、必要なアルコールにただちに変換できる。

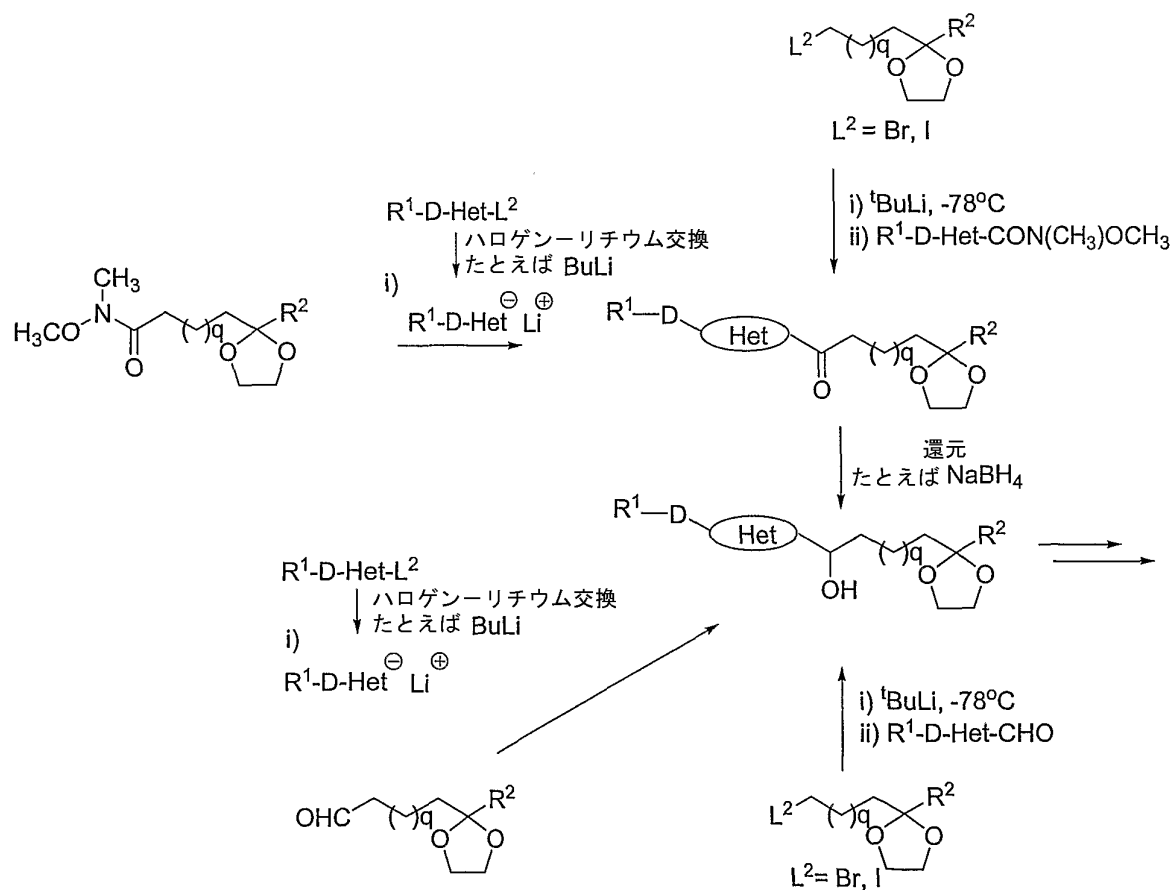
10

【0387】

アルコールは、上の方法によって直接作成できるが、Weinrebアミドの代わりにアルデヒドを使用して、これにより還元ステップを排除する。

【0388】

【化53】



20

30

40

スキーム11

【0389】

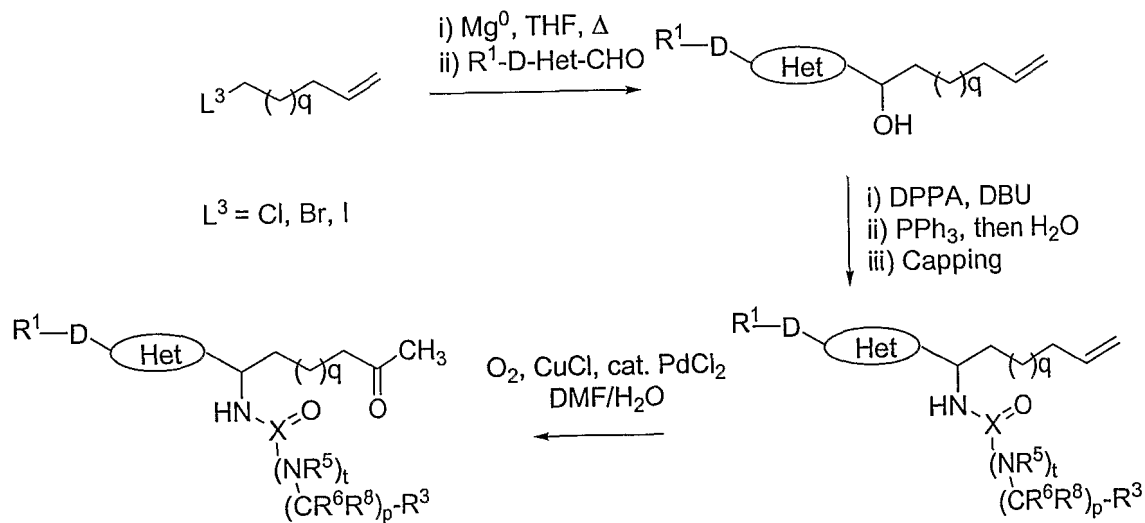
この方法の代案は、末端アルケンとしてのマスク化メチルケトン基の使用を含み、後者はスキーム12に示すようにWacker酸化によってただちに非マスク化できる。アルケンは、グリニャール試薬の ω -ハロアルケ-1-エンからの生成およびアルデヒドへのこの添加によって、阻害剤へただちに導入される。ベンジル性アルコールの対応するアミンへの変換は、上述のように、アジドを形成するためのDPPAおよびDBUならびにア

50

ジドを必要なアミンに還元するための Staudinger 反応を使用して実現される。アミンの官能化の後、アルケンは、Synthesis 1984, 369-384で説明されるように、酸素および CuCl ならびに触媒 PdCl₂ を使用してただちにケトンに変換できる。

【0390】

【化54】



10

20

スキーム 12

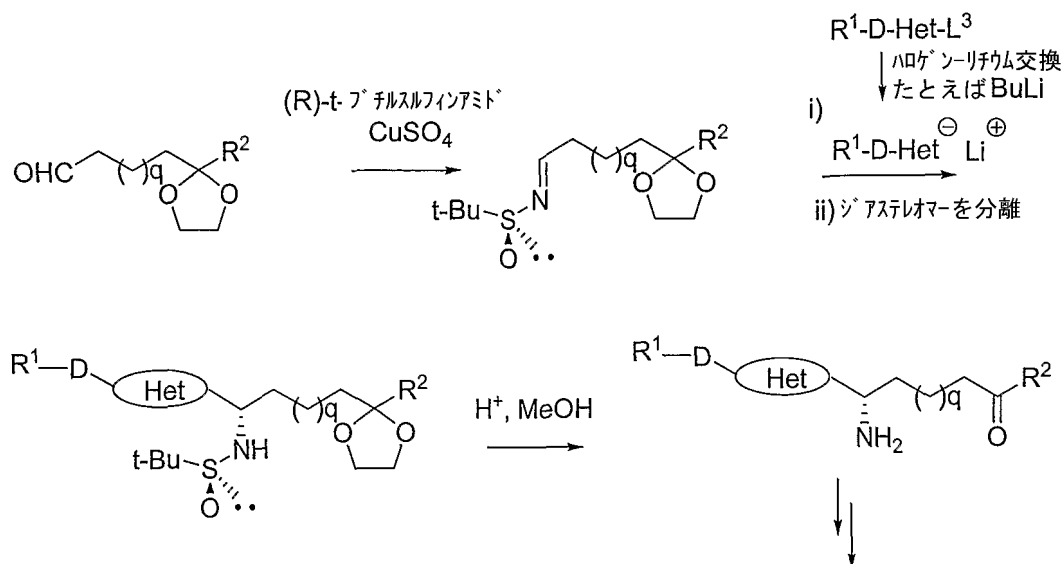
【0391】

上の手順の変形は、主要なアミンがスキーム 13 に示すような立体特異的方法で生成できるようにするために E11man 化学作用を利用することである。アルデヒドと (R)-tert-ブチルスルフィンアミドとの縮合は、N-(R)-tert-ブチルスルフィンイミンの形成をもたらす。このイミンへの有機金属試薬の添加は、Tetrahedron 1999, 55, 8883-8904; J. Org. Chem. 1999, 64, 1278-84 および J. Comb. Chem. 2003, 5, 590-6 で説明されたような高度に立体特異的な方法で達成でき、ジアステレオマーは必要に応じて分離できる。酸性メタノールを用いたキラル助剤の加水分解は、さらなる官能化に適切な主要なキラルアミンを生じる。

【0392】

30

【化 5 5】



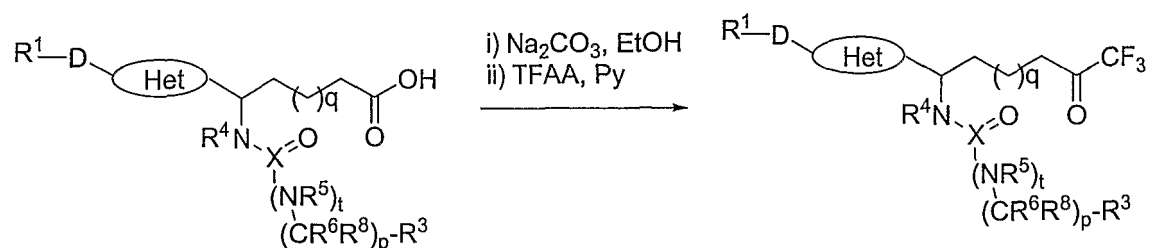
スキーム 13

【 0 3 9 3 】

パーフルオロアルキルケトン、スキーム 14 で説明するように調製でき、これにより対応するカルボン酸は脱プロトン化され、次に対応するアニオンはパーフルオロアルキル酢酸無水物、たとえば T F A A とピリジンなどの塩基の存在下で反応して、T e t r a h e d r o n L e t t e r s, 1992, 33, 1285-8 で説明されるようにフルオロアルキルケトンを生じる。

【 0 3 9 4 】

【化 5 6】



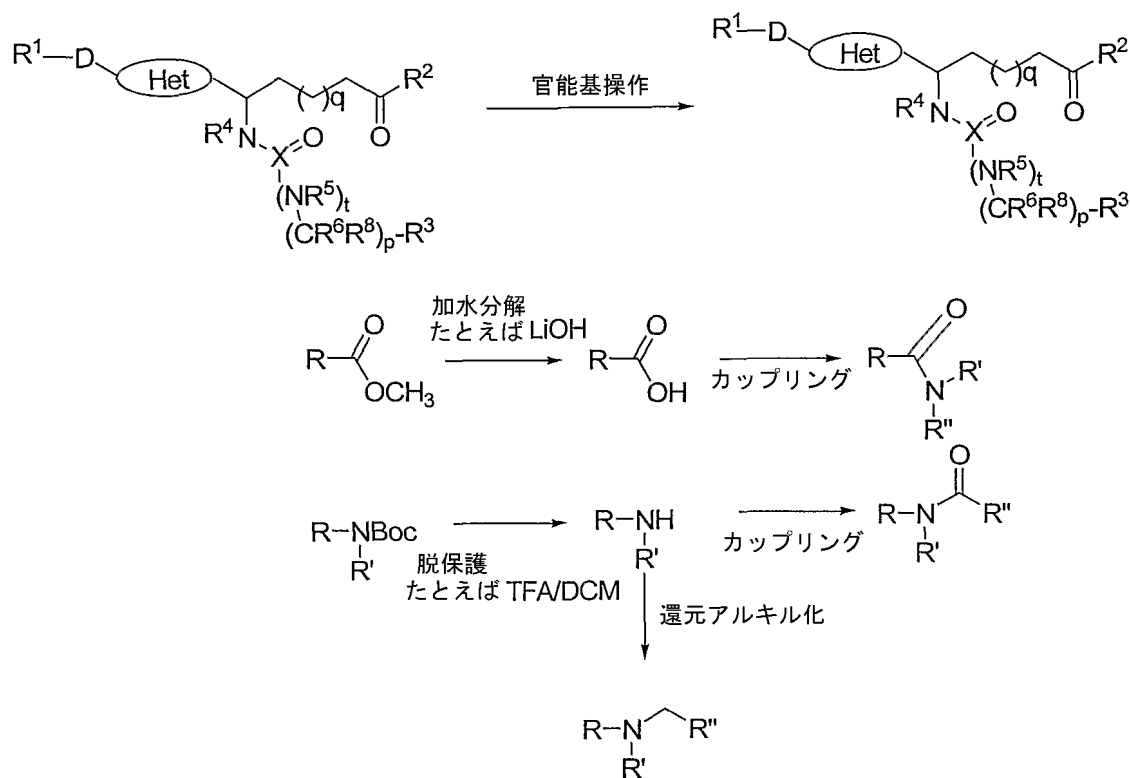
スキーム 14

【 0 3 9 5 】

一部の状況では、所望の阻害剤は、当業者に公知の簡単な官能基操作によって、他の他の類似物質に変換できる。たとえば各種の R^x 基に含有されるカルボン酸を開裂およびカップリングさせて、アミド基を導入できる。同様に R^x 基の保護アミンは、カルボン酸誘導体へのカップリングなどの反応を用いて、またはスキーム 15 に示すような還元アミノ化反応によって、脱保護および官能化できる。

【 0 3 9 6 】

【化 5 7】



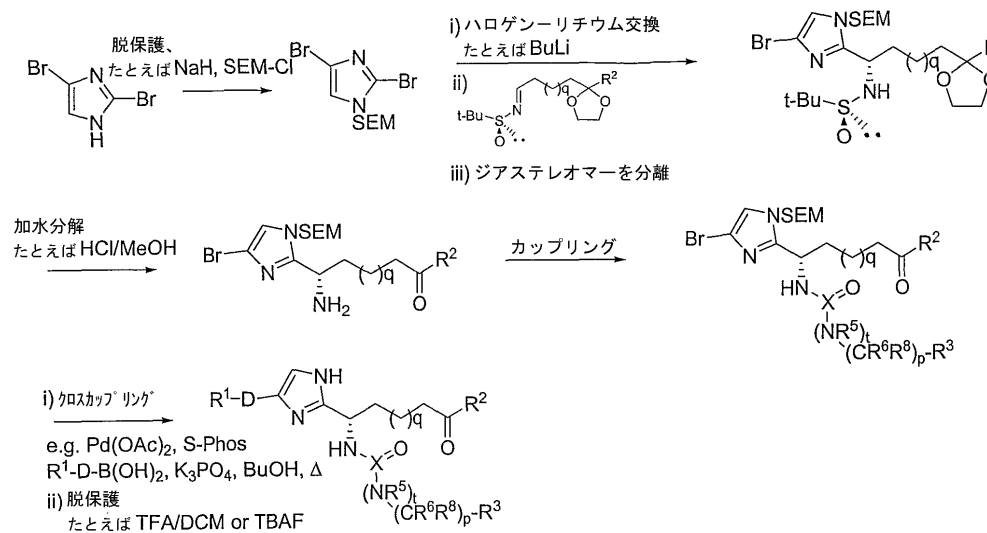
スキーム 1 5

【0 3 9 7】

スキーム 1 3 の改良をスキーム 1 6 に示し、これにより 2, 5-ジブロモイミダゾールは保護され、次に BuLi を用いた臭素-リチウム交換によってリチオ化されて、アルキル鎖の tert-ブチルスルフィニミンに添加されてジアステレオマー混合物を生じ、これはクロマトグラフィーによってただちに分離できる。キラル助剤の加水分解は、酸性溶媒中でただちに達成され、カップリングはカップリング基の 1 個を導入する。クロスカップリング反応、たとえばパラジウム触媒作用の下でのボロン酸との鈴木反応は、R¹-D 基を導入して、最終脱保護が所望の阻害剤をただちに遊離する。

【0 3 9 8】

【化 5 8】



スキーム 1 6

10

20

30

40

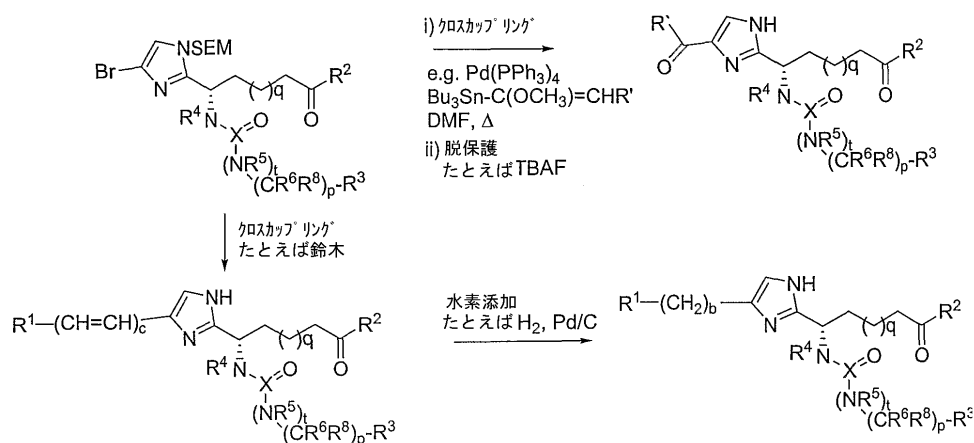
50

【0399】

さらなる改良をスキーム17に示し、これによりブロミドは、パラジウム(0)触媒作用の存在下での1-(1-アルコキシアルケニル)スタナンとのStille反応でクロスカップリングされ、次に加水分解されて、 R^1 -D基に存在するケトン部分を備えた化合物を生じ得る。もしくはブロミドがアルケニルボロン酸との鈴木反応でクロスカップリングされる場合、阻害剤中に存在する二重結合を持つ生じた生成物に水素添加反応を受けさせて、Dにアルキル基を備えた誘導体を生成することができる。

【0400】

【化59】



スキーム17

【0401】

R^1 -D置換基の性質のさらなる改良は、保護ヒドロキシルメチル基によって、スキーム18に示すような合成シーケンスを実施することによって行える。イミダゾールの2位置でのリチオ化およびDMFでの反応停止は、イミダゾールにアルデヒド基を導入し、これを次に阻害剤の側鎖より成る官能化有機リチウム試薬と反応させて、所望の分子の核を形成できる。生じた2級アルコールの対応するアジドへの変換およびStaudinger反応での PPh_3 による加水分解はアミンを遊離し、アミンはキャッピング基の1つを導入するためにカップリングできる。この主要な構成要素は次に、上で示したように、多数の各種のクラスの阻害剤内へ合成され得る。たとえば脱保護は、ヒドロキシルメチル R^1 -D基を与える；これに対してこのケイ素保護基の除去および酸化は、主要なアルデヒドを与え、これは次に還元アミノ化によって官能化されて R^1 -D側鎖へのアミンを導入できるか、もしくはアルデヒドはWittigオレフィン化などの反応によって容易に同族体化されて、不飽和化合物を形成し、これはこの飽和化合物へと水素添加することができる。

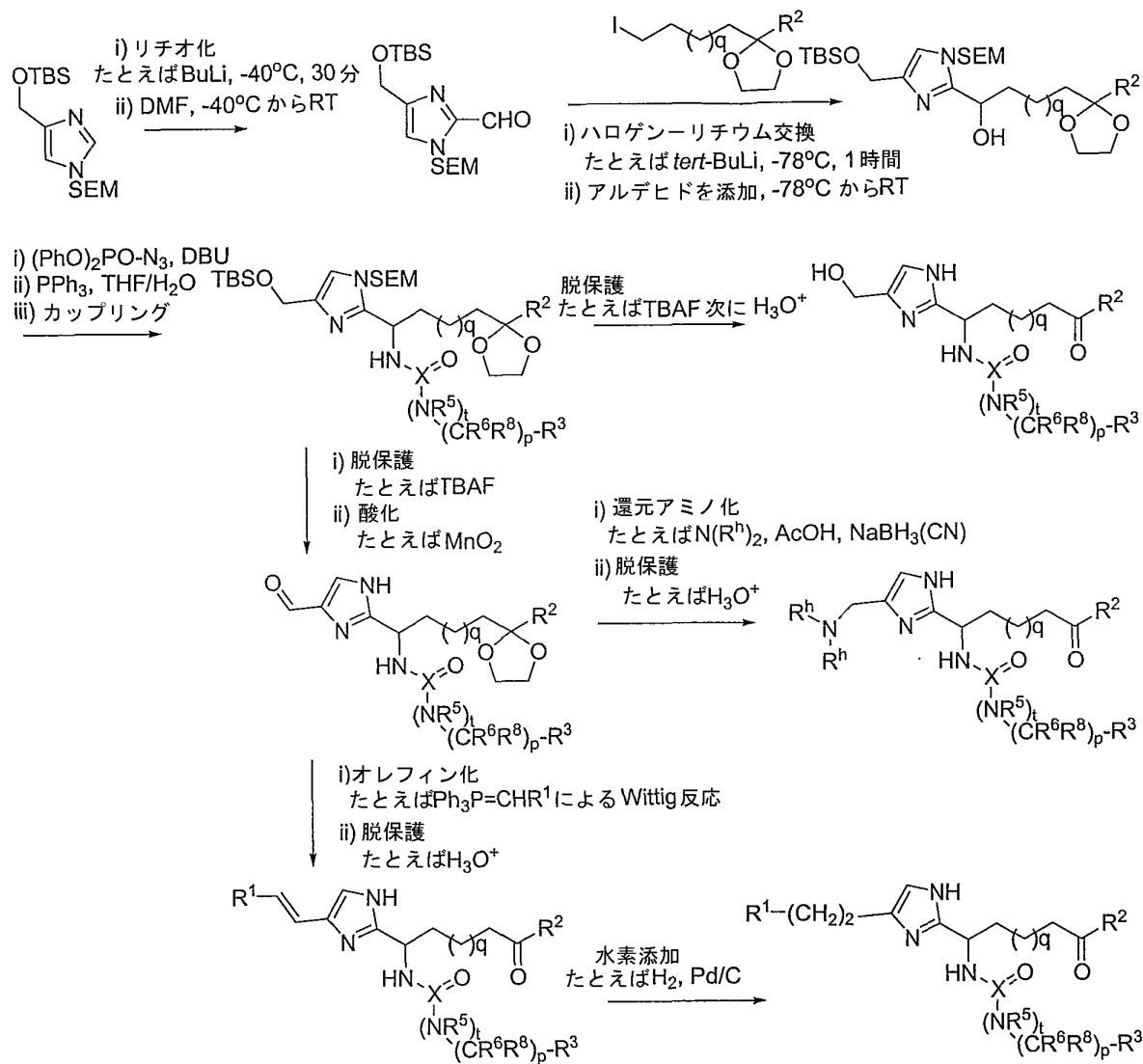
【0402】

10

20

30

【化 6 0】



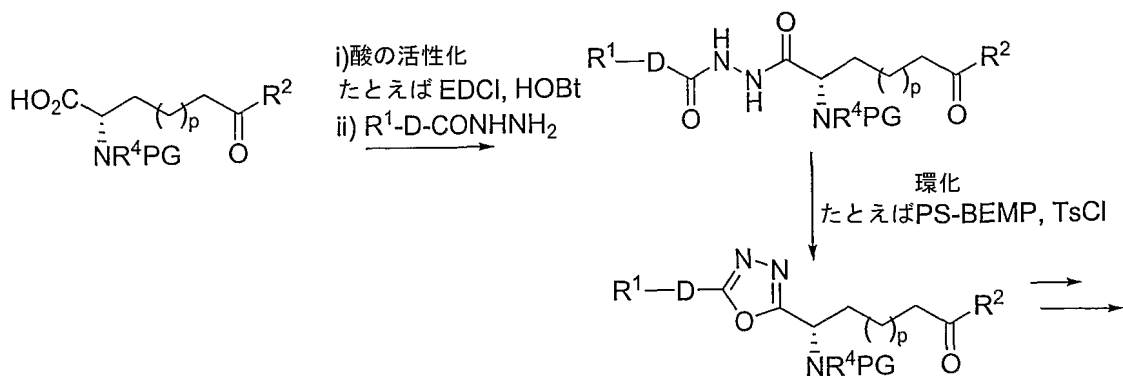
スキーム 18

【0403】

スキーム 8 の代わりの手順をスキーム 19 で上に示し、そこで所望の R^1 -D 基を持つヒドラジドが活性化アミノ酸誘導体とカップリングされる。適切な予備活性化方法は、ヒドラジドの添加前の、アミノ酸成分の EDCI および HOBt による 10 分間の処理を含む。生じた化合物は次に、塩化トシルおよびポリマー支持 BEMP の使用などの脱水条件下でただちに環化できる。官能基操作は、所望の阻害剤を生じる。

【0404】

【化 6 1】



10

スキーム 19

【0405】

R^2 基の性質を改良する手順をスキーム 20 に示し、これにより Weinreb アミドを有機金属試薬、通例、有機リチウム試薬またはグリニャール試薬によって処理して、一連のアルキルケトンおよび官能化アルキルケトンを生じさせる。詳細な例は、有機リチウムがクロロヨードメタンから生成されるときである。この場合、このように形成された中間体は酢酸カリウムによって処理されて、塩基性開裂時にヒドロキシメチルケトンを生じるアセトキシメチルケトンを生じることができる。

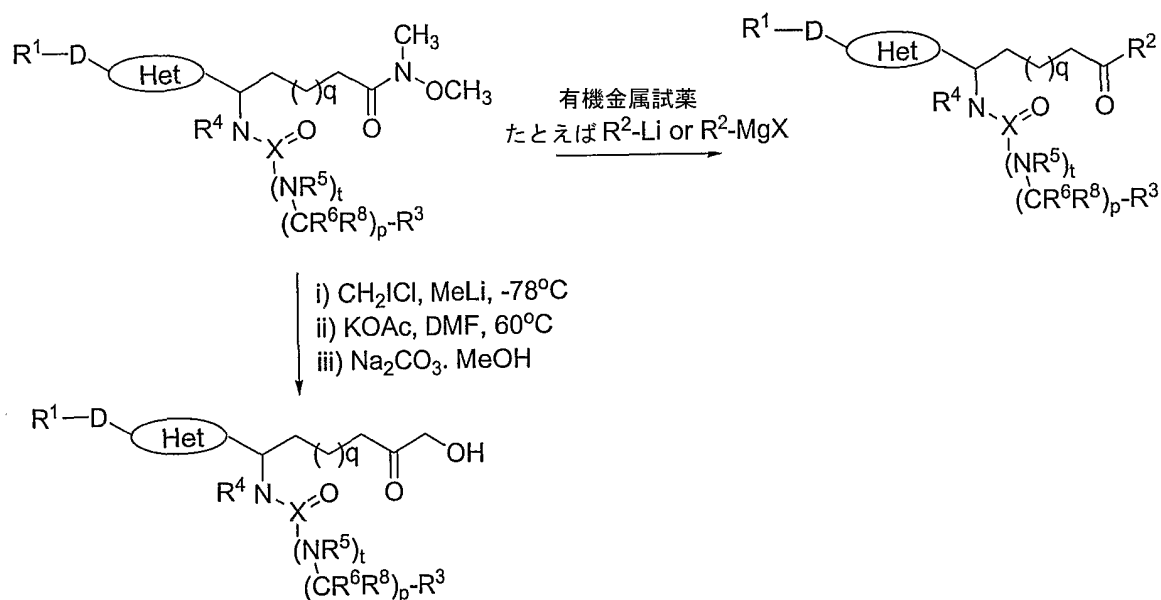
20

【0406】

これらの手順の変形（図示せず）は、Weinreb アミドの代わりにアルデヒドを使用することである。この場合、対応するケトンを得るために有機金属試薬の添加後に酸化ステップが必要であり、このことはデス・マーチン試薬によって達成できる。

【0407】

【化 6 2】



30

40

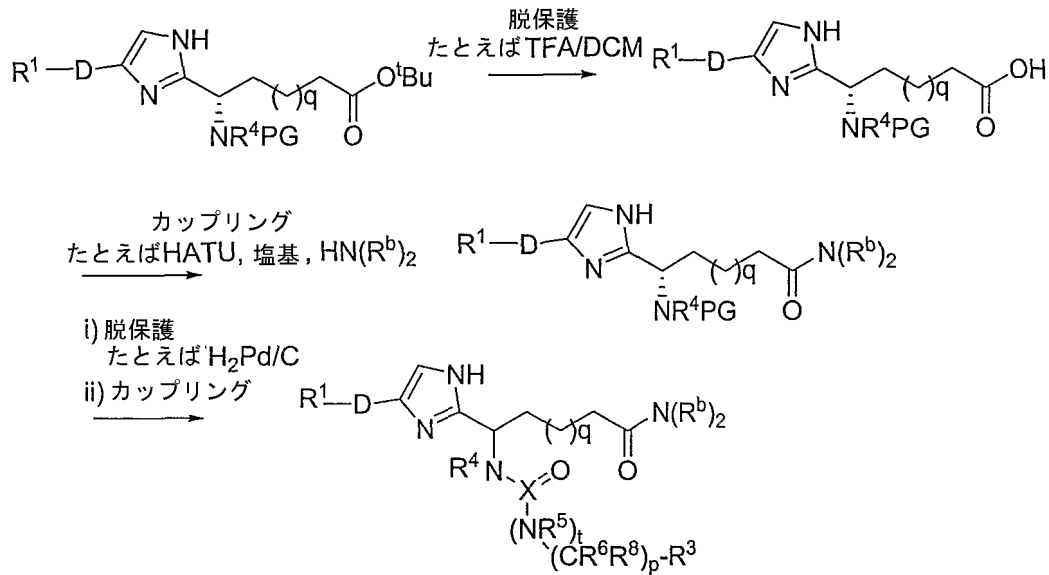
スキーム 20

【0408】

スキーム 6 の改良をスキーム 21 で上に示し、これにより保護基の慎重な選択、たとえば Cbz 基のアミノ保護基としての使用によって、アミノ保護基に触れることなく tert-ブチルエステルを開裂させることができる。これは R^2 基の性質を変化させることができ、次に最終段階で、アミノ保護基を除去して、各種のキャッピング基を導入できる。

【0409】

【化 6 3】



10

スキーム 2 1

【0 4 1 0】

20

本明細書で説明する例示化合物は、以下で説明するアッセイによって試験を行い、10 μM 未満の IC_{50} 値を有することが見出された。

H D A C 1 および N E アッセイ

アッセイの説明：

H D A C __ N E および H D A C 1 アッセイを使用して、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 活性を定量する。アッセイは96ウェルマイクロタイタープレートにて、H e L a 核抽出物または精製H D A C 1の固定濃度による化合物の連続希釈物を予備インキュベートして、次に脱アセチル化時に蛍光を発するアセチル化リジン含有基質／展開剤を添加することによって実施する。脱アセチラーゼ反応を37℃にて60分間実施して、展開剤溶液の添加によって終了させて、次にプレートリーダーを使用して蛍光 (e x 360 nM、e m 460 nM) を測定した。H D A C 基質緩衝系

30

【0 4 1 1】

H D A C 蛍光活性アッセイの試薬を B i o M o l R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s (プリマスミーティング、P A) から購入され、F l u o r - d e - L y s (商標) 基質／展開剤システムを特徴とする。試薬は、50 mMストック溶液 (K I - 104) としての独自の蛍光基質と、展開剤濃縮物 (K I - 105) とを含む。F l u o r - d e - L y s 基質のリジン残基の脱アセチル化は、独自の展開剤の添加後に蛍光 (e x 360 nM、e m 460 nM) を測定することによって定量する。

ワーキング試薬：

T S A ストック：T S A は、100%ジメチルスルホキシド (D M S O) 中の10 mM ストック溶液として提供される。

40

アッセイ緩衝液：25 mM T r i s / H C l p H 8、137 mM N a C l、2.7 mM K C l、1 mM M g C l ₂、0.1 mg / ml

B S A 希釈基質溶液：市販の50 mM F l u o r - d e - L y s 基質 (K I - 104) を各使用前にH D A C アッセイ緩衝液によって150 μM まで希釈する。アッセイでの最終濃度は30 μM である。

希釈展開剤溶液：市販の20X展開剤濃縮物 (K I - 105) を1:167でH D A C アッセイ緩衝液中へ希釈する。この溶液の2 μM [最終] T S A は、反応を停止させるこの能力を向上させる。

H D A C __ N E ワーキング溶液：H e L a 核抽出物は各使用前に新しい分割量からアッセ

50

イ緩衝液で希釈する。アッセイでの最終濃度は $20\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

HDAC1ワーキング溶液：HDAC1酵素は各使用前に酵素の新しい分割量からアッセイ緩衝液で希釈する。アッセイでの最終濃度は 1 から 2 nM である。

化合物：試験化合物は、 $10\times 5\%$ DMSO溶液としてアッセイ緩衝液で調製すべきである。反応物における最終DMSO濃度は 0.5% である。

実験設計：

反応は96ウェルマイクロプレートにて、 $50\text{ }\mu\text{l}$ ／ウェルの最終体積で次のように実施する：

－DMSO／化合物溶液 $5\text{ }\mu\text{l}$ を添加する

－HeLa NEまたはHDAC1 $35\text{ }\mu\text{l}$ をアッセイ緩衝液に添加する（または負の対照ではアッセイ緩衝液 $35\text{ }\mu\text{l}$ ） 10

－室温にて10分間インキュベートする

－ $150\text{ }\mu\text{M}$ 基質溶液 $10\text{ }\mu\text{l}$ を添加することによって反応を開始させる

－ 37°C にて1時間インキュベートする

－展開剤／ $4\text{ }\mu\text{M}$ TSA溶液 $50\text{ }\mu\text{l}$ を添加することによって停止させる

－室温にて10分間インキュベートする

－Ex. 360 nM およびEm. 460 nM にて蛍光を測定する

HeLa細胞からの核抽出のプロトコル（接着性または懸濁物中）

HeLa S3細胞からの核抽出のプロトコル（接着性または懸濁物中）については、Nare et al. 1999 Anal. Biochem., 267:390-396を参照。 20

【0412】

接着性HeLa S3細胞（ 0.5 から 1×10^9 細胞）の核調製は次の通りである：細胞を $1\times\text{PBS}$ で2回洗浄して、細胞を $1\times\text{PBS}$ 中へこすり落とし、 $1\times\text{PBS}$ でプレートを洗浄して、細胞をプールして $800\times g$ で 4°C にて10分間回転させて、細胞ペレットを $1\times\text{PBS}$ で洗浄し（細胞をカウント）、細胞を $800\times g$ で 4°C にて10分間回転させて、細胞ペレットを液体窒素中で凍結させ、 -80°C で保存する。

【0413】

懸濁物中のHeLa S3細胞の核調製（ 0.5 から 1×10^9 細胞）は次の通りである： $800\times g$ で 4°C にて10分間の遠心分離によって細胞を収集して、細胞ペレットを $1\times\text{PBS}$ で洗浄し、細胞を $800\times g$ で 4°C にて10分間回転させ、洗浄ステップを2回反復して（細胞をカウント）、細胞ペレットを液体窒素中で凍結させ、 -80°C で保存する。 30

【0414】

溶解緩衝液に再懸濁させた細胞ペレット（ $5\text{ ml}/1\times 10^8$ 細胞；緩衝液は、 0.25 M スクロース、 0.45% NP40、 10 mM Tris-HCl（ 7.5 ）、 10 mM NaCl、 5 mM MgCl₂、 0.1 mM EGTA、 0.5 mM PMSF、完全プロテアーゼ阻害剤ミックスを含有している）、10秒間ボルテックスにかけて、氷上に15分間放置し、クッション（溶解液 $25\text{ ml}/$ クッション 5 ml ；クッションは、 30% スクロース、 10 mM Tris-HCl（ 7.5 ）、 10 mM NaCl、 3 mM MgCl₂を含有している）を介して回転させ、クッションを介して $1,300\times g$ で 4°C にて10分間回転させ、上澄み／クッションを除去して、上のように溶解緩衝液に再懸濁させ、上のようにクッションを介して再回転させて、上澄み／クッションを除去する。 40

【0415】

核抽出では、核ペレットを核抽出緩衝液（ $13.5\text{ ml}/$ 核ペレット 5 ml ；核抽出緩衝液は、 50 mM Hepes pH 7.4 を含有している）に再懸濁させて、氷上で超音波処理して懸濁物とし（1分、出力制御4から5）、氷上に30分間放置して、 $100,000\times g$ で 4°C にて1時間遠心分離にかけ、上澄みを氷上に維持して、超音波処理／氷冷／遠心分離ステップをさらに2回反復し、3つの上澄みをプールして、 50 mM H 50

e p e s p H 7 . 4 / 1 0 % グリセロール中で透析し、液体窒素中で適切な分割量を急速凍結して、 -80°C にて保管した。

H e L a 細胞で発現された F L A G タグ H D A C 1 の抽出および精製プロトコル

p C D N A 3 - H D A C 1 - F L A G を一過性形質移入された H e L a 細胞を抗生物質およびグルタミンを添加した D M E M 、 1 0 % ウシ胎児血清中、1 0 c m 培養皿上で 8 0 % コンフルエントまで培養する。細胞を冷 P B S 1 0 m l で洗浄して、P B S 2 m l 中にこすり落とす。細胞を $800\times g$ で 4°C にて 5 分間遠心分離にかけて、P B S 3 0 m l で洗浄して、P B S 1 0 m l に再懸濁させて、カウントし、再度遠心分離にかけて、 -80°C にて凍結させた。

【0416】

10

凍結した細胞ペレットを完全プロテアーゼ阻害剤を含有する低張溶解緩衝液 (L B : 2 0 m M H e p e s p H 7 . 9 、 0 . 2 5 m M E D T A 、 1 0 % グリセロール) 1 m l に再懸濁させて、氷上で 1 5 分間インキュベートして、続いて 2 m l D o u n c e B ホモジナイザ (2 5 ストローク) でホモジナイズする。1 5 0 m M K C l および 0 . 5 % N P - 4 0 をホモジネートに添加して、溶液を 3 0 秒間 2 回超音波処理して (出力 5 / 6 、 負荷サイクル 9 0) 、 4°C にて 1 時間インキュベートする。1 2 0 0 0 r p m および 4°C での 3 0 分間の遠心分離の後、上澄み (溶解性抽出物) を収集して、B I O R A D アッセイを使用してタンパク質濃度を決定した。

【0417】

20

抗 F L A G M 2 親和性樹脂 (S i g m a) を T B S で 3 回、L B で 2 回洗浄する。L B 洗浄樹脂 1 0 μ l / タンパク質 m g (F l a g g e d - H D A C 1 2 から 3 μ g) を溶解性抽出物 (1 m l) に添加して、静かに混合しながら 4°C にて一晩インキュベートする。次に樹脂を遠心分離によって収集し、L B によって 1 回、L B + 0 . 1 % N P 4 0 によって 2 回、溶出緩衝液 (5 0 m M H e p e s p H 7 . 4 、 5 % グリセロール、1 0 0 m M K C l 、 0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0) によって 2 回洗浄する。

【0418】

1 0 倍の過剰な (樹脂に関して) 、 1 0 0 μ g / m l 3 X F L A G ペプチド (S I G M A) を含有する溶出緩衝液の添加により、親和性精製 H D A C を樹脂から溶出させる。

精製 H D A C の濃度はウェスタンブロット分析によって決定する

他のアッセイは文献で公知であり、当業者はただちに実施できる。

30

【0419】

次の実施例は本発明を説明する。

【0420】

(実施例 1)

1 - メチル - 3 - ({ [(1 S) - 7 - オキソ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 2 - イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス (トリフルオロアセテート) (A 4)

ステップ 1 : (2 S) - 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 8 - オキソノナン酸 (A 1)

(2 S) - 2 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 8 - オキソノナン酸メチルエステル (1 e q .) を T H F および水の 1 : 1 混合物に室温にて溶解させて、L i O H 水和物 (1 . 2 e q .) を添加して、混合物を 3 0 分間攪拌した。混合物を 0 . 1 M

40

H C l および D C M で分配して、分離し、有機相を水で洗浄して、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮した。得られた無色油 A 1 を精製せずに次のステップで使用した。M S (E S) C ₁₄ H ₂₅ N O ₅ 計算値 : 2 8 7 、実測値 : 2 8 8 (M + H) ⁺。

【0421】

ステップ 2 : t e r t - ブチル [(1 S) - 7 - オキソ - 1 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) オクチル] カルバメート (A 2)

A 1 (1 e q .) および C S ₂ C O ₃ (0 . 5 e q .) の E t O H による溶液を R T にて 3 0 分間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。2 - ブロモアセトフェノン (1 e q .) を D

50

MF中の生じた塩に添加して、混合物をN₂下でRTにて1時間攪拌した。DMFをキシレンとの共沸によって除去した。EtOAcを添加して、混合物を濾過し、残留物をEtOAcで洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。生じた油および酢酸アンモニウム(20eq.)のキシレンによる溶液を還流下(150℃浴温度)で3時間加熱した。混合物をRTまで冷却して、EtOAcで希釈し、水(×2)、sat. aq. NaHCO₃および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル(1.5:1)で溶出させて精製し、イミダゾールA2を無色油として得た。

【0422】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 10.50–9.60 (1H, m), 7.82–7.40 (2H, m), 7.38–7.29 (2H, m), 7.22–7.15 (2H, m), 5.13 (1H, br. s), 4.68–4.55 (1H, m), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 2.22–2.06 (4H, m), 1.99–1.80 (1H, m), 1.60–1.50 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.40–1.27 (4H, m)。MS (ES) C₂₂H₃₁N₃O₃ 計算値: 385、実測値: 386 (M+H)⁺。

10

【0423】

ステップ3: 2-[(1S)-1-アンモニオ-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート)(A3)

A2(1eq.)をTFA/DCM(1:1)にて0℃にて溶解させた。冷浴を取り外して、混合物をRTにて60分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を高真空下にさらに3時間放置した。粗アミン塩A3をさらに精製せずに使用した。MS (ES) C₁₇H₂₃N₃O 計算値: 285、実測値: 286 (M+H)⁺。

20

【0424】

ステップ4: 1-メチル-3-({ [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(A4)

A3(1eq.)およびEt₃N(2.2eq.)のDMFによる溶液にEDC·HCl(1.2eq)、HOBt(1.2eq)および1-メチルピペリジン-3-カルボン酸(1.2eq)のDMFによる溶液を添加した。混合物をRTにて16時間振とうして、所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O(+0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として用いて単離した(C18カラム)。所望の画分を凍結乾燥させてイミダゾールA4を無色油として得て、イミダゾールA4は静置すると固化した。

30

【0425】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.96–8.91 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=7.5Hz), 7.50 (2H, t, J=7.5Hz), 7.45–7.32 (1H, m), 5.06–4.90 (1H, m), 3.16–2.67 (8H, m), 2.40 (2H, t, J=7.2Hz), 2.05 (3H, s), 2.03–1.16 (12H, m)。MS (ES) C₂₄H₃₄N₄O₂ 計算値: 410、実測値: 411 (M+H)⁺。

40

【0426】

(実施例2)

2-((1S)-1- { [(メトキシフェニル) スルホニル] アミノ } -7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(B1)

実施例1、A3およびEt₃N(1.1eq.)のDCMによる溶液に、4-メトキシベンゼンスルホンクロライド(1.1eq.)を添加した。反応混合物をRTにて3時間攪拌し、混合物をsat. aq. NaHCO₃で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、粗残留物を分取RP-HPLCで、H₂O(0.1% TFA)およびMeCN(+0

50

． 1 % T F A) を溶出液として使用して精製した (カラム : C 1 8) 。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物 B 1 を無色油として得た。

【 0 4 2 7 】

^1H NMR (3 0 0 M H z , CD_3CN) δ : 8 . 8 7 (1 H , d , $J = 9 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 6 0 - 7 . 5 2 (4 H , m) , 7 . 5 1 - 7 . 4 0 (3 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , s) , 6 . 7 9 - 6 . 6 3 (2 H , m) , 4 . 7 8 - 4 . 6 5 (1 H , m) , 3 . 5 1 (3 H , s) , 2 . 3 7 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 0 4 (3 H , s) , 1 . 8 9 - 1 . 7 8 (2 H , m) , 1 . 5 1 - 1 . 3 2 (3 H , m) , 1 . 3 1 - 1 . 1 4 (3 H , m) 。 MS (E S) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算値 : 4 5 5 、実測値 : 4 5 6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

【 0 4 2 8 】

(実施例 3)

2 - [(1 S) - 1 - ({ [[2 - (ジメチルアンモニオ) エチル] (メチル) アミノ] - スルホニル } アミノ) - 7 - オキソオクチル] - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) (C 2)

ステップ 1 : 2 - [(クロロスルホニル) (メチル) アミノ] - N , N - ジメチルエタンアミニウムクロライド (C 1)

塩化スルフルル (1 . 0 e q .) の CHCl_3 による 0 ° C の溶液に、トリメチルエチレンジアミン (1 . 0 e q .) を 1 5 分間に亘って滴加した。添加後、冷浴を取り外し、混合物を R T にて一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を高真空下に 4 時間放置した。粗生成物を薄黄色固体として得て、さらに精製せずに使用した。

20

【 0 4 2 9 】

^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3 . 4 6 - 3 . 2 9 (4 H , m) , 2 . 8 3 (6 H , s) , 2 . 6 0 (3 H , s) 。

【 0 4 3 0 】

ステップ 2 : 2 - [(1 S) - 1 - ({ [[2 - (ジメチルアンモニオ) エチル] (メチル) アミノ] - スルホニル } アミノ) - 7 - オキソオクチル] - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムビス (トリフルオロアセテート) (C 2)

実施例 1 、 A 3 および Et_3N (4 e q .) の DCM による溶液に、粗 C 1 (1 . 2 e q) を添加した。混合物を R T にて 1 6 時間攪拌した。混合物を分取 R P - H P L C によって、 H_2O (0 . 1 % T F A) および MeCN (+ 0 . 1 % T F A) を溶出液として使用して精製した (カラム : C 1 8) 。所望の画分を凍結乾燥して表題化合物 C 2 を無色油として得た。

30

【 0 4 3 1 】

^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8 . 1 8 (1 H , b r . s) , 7 . 8 7 (1 H , b r . s) , 7 . 8 3 - 7 . 7 1 (2 H , m) , 7 . 5 8 - 7 . 2 8 (3 H , m) , 4 . 6 4 - 4 . 4 5 (1 H , m) , 3 . 4 1 - 3 . 1 6 (4 H , m) , 2 . 7 9 (6 H , s) , 2 . 6 3 (3 H , s) , 2 . 3 9 (2 H , t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 0 5 (3 H , s) , 1 . 9 8 - 1 . 7 8 (2 H , m) , 1 . 5 3 - 1 . 1 9 (6 H , m) 。 MS (E S) $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 計算値 : 4 4 9 、実測値 : 4 5 0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

40

【 0 4 3 2 】

(実施例 4)

2 - ((1 S) - 1 - { [(5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) アセチル] アミノ } - 7 - オキソオクチル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムトリフルオロアセテート (D 1)

実施例 1 、 A 3 および Et_3N (1 e q .) の DCM による溶液に、EDC ヒドロクロライド (1 . 2 e q .) 、 H O B t (1 . 2 e q .) および (5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸 (1 . 2 e q .) の DCM による溶液を添加した。混合物を R T にて 1 . 5 時間振とうして、次に反応混合物を DCM によって希釈し、 s a t . a q . NaHCO_3 で洗浄して、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過して、減圧下で濃

50

縮した。粗残留物を分取RP-HPLCによって、H₂O（0.1% TFA）およびMeCN（+0.1% TFA）を溶出液として使用して精製した（カラム：C18）。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物D1を白色綿毛状粉末として得た。

【0433】

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆+TFA）δ：14.43（2H, bs）, 10.61（1H, s）, 8.59（1H, d, J=6.6Hz）, 8.05（1H, s）, 7.79-7.73（2H, m）, 7.56-7.48（2H, m）, 7.47-7.41（1H, m）, 7.10（1H, d, J=8.6Hz）, 6.96（1H, d, J=2.4Hz）, 6.60（1H, dd, J=8.6, 2.4Hz）, 5.06-4.97（1H, m）, 3.68（3H, s）, 3.57（1H, d, J=15.3Hz）, 3.48（1H, d, J=15.3Hz）, 2.36-2.27（5H, m）, 2.03（3H, s）, 1.97-1.83（2H, m）, 1.43-1.13（6H, m）。
MS（ES）C₂₉H₃₄N₄O₃ 計算値：486、実測値：487（M+H）⁺。

10

【0434】

実施例5から31を反応スキームおよび実施例1から4に与えたプロセスに従って作成した。

【0435】

【表 1】

実施例	名称	(M+H) ⁺	実施例番号 からの手順
5	1-メチル-4-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキ ソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イ ル)オクチル]アミノ]エチル)ピペラジニウムトリ フルオロアセテート	426	1
6	1-メチル-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニ ル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミ ノ]カルボニル)ピペラジニウムピス(トリフルオロアセテ ート)	411	1
7	1-(3-オキソ-3-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニ ル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミ ノ]プロピル)ピペラジニウムピス(トリフルオロアセテ ート)	425	1
8	2-((1S)-1-[[(1-メチルピロリジニウム-3-イル) カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H- イミダゾール-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	397	1
9	1-メチル-4-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニ ル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミ ノ]カルボニル)ピペラジニウムピス(トリフルオロアセテ ート)	411	1
10	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(2-チエニルカルボニル)アミ ノ]オクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムト リフルオロアセテート	396	1
11	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(1,3-チアゾール-5-イル カルボニル)アミノ]オクチル]-5-フェニル-1H-イミダ ゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	397	1
12	2-((1S)-1-[[(4-メチル-1,2,3-チアジ ン-5-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5- フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	412	1
13	2-[(1S)-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベン ジオキシ-6-イルスルホニル)アミノ]-7-オキソオクチ ル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロ アセテート	484	2
14	2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イン ドル-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェ ニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	487	4
15	2-((1S)-1-[[(4-シアノフェニル)スルホ ニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミ ダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	451	2
16	2-[(1S)-1-[(2-ナフチルスルホニル)アミ ノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1- イウムトリフルオロアセテート	476	2

10

20

30

40

17	2-((1S)-1-[[(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル) スルホニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	461	2
18	2-((1S)-1-[[(1-ヘンソチエン-3-イルスルホニル) アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	482	2
19	2-((1S)-1-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	460	2
20	2-((1S)-1-[[(3-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	456	2
21	1, 2-ジメチル-4-(((1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル) アミノ) スルホニル)-1H-イミダゾール-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	444	2
22	2-((1S)-1-[[(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) スルホニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	445	2
23	4-(((1-[5-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	441	1
24	4-(((1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	441	1
25	4-(((1-[5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	429	1
26	4-(((1-[5-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	445	1
27	4-(((1-[5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	489	1
28	4-(((1-[5-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル) アミノ) カルボニル)-1-メチルピペリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	445	1

10

20

30

40

29	4-[(1-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル)アミノ]カルボニル-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	479	1
30	4-[(1-[5-(4-シアノフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル)アミノ]カルボニル-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	436	1
31	4-[(1-[5-(3-シアノフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル)アミノ]カルボニル-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	436	1

10

【0436】

(実施例32および33)

4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}カルボニル)-1-メチルピペリジニウムトリフルオロアセテート(E2a)および4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}カルボニル)-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(E2b)

20

ステップ1: tert-ブチル[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]カルバメート(E1a)およびtert-ブチル[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-イミダゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]カルバメート(E1b)

実施例1、A1および $C_{52}CO_3$ (0.5eq)のEtOHによる溶液をRTにて30分間攪拌して、次に減圧下で乾燥するまで濃縮した。DMFに溶解させた生じた塩に、2-ブロモ-1,2-ジフェニルエタノン(1eq.)を添加した。生じた混合物をRTにて1時間攪拌し、次にDMFを減圧下で除去した。EtOAcを添加し、混合物を濾過して、フィルタをEtOAcでさらに洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。生じた油および NH_4OAc (20eq.)のキシレン溶液を還流下で(150℃浴温度)90分間加熱し、次にRTまで冷却して、EtOAcで希釈した。溶液を H_2O (2×)、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液、および塩水で洗浄し、次に乾燥させて(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。生じた褐色油をさらに精製せずに次のステップで使用した。

30

【0437】

tert-ブチル[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]カルバメート: $MS(E S) C_{28}H_{34}N_2O_4$ 計算値: 462、実測値: 463 (M+H)⁺。

【0438】

tert-ブチル[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-イミダゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]カルバメート: $MS(E S) C_{28}H_{35}N_3O_3$ 計算値: 461、実測値: 462 (M+H)⁺。

40

【0439】

ステップ2: 4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}-カルボニル)-1-メチルピペリジニウムトリフルオロアセテート(E2a)および4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}カルボニル)-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(E2b)

前のステップからのカルバメートの混合物(E1aおよびE1b)をTFA/DCM (1:1)に溶解させて、混合物をRTで60分間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残

50

留物を NaHCO_3 飽和水溶液と DCM とで分配した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた残留物に EDC 、 HCl (1.2 eq)、 HOBT (1.2 eq) および4-カルボキシ-1-メチルピペリジニウムクロライド (1.2 eq) の DMF 溶液を、続いて Et_3N (1.2 eq) を添加した。混合物を RT にて4時間攪拌した。生成物を分取 RP-HPLC によって H_2O (0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液 (カラム: C18) として使用して単離し、最初にイミダゾール E2a を、次にオキサゾール E2b を得た。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

最初に溶出: (4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}カルボニル)-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート): $\text{MS (ES)} \text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ 計算値: 486、実測値: 487 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0440】

2番目に溶出: 4-({[(1S)-1-(4,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-7-オキソオクチル]アミノ}-カルボニル)-1-メチルピペリジニウムトリフルオロアセテート:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.50-9.13 (1H, m), 8.63 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.65-7.30 (10H, m), 5.01 (1H, m), 3.51-3.24 (2H, m), 3.22-2.84 (2H, m), 2.82-2.70 (3H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.41 (2H, t, $J=3.6\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.02-1.64 (6H, m), 1.54-1.19 (6H, m)。 $\text{MS (ES)} \text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ 計算値: 487、実測値: 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0441】

実施例34から86を反応スキームおよび実施例1から4、32に与えたプロセスに従って作成した。

【0442】

【表 2】

実施例	名称	(M+H) ⁺	実施例番号からの手順
34	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムクロライド [*]	487	1
35	1-メチル-4-(([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ) カルボニル) ヒドリンジニウムシクロライド [*]	411	1
36	1-メチル-4-[4-(([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ) カルボニル) フェニル] ヒドリンジニウムトリリス(トリフルオロアセテート)	488	1
37	3-(([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ) カルボニル)-1-ヒドリンジン-2-イルヒドリンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	474	1
38	3-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ] エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ヒドリンジン-4-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	466	1
39	2-(3-オキソ-3-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ] プロピル)-2-アゾニアヒシクロ[2.2.1]ヘプタヒス(トリフルオロアセテート)	437	1
40	4-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル) オクチル] アミノ]-1-ヒドリンジニウム-3-イルエチル) モルホリン-4-イウムトリリス(トリフルオロアセテート)	490	1
41	1-メチル-4-(([(1S)-1-(4-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)-7-オキソオクチル] アミノ) カルボニル) ヒドリンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	425	32
42	4-(([(1S)-1-(5-ヒドフェニル-4-イル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)-7-オキソオクチル] アミノ) カルボニル)-1-メチルヒドリンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	487	1
43	1-メチル-4-[[([(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソオクチル] アミノ) カルボニル] ヒドリンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	461	1

10

20

30

40

44	4-[(1S)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	445	1
45	4-[(1S)-1-[5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	547	1
46	1-メチル-4-[(1S)-7-オキソ-1-[5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]オクチル]アミノカルボニル]ピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	479	1
47	2-[(1S)-1-[[(3-シアノフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	451	2
48	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(フェニルスルホニル)アミノ]オクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	426	2
49	4-メチル-7-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)オクチル]アミノスルホニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	497	2
50	2-[(1S)-1-[(2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	504	2
51	2-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	466	2
52	1,3,5-トリメチル-4-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)オクチル]アミノスルホニル]-1H-ピラゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	458	2
53	2-[(1S)-1-[(5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-2-チエニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	529	2
54	2-[(1S)-1-[(5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-チエニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	580	2
55	2-[(1S)-1-[(5-イソキサゾール-3-イル-2-チエニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	499	2

10

20

30

40

56	1-メチル-4-[[[(1S)-7-オキソ-1-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル}オクチル)アミノ]カルボニル]ヒス(トリフルオロアセテート)	479	1
57	4-[[[(1S)-1-{5-[4-(シフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル}-7-オキソオクチル)アミノ]カルボニル]-1-メチルヒス(トリフルオロアセテート)	477	1
58	4-[[[(1S)-1-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル)アミノ]カルボニル]-1-メチルヒス(トリフルオロアセテート)	447	1
59	2-((1S)-1-[[[2-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	471	2
60	2-((1S)-1-[[[3-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	471	2
61	2-[(1S)-1-([4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	483	2
62	2-((1S)-1-[[[2-シアノフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	451	2
63	2-((1S)-1-[[[2-クロロ-4-シアノフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	485	2
64	2-((1S)-1-[[[3-フルオロ-4-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	489	2
65	2-[(1S)-1-([2-(メトキシカルボニル)-3-チエニル]スルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	490	2
66	2-((1S)-1-[[[2,5-ジメトキシフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	486	2
67	2-((1S)-1-[[[3-フルオロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	444	2
68	2-((1S)-1-[[[3-シアノ-4-フルオロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	469	2
69	2-[(1S)-1-([4-(シフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	492	2

10

20

30

40

70	2-[(1S)-1-([3-(シフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	492	2
71	2-[(1S)-1-[(2,1,3-ヘンソチアジニル)-5-イルスルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	484	2
72	2-[(1S)-1-[(2,3-ジヒドロ-1-ヘンソフラン)-5-イルスルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	468	2
73	2-モルホリン-4-イル-5-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミノ]スルホニル)ヒンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	512	2
74	2-[(1S)-1-[(2,1,3-ヘンソチアジニル)-4-イルスルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	468	2
75	2-[(1S)-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	444	2
76	2-[(1S)-1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	471	2
77	2-[(1S)-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	444	2
78	2-[(1S)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	486	2
79	2-[(1S)-1-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	462	2
80	5-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミノ]スルホニル)イソキノリニウムヒス(トリフルオロアセテート)	477	2
81	2-[(1S)-1-[(4-カルボキシフェニル)スルホニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	470	2
82	1-メチル-4-([[(1S)-7-オキソ-1-[5-(3-チエニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]オクチル]アミノ]カルボニル)ヒンジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	417	1
83	2-[2-((1S)-1-[(1-メチルヒンジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]ヒンジニウムトリス(トリフルオロアセテート)	412	1

10

20

30

40

84	4-[(1S)-1-[5-(5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イル-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]-1-メチルピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	515	1
85	1-メチル-4-[(1S)-7-オキソ-1-[5-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-3-イル-2-イル]オクチル}アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	478	1
86	1-メチル-4-[(1S)-1-[5-[6-メチル-2-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[3,2-b][1,2,4]トリアゾール-5-イル]-1H-イミダゾール-3-イル-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)	540	1

10

【0443】

(実施例87)

1-メチル-4-[(1S)-1-[1-メチル-4-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イル-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(F3)

20

ステップ1: 2-(2-ナフチル)-2-オキソエチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソノナノアート(F1)

実施例1、A1および $C_{52}CO_3$ (0.5eq)のEtOH溶液をRTにて30分間攪拌し、次に減圧下で乾燥まで濃縮した。DMF中の生じた塩に2-ブロモ-1-(2-ナフチル)エタノン(1eq.)を添加した。混合物をRTにて1時間攪拌し、DMFを減圧下で除去した。EtOAcを添加し、混合物を濾過して、フィルタをEtOAcで洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。得られた無色油を精製せずに次のステップで使用了。MS(ES) $C_{26}H_{33}NO_6$ 計算値: 455、実測値: 456(M+H)⁺。

【0444】

30

ステップ2: 2-{(1S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-7-オキソオクチル}-1-メチル-4-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート(F2)

F1のキシレン溶液に NH_4OAc (10eq.)および $MeNH_3OAc$ (10eq.)を添加した。混合物を還流下で(150℃浴温度)90分間加熱した。RTまで冷却した後、混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O および $NaHCO_3$ 飽和水溶液で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、所望の生成物を分取RP-HPLCによって、水(0.1% TFA)および $MeCN$ (0.1% TFA)を溶出液として使用して単離した(カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、生成物を無色油として得た。MS(ES) $C_{27}H_{35}N_3O_3$ 計算値: 449、実測値: 450(M+H)⁺

40

ステップ3: 1-メチル-4-[(1S)-1-[1-メチル-4-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イル-2-イル]-7-オキソオクチル}アミノ)カルボニル]ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(F3)

F2をTFA/DCM(1:1)に溶解させ、混合物をRTで60分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を $NaHCO_3$ 飽和水溶液とDCMとで分配した。有機相を分離し、乾燥させて(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。

【0445】

生じた残留物にEDC·HCl(1.2eq)、HOBt(1.2eq)および4-カルボキシ-1-メチルピペリジニウムクロライド(1.2eq)をDMF溶液として、次にDIPEA(1.2eq.)を添加した。混合物をRTにて2時間攪拌し、次に生成物

50

F 3 を、分取 R P-H P L C により水 (0.1% T F A) および M e C N (0.1% T F A) を溶出液 (カラム: C 1 8) として使用して単離した。所望の画分を凍結乾燥させて、最終生成物を無色油として得た。

【0446】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.62–9.20 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.01–7.81 (5H, m), 7.59–7.44 (2H, m), 5.05 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.50–3.22 (2H, m), 3.20–2.82 (2H, m), 2.81–2.70 (3H, m), 2.55–2.45 (1H, m), 2.41 (2H, t, $J=3.6$ Hz), 2.06 (3H, s), 2.02–1.64 (6H, m), 1.54–1.19 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ 計算値: 474、実測値 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0447】

(実施例 88)

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} アセトアミド (G5)

ステップ1: メチル (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-8-ヒドロキシデカノアート (G1)

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-8-オキソデカン酸の無水 THF 溶液に 0℃ で窒素雰囲気下にて、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ の THF 溶液 (2M、2 eq.) をゆっくり添加した。混合物を 0℃ で 5 分間、55℃ で 3 時間攪拌した。反応を MeOH 雰囲気下で停止させ、EtOAc と NaHCO_3 飽和水溶液とで分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた生成物を精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ 計算値: 317、実測値: 318 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

ステップ2: (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-8-ヒドロキシデカノヒドラジド (G2)

G1 を $i\text{PrOH}$ に溶解させ、 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 eq.) を添加して、混合物を 80℃ で 16 時間加熱した。混合物を RT まで冷却し、DCM と H_2O とで分配した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: 317、実測値: 318 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0448】

ステップ3: tert-ブチル {(1S)-7-ヒドロキシ-1-[3-(2-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ノニル} カルバメート (G3)

2-ナフトニトリルの無水 MeOH 溶液に NaOMe の MeOH 溶液 (31%、1 eq.) を滴加した。混合物を 40℃ まで 5 分間加熱し、次に RT で 1 時間攪拌した。混合物を 5℃ で一晩静置し、次に AcOH で中和して、G2 に添加した。生じた混合物を RT で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を無水トルエンに懸濁させ、110℃ まで 2.5 時間加熱した。RT まで冷却した後、混合物を EtOAc と水とで分配した。有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって 50% EtOAc/石油エーテルを溶出液として使用して精製し、所望の生成物を無色油として得た。MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ 計算値: 452、実測値: 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

【0449】

ステップ4: tert-ブチル {(1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソノニル} カルバメート (G4)

G3 の無水 DCM 溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン (1.5 eq.) を添加した。混合物を RT で 2 時間攪拌して、次に NaHCO_3 飽和水溶液 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を含有 (6 eq.)) を添加して、混合物を 15 分間攪拌した。相を分離して、 H_2O 相を DC

50

Mで洗浄した。合せた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ 計算値：450、実測値：451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0450】

ステップ5：2-（5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-N- {（1S）-1- [3-（2-ナフチル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] -7-オキソノニル} アセトアミド (G5)

G4をDCMおよびTFAの混合物（1：1）に溶解させて、RTで撹拌した。20分後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMと NaHCO_3 飽和水溶液とで分配した。有機相を分離して、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。

10

【0451】

残留物に（5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル）酢酸（1.3 eq.）、HOBT（1.3 eq.）およびEDC・HCl（1.3 eq.）のDMF溶液（3分間予備混合）を、続いてDIPEA（1.3 eq.）を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。生成物は分取RP-HPLCにより水（0.1% TFA）およびアセトニトリル（0.1% TFA）を溶出液（カラム：C18）として使用して単離し、所望の画分を凍結乾燥させて、最終生成物を無色油として得た。

【0452】

^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：10.57（1H, s）, 8.52（1H, s）, 8.39（1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$ ）, 8.18-7.18（4H, m）, 7.65-7.49（2H, m）, 7.16-6.98（2H, m）, 6.64-6.54（1H, m）, 5.00（1H, m）, 3.67（3H, s）, 3.60-3.40（2H, m）, 2.40-2.23（7H, m）, 1.98-1.72（2H, m）, 1.45-1.11（6H, m）, 0.89（3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ）。MS (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値：551、実測値：552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

【0453】

（実施例89）

2-（5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-N- [7-オキソ-1-（4-フェニル-2-チエニル）ノニル] アセトアミド (H4)

ステップ1：6-（2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル）-1-（4-フェニル-2-チエニル）ヘキサ-1-オール (H1)

30

Mg（2.5 eq.）の無水THFとの撹拌混合物に、Ar下で I_2 （>5 mol%）を添加し、溶液が無色になるまで混合物を還流下で加熱した。次に2-（5-ブロモペンチル）-2-エチル-1, 3-ジオキソラン（2.2 eq.）[Sanghee, K. et al Synthesis 2003, 14, 2194-2198]を滴加し、添加完了時に混合物を還流下で2.5時間加熱した。得られた生じたグリニャール試薬をただちに次のステップで使用した。

【0454】

生じたグリニャール溶液を4-フェニルチオフェン-2-カルバルデヒド（1 eq.）のTHF溶液に0℃でAr下にて添加し、混合物を30分間撹拌した。反応を NH_4Cl 飽和溶液の低速での添加により停止させ、所望の生成物をEtOAcによって抽出した。有機層を塩水によって洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィーにより90%石油エーテル/EtOAcで溶出させて精製して、所望のアルコールH1を得た。

40

【0455】

^1H NMR（300 MHz, CD_3CN ） δ ：7.60-7.50（2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$ ）, 7.42-7.32（3H, m）, 7.33-7.27（2H, m）, 5.05-4.89（1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ）, 4.88-4.83（1H, s）, 3.94-3.89（4H, s）, 1.89-1.78（2H, m）, 1.65-1.55（4H, m）, 1.40-1.25（6H, m）, 0.90-0.80（3H, m）。M

50

S (E S) C₂₁H₂₈O₃S 計算値：360、実測値：361 (M+H)⁺。

【0456】

ステップ2：2-〔6-アジド-6-(4-フェニル-2-チエニル)ヘキシル]-2-エチル-1,3-ジオキソラン(H2)

アルコールH1をトルエンに溶解させ、ジフェニルホスホラジド(DPPA、1.2 eq.)と共に0.5M溶液を得て、次にDBU(1.2 eq.)を添加して、混合物を50℃で攪拌しながら一晩加熱した。RTまで冷却した後、EtOAcを添加して、混合物をH₂Oで、次に5% HCl溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって、50%石油エーテル/EtOAcで溶出させて精製し、H2を得た。

10

【0457】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.62-7.55 (2H, d, J=8.1Hz), 7.45-7.20 (5H, m), 4.65 (1H, t, J=7.3Hz), 3.95 (4H, s), 1.89-1.78 (2H, m), 1.65-1.55 (4H, m), 1.45-1.25 (6H, m), 0.9-0.8 (3H, m)。MS (E S) C₂₁H₂₇N₃O₂S 計算値：385、実測値：386 (M+H)⁺。

【0458】

ステップ3：〔6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-(4-フェニル-2-チエニル)ヘキシル]アミン(H3)

アジドH2を窒素雰囲気下に溶解させ、10% Pd/Cの存在下でH₂雰囲気中で1時間攪拌した。H₂雰囲気を除去して、N₂を導入した。反応混合物を濾過して、触媒をMeOHで洗浄して、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって30%石油エーテル/EtOAcで溶出させて精製し、アミンH3を得た。

20

【0459】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (2H, d, J=7.6Hz), 7.45-7.35 (3H, m), 7.33-7.28 (2H, m), 4.67 (1H, t, J=7.0Hz), 3.90 (4H, s), 1.89-1.78 (2H, m), 1.65-1.55 (4H, m), 1.45-1.25 (6H, m), 0.90-0.80 (3H, m)。MS (E S) C₂₁H₂₉NO₂S 計算値：359、実測値：360 (M+H)⁺。

30

【0460】

ステップ4：2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(4-フェニル-2-チエニル)ノニル]アセトアミド(H4)

(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(1.2 eq.)、HOBt(1.2 eq.)およびEDCI(1.2 eq.)のDCM攪拌溶液にH3を添加した。混合物をRTで16時間攪拌した。反応混合物を0.25M HCl溶液、0.25M NaOH溶液および塩水で連続して洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。生じたN-[6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-(4-フェニル-2-チエニル)ヘキシル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミドを1M HCl溶液(4 eq.)およびTHFに取り、RTで4時間攪拌した。混合物を1M NaOHで中和し、ケトンEtOAcで抽出した。有機物を塩水で洗浄して減圧下で濃縮した。混合物を分取RP-HPLCによって、H₂O(+0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して精製した(カラム：C18)。所望の画分を凍結乾燥させて表題化合物H4を無色油として得た。

40

【0461】

¹H NMR (300MHz, CD₃CN) δ: 9.00-8.90 (1H, br. s), 7.52 (2H, d, J=7.3Hz), 7.43-7.34 (3H, m), 7.32-7.22 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.5Hz), 7.10 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 6.

50

6.0 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.17 (1H, q, J=6.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.56-3.50 (2H, br. s), 2.45-2.30 (7H, m), 1.90-1.20 (8H, m), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz)。MS (ES) C₃₁H₃₆N₂O₃S 計算値: 516、実測値: 517

【0462】

【表3】

実施例	名称	(M+H) ⁺	実施例番号からの手順
90	4-[(1S)-1-[5-(1-ヘンソチエン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル-1-メチルピペリジンニウムヒス(トリフルオロアセテート)	467	1
91	2-[(1S)-1-[(3,4-ジフルオロヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	426	1
92	2-[(1S)-1-[(4-(アセチルアミノ)ヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	447	1
93	2-[(1S)-1-[(4-(アミノスルホニル)ヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	469	1
94	4-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)オクチル]アミノカルボニルヒス(トリフルオロアセテート)	391	1
95	3-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)オクチル]アミノカルボニルヒス(トリフルオロアセテート)	391	1
96	2-[(1S)-1-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	409	1
97	2-[(1S)-1-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ヘンソジキシン-6-イルカルボニル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	448	1
98	2-[(1S)-1-[(3-ニトロヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	435	1
99	2-[(1S)-1-[(3-シアノヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	415	1
100	2-[(1S)-1-[(4-シアノヘンソイル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	415	1
101	1-メチル-4-[(7-オキソ-1-(4-フェニル-2-チエニル)ニル)アミノ]カルボニルヒス(トリフルオロアセテート)	441	89

10

20

30

40

102	4-[(1S)-6-カルボキシー-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]ヘキシル]アミノカルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	463	107
103	2-((1S)-6-カルボキシー-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	523	326
104	4-[(1S)-6-カルボキシー-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]ヘキシル]アミノカルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	443	107
105	2-((1S)-6-カルボキシー-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]ヘキシル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	519	107
106	2-((1S)-6-カルボキシー-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]ヘキシル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	503	107

10

20

【0463】

(実施例107)

2-(1S)-6-カルボキシー-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(I6)

ステップ1: tert-ブチル 6-[(2S, 5R)-5-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロピラジン-2-イル]ヘキサノアート(I1)

(2R)-2-イソプロピル-3, 6-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロピラジン(1.0 eq.)の-78℃のTHF攪拌溶液に10分間に亘ってBuLi溶液(ヘキサン中1.6N、1.0 eq.)を添加して、攪拌を-78℃にて45分間継続した。次にtert-ブチル 6-ヨードヘキサノアート(1.0 eq.)の予備冷却したTHF溶液をカニューレにより5分間に亘って添加し、反応物を一晩攪拌して、RTまでゆっくり加温した。次に反応物をRTにてさらに1時間攪拌して、NH₄Cl水溶液の添加によって反応停止させた。THF層をデカンテーションして、この間に減圧下で濃縮し、水性混合物をEtOAc(3×)で抽出した。EtOAc抽出物を使用して油性THF残留物を再溶解させ、この溶液を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに次のステップで直接使用した(I1)。

30

【0464】

ステップ2: 8-tert-ブチル 1-メチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]オクタンジオアート(I2)

40

I1をTHFに溶解させ(0.12M溶液)、氷浴によって0℃にて冷却した; 1M HCl(4 eq.)を添加して、混合物を同じ温度で20分間攪拌した。1M NaOHを添加して(4 eq.)、水相をEtOAcで抽出して、収集した有機相を塩水で処理し、乾燥させ(Na₂SO₄)、次に溶媒を減圧下で除去した。得られた薄黄色油を1, 4-ジオキサン/水(1:1, 0.09M溶液)に溶解させ、次にNaHCO₃(4 eq.)およびBoc₂O(2 eq.)を添加して、混合物をRTにて一晩攪拌した。ジオキサンを減圧下で除去して、水相をEtOAcで抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。琥珀色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル(4:1)で溶出させて精製して、表題化合物を無色油として得た。

50

【0465】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.00 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 3.75 (3H, s), 2.21 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.70–1.80 (1H, m), 1.70–1.50 (3H, m), 1.45 (18H, s), 1.40–1.27 (4H, m)。MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ 計算値: 359、実測値: 360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0466】

ステップ3: (2S)-8-tert-ブトキシ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソオクタン酸 (I3)

I2をRTのTHFおよび H_2O の混合物(4:1、0.35M溶液)に溶解させて、LiOH- H_2O (1.1eq.)を添加し、次に混合物を1.5時間攪拌した。1M HClをpH4から5まで添加して、次にTHFを減圧下で除去した。水相をEtOAcで抽出した(3×); 収集した有機相を塩水で洗浄して、次に乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒の除去後、表題化合物無色油として得て、静置して固化させて、これを精製せずに次のステップで使用了。

【0467】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.23 (1H, br. s), 4.13 (1H, br. s), 2.21 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.75–1.90 (1H, m), 1.70–1.50 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.50–1.25 (4H, m) MS (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ 計算値: 345、実測値: 346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0468】

ステップ4: tetr-ブチル(7S)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタノアート

I3および Cs_2CO_3 (0.5eq)のEtOH溶液(0.47M溶液)をRTにて30分間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。DMF中の2-ブロモ-1-(2-ナフチル)エタノン(1eq.) (0.27M溶液)を生じた塩に添加し、混合物をRTにて N_2 中で1.5時間攪拌した。DMFを減圧下で除去して、トルエンと共沸させた。EtOAcを添加し、混合物を濾過して、残留物をEtOAcで洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。生じた油および NH_4OAc (20eq.)のキシレン溶液を還流下(150℃浴温度)で2時間加熱した。ディーン・スターク・トラップを使用して過剰な NH_4OAc および H_2O を除去した。混合物をRTまで冷却して、EtOAcで希釈し、水(×2)、sat. aq. NaHCO_3 溶液、水(×2)および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル(9:1から1:1)で溶出させて、表題化合物を無色油として得た。

【0469】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.83 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.00–7.75 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.53–7.35 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.55–4.70 (1H, m), 2.16 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.95–1.65 (2H, m), 1.60–1.15 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.38 (9H, s)。MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: 493、実測値: 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0470】

ステップ5: 2-[(1S)-1-アンモニオ-6-カルボキシヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムビス(トリフルオロアセテート) (I5)

上述の化合物I4を0℃のTFA/DCM(1:1) (0.2M溶液)に溶解させた。冷浴を取り外し、混合物をRTで60分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させた。粗アミノ酸塩をさらに精製せずに使用した。M

10

20

30

40

50

S (E S) C₂₀H₂₃N₃O₂ 計算値：337、実測値：338 (M+H)⁺。

【0471】

ステップ6：2-((1S)-6-カルボキシ-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ] ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (I6)

EDC・HCl (1 eq.)、HOBt (1 eq.) および (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (1 eq.) のDMF溶液をRTで1時間に亘って予備混合し、次にこれをI5およびⁱPrNEt₂ (3 eq.) のDMF溶液に添加した。混合物をRTで3時間攪拌して、この時間の後に粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して直接精製した (カラム：C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色綿毛状粉末として得た。

10

【0472】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.56 (1H, br. s), 12.00 (1H, br. s), 10.62 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.20-7.80 (6H, m), 7.59 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.68 Hz), 6.97 (1H, s), 6.60 (1H, s), 5.10-5.00 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.65-3.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.16 (2H, br. s), 2.05-1.95 (2H, m), 1.50-1.20 (6H, m)。MS (E S) C₃₂H₃₄N₄O₄ 計算値：538、実測値：539 (M+H)⁺。

20

【0473】

(実施例108)

2-((1S)-7-(ヒドロキシアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ] -7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (J1)

2-((1S)-6-カルボキシ-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ] ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾールを実施例107、ステップ6で説明したように調製して、カップリングが完了したら、カップリング反応溶液にEDC・HCl (1.5 eq.) およびHOBt (1.5 eq.) を添加し、および1時間後にRTにてヒドロキシルアミン・HCl (1.5 eq.) およびDIPEA (1.5 eq.) を添加した。混合物を一晩攪拌して、次に粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して直接精製した (カラム：C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色粉末として得た。

30

【0474】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.44 (1H, br. s), 10.62 (1H, br. s), 10.31 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.33 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.01-7.86 (3H, m), 7.61 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 5.03 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.65-3.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.03-1.85 (2H, m), 1.91 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.20 (6H, m)。MS (E S) C₃₂H₃₅N₅O₄ 計算値：553、実測値：554 (M+H)⁺。

40

【0475】

【表 4】

実施例	名称	(M+H) ⁺	実施例番号からの手順
109	2-[(1S)-1-[(3-フルオロ-4-ニトロベンジル)アミノ]-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	453	1
110	2-シアノ-5-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)オクチル]アミノ)カルボニルヒスチジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	416	1
111	2-((1S)-1-[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	501	2
112	5-(2-ナフチル)-2-((1S)-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	522	2
113	2-[(1S)-1-([(2-(シメチルアンモニオ)エチル)(メチル)アミノ]スルホニル)アミノ]-7-オキソオクチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	500	3
114	5-(2-ナフチル)-2-[(1S)-7-オキソ-1-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]オクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	447	1
115	5-(3-クロロフェニル)-2-((1S)-1-[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	485	2
116	5-(3-クロロフェニル)-2-((1S)-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	507	2
117	2-((1S)-1-[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	481	2
118	5-(3-メトキシフェニル)-2-((1S)-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソオクチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	501	2
119	5-(3-メトキシフェニル)-2-[(1S)-7-オキソ-1-[(1,3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]オクチル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	427	1
120	2-((1S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソヘプタール)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	630	108

10

20

30

40

121	5-(3-メトキシフェニル)-2-[(1S)-1-([[(3S)-1-メチルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	427	1
122	(3S)-3-[(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-メチルピロリジン-2-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	441	1
123	(3S)-1-イソプロピル-3-[(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-メチルピロリジン-2-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	469	1
124	5-(3-クロロフェニル)-2-[(1S)-1-([[(3R)-1-メチルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	431	1
125	2-[(1S)-1-([[(3R)-1-メチルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	447	1
126	4-メチル-2-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]モルホリン-4-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	463	1
127	4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-アゾニオビシクロ[2.2.2]オクタンヒス(トリフルオロアセテート)	473	1
128	4-[2-[(1S)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソオクチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]モルホリン-4-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	461	1
129	2-[(1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプタール-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	552	108
130	5-(3-メトキシフェニル)-2-[(1S)-1-([[(3R)-1-メチルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	427	1

10

20

30

40

131	(3R)-3-[(1S)-1-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-7-オキソオクチル]アミノカルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	441	1
132	5-(3-クロロフェニル)-2-[(1S)-1-[(3S)-1-メチルピペリジニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-1H-イミダゾール-1-イル]ヒス(トリフルオロアセテート)	431	1
133	2-[(1S)-1-[(3S)-1-メチルピペリジニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ヒス(トリフルオロアセテート)	447	1
134	2-[(1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]トリフルオロアセテート	501	1
135	1-メチル-4-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-イル]ニル]アミノ]カルボニル]ヒス(トリフルオロアセテート)	425	1

10

20

【0476】

(実施例136)

2-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソニル}アセトアミド (K5)

ステップ1: N'-(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-ヒドロキシデカノイル-2-ナフトヒドラジド (K1)

ナフチル-2-カルボン酸、HOBt (1 eq.) および EDC・HCl (1 eq.) を DCM 中で3時間攪拌し、次に (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-ヒドロキシデカノヒドラジド (G2、実施例88、ステップ2) を添加し、混合物を RT で16時間攪拌した。混合物を DCM と 0.1 M HCl とで分配した。有機相を分離し、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物は精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) C₂₆H₃₇N₃O₅ 計算値: 471、実測値: 472 (M+H)⁺。

30

【0477】

ステップ2: N'-(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカノイル-2-ナフトヒドラジド (K2)

粗生成物ヒドラジド (K1) を無水 DCM に溶解させ、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.5 eq.) を添加し、混合物を RT で2時間攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液溶液および 1 M Na₂S₂O₃ aq. 溶液 (6 eq.) を添加して、混合物を15分間激しく攪拌した。相を分離して、水相を DCM で抽出した。合せた DCM 相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。生成物を分取 TLC によって (SiO₂、EtOAc/石油エーテル (2:1)) を溶出液として) 使用して精製し、生成物を無色油として得た。MS (ES) C₂₆H₃₅N₃O₅ 計算値: 469、実測値: 470 (M+H)⁺。

40

【0478】

ステップ3: tert-ブチル {(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソニル}-カルバメート (K3)

ヒドラジド (K2)、ポリスチレンに結合した 2-tert-ブチルイミノ-2-ジェ

50

チルアミノ-1, 3-ジメチル-パーヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリン (2. 3 mmol/g, 5 eq.) および TSCl (1. 2 eq.) の混合物を無水 THF に懸濁させた。懸濁物を静かに攪拌して、65℃で4時間加熱した。混合物を濾過して、樹脂を THF で洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を精製せずに次のステップで利用した。MS (ES) $C_{26}H_{33}N_3O_4$ 計算値: 451、実測値: 452 (M+H)⁺。

【0479】

ステップ4: (9S)-9-アミノ-9-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ノナン-3-オン (K4)

オキサジアゾール (K3) の0℃のDCM溶液に同じ体積のTFAを添加した。冷浴を取り外し、混合物をRTにて30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をDCMとsat. aq. NaHCO₃溶液とで分配した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、粗生成物をそのまま次のステップで利用した。MS (ES) $C_{21}H_{25}N_3O_2$ 計算値: 351、実測値: 352 (M+H)⁺。

【0480】

ステップ5: 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル} アセトアミド (K5)

粗アミン (K4) に (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (1. 3 eq.)、HOBt (1. 3 eq.) およびEDC·HCl (1. 3 eq.) のDMF溶液 (3分間予備混合) を、次にDIPEA (1. 3 eq.) を添加した。混合物をRTで3時間攪拌した。生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (+0. 1% TFA) およびMeCN (+0. 1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム: C18)。アセトニトリルを減圧下で所望の画分から除去し、残りの水相をsat. aq. NaHCO₃溶液とDCMとで分配した。DCM相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。次に残留物をMeCN/H₂Oから凍結乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た。

【0481】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10. 60 (1H, s), 8. 71 (1H, d, J=8. 2Hz), 8. 47 (1H, s), 8. 12-7. 85 (4H, m), 7. 65-7. 45 (2H, m), 7. 12-6. 96 (2H, m), 6. 62-6. 50 (1H, m), 5. 22-5. 07 (1H, m), 3. 65 (3H, s), 3. 52 (2H, s), 2. 42-2. 23 (7H, m), 2. 05-1. 75 (2H, m), 1. 47-1. 15 (6H, m), 0. 90 (3H, t, J=7. 3Hz)。MS (ES) $C_{33}H_{36}N_4O_4$ 計算値: 552、実測値: 553 (M+H)⁺。[α]_D=-13°, c=0. 163 (EtOH)

(実施例137)

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソノニル} アセトアミド (L5)

ステップ1: 2-アジド-1-(2-ナフチル) エタノン (L1)

アセトン中の2-ブロモ-1-(2-ナフチル) エタノンにNaN₃ (1 eq.) を添加して、混合物をRTで24時間攪拌した。EtOAcを添加して (10 vol.)、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーで10% EtOAc/石油エーテルによって溶出させて精製し、生成物を白色固体として得た。

【0482】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8. 39 (1H, s), 8. 02-7. 82 (4H, m), 7. 69-7. 50 (2H, m), 4. 68 (2H, s)。MS (ES) $C_{12}H_9N_3O$ 計算値: 211、実測値: 212 (M+H)⁺。

【0483】

ステップ2：2-アミノ-1-(2-ナフチル)エタノン、HCl (L2)

アジド (L1) のMeOH溶液に1M HCl (1 eq.) および炭素担持Pd (10重量%) を添加して、混合物をRTにてH₂ 雰囲気中で3.5時間攪拌した。触媒を濾過して、MeOHで洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮して、粗物質は精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) C₁₂H₁₁NO 計算値：185、実測値：186 (M+H)⁺。

【0484】

ステップ3：tert-ブチル [(1S)-1-({[2-オキソ-(2-ナフチル)エチル]アミノ}カルボニル)-7-オキソノニル]-カルバメート (L3)

10

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸、EDC・HCl (1.3 eq.) およびHOBt (1.3 eq.) のDMF溶液を5分間振とうした。混合物に粗アミン (L2) (1 eq.) およびDIPEA (1 eq.) のDMF溶液を添加した。混合物を1時間攪拌した。これをDMFと1M NaOHとで分配した。DCM相を1M NaOH、1M HCl および塩水で連続して洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 減圧下で濃縮した。残留物をシリカによるクロマトグラフィーによって50% EtOAc/石油エーテルを溶出液として使用して精製し、生成物を無色油として得た。MS (ES) C₂₇H₃₆N₂O₅ 計算値：468、実測値：469 (M+H)⁺。

【0485】

20

ステップ4：tert-ブチル {(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソノニル}-カルバメート (L4)

PPh₃ およびC₂C₁₆ (1 eq.) をRTのDCMに溶解させ、Et₃N (2 eq.) を添加し、5分間の攪拌の後にアミド (L3) (0.5 eq.) のDCM溶液の滴加を続けた。混合物をRTで4時間攪拌して、次にH₂O中に注いだ。有機相を分離して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって30% EtOAc/石油エーテルを溶出液として使用して、生成物を白色固体として得た。MS (ES) C₂₇H₃₄N₂O₄ 計算値：450、実測値：451 (M+H)⁺。

【0486】

30

ステップ5：2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソノニル}アセトアミド (L5)

オキサゾール (L4) (1 eq.) をDCMおよびTFAの混合物 (1:1) に溶解させて、RTで30分間攪拌し、その後、溶媒を減圧下で除去して、残留物をDCMとsat. aq. NaHCO₃ 溶液とで分配した。DCM相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物に(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸 (1.3 eq.)、HOBt (1.3 eq.) およびEDC・HCl (1.3 eq.) のDMF溶液 (3分間予備混合) を、次にDIPEA (1.3 eq.) を添加した。混合物をRTで2時間混合して、次に所望の生成物を分取RP-HPLCによって水 (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム：C18)。プールした生成物画分を減圧下で濃縮して、生成物を白色固体として得た。

40

【0487】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.58 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=8.2Hz), 8.12 (1H, s), 8.05-7.85 (3H, m), 7.85-7.72 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.60-7.44 (2H, m), 7.13-7.01 (2H, m), 6.62-6.54 (1H, m), 5.10-4.93 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.51 (2H, s), 2.42-2.20 (7H, m), 2.05-1.77 (2H, m), 1.47-1.15 (6H

50

, m), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz)。MS (ES) $C_{34}H_{37}N_3O_4$ 計算値: 551、実測値: 552 ($M+H$)⁺。

【0488】

(実施例138)

5-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-ウムトリフルオロアセテート (M7)

ステップ1: 2, 5-ジブロモ-1-(2-(ジメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-イミダゾール (M1)

2, 5-ジブロモ-1H-イミダゾール (1 eq.) の0℃のDMF溶液にアルゴン中でNaH (1.2 eq.) を添加し、混合物を0℃にて30分間攪拌した。次にSEM-Cl (1.1 eq.) を滴加し、混合物を16時間攪拌して、RTまで加温した。反応をH₂Oの低速添加によって停止させ、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって10% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望の生成物を得た。

【0489】

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.10 (1H, s), 5.21 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 0.90 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 0.10 (9H, s)。MS (ES) $C_9H_{16}Br_2N_2OSi$ 計算値: 354:356:358 [1:2:1]、実測値: 355:357:359 [1:2:1] ($M+H$)⁺。

【0490】

ステップ2: 5-ブロモ-2-(2-ナフチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール (M2)

トルエン中のイミダゾール (M1) (1 eq.)、2M Na₂CO₃ aq. 溶液 (2 eq.) および2-ナフチルボロン酸 (1 eq.) の攪拌混合物にアルゴン中でPd (PPh₃)₄ (5 mol%) を添加し、混合物を還流下で16時間加熱した。RTまで冷却した後、EtOAcを添加し、混合物を2M NaOHで洗浄した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄) 減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって10% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、ブロモイミダゾールを得た。

【0491】

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ : 8.28 (1H, s), 7.95-7.80 (4H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 7.10 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.58-3.48 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95-0.85 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 0.10 (9H, s)。MS (ES) $C_9H_{23}BrN_2OSi$ 計算値: 402:404 [1:1]、実測値: 403:405 [1:1] ($M+H$)⁺。

【0492】

ステップ3: 5-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ヘキサナル (M3)

5-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-N-メトキシ-N-メチルペンタンアミド (1 eq.) [7-オキソノナン酸とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンとのカップリングと、続いてのケタール保護によって調製] の-78℃の無水THF中の攪拌混合物に、1M LiAlH₄ のTHF溶液 (1.6 eq.) を5分間に亘ってゆっくり添加した。45分後、反応をEt₂Oの、次にロシエル塩飽和水溶液 (10% w/v) の添加によって停止させた。混合物を激しく攪拌しながらRTまで加温した。有機相を分離し、塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって5% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、

所望のアルデヒドを得た。

【0493】

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ : 9.77 (1H, s), 4.00 (4H, s), 2.44 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.75–1.48 (6H, m), 1.46–1.25 (4H, m), 1.00–0.80 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).

【0494】

ステップ4: 6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-1-(2-(2-ナフチル)-1-{(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ヘキサ-1-オール (M4)

ブロモイミダゾール (M2) (1 eq.) の -78°C のTHFとの攪拌混合物にAr中でn-BuLi (1.2 eq., 1.6 Mペンタン溶液)を滴加した。15分後、アルデヒド (M3) (1.6 eq.) のTHF予備冷却溶液を添加し、混合物を -78°C でさらに60分間攪拌した。反応をsat. aq. NH_4Cl 溶液の低速添加によって停止させ、次に所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーによって5% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアルコールを得た。

【0495】

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ : 8.30 (1H, s), 7.95–7.80 (4H, m), 7.58–7.48 (2H, m), 7.10 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.80–4.65 (1H, m), 3.91 (4H, s), 2.52–2.35 (2H, m), 1.75–1.48 (6H, m), 1.46–1.25 (4H, m), 1.10–0.80 (5H, m), 0.20–0.00 (9H, m)。MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 計算値: 524、実測値: 525 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0496】

ステップ5: 5-[1-アジド-6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ヘキシル]-2-(2-ナフチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール (M5)

アルコール (M4) (1 eq.) をトルエンおよびDPPA (1.2 eq.) に溶解させ、次にDBU (1.2 eq.) を添加し、混合物を 50°C にて一晩攪拌しながら加熱した。RTまで冷却した後、EtOAcを添加し、混合物を H_2O で、次に5% HCl溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって50% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアジドを得た。

【0497】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (1H, s), 7.95–7.80 (4H, m), 7.58–7.48 (2H, m), 7.10 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.70–4.58 (1H, m), 3.90 (4H, s), 3.69–3.59 (2H, m), 2.52–2.35 (2H, m), 1.75–1.48 (6H, m), 1.46–1.25 (4H, m), 1.00–0.80 (5H, m), 0.10 (9H, s)。MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$ 計算値: 549、実測値: 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0498】

ステップ6: [6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-1-(2-(2-ナフチル)-1-{(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ヘキシル)アミン (M6)

アジド (M5) (1 eq.) をEtOAcに溶解させ、10% Pd/Cの存在下で H_2 雰囲気中にて1時間に亘って攪拌した。 H_2 雰囲気を除去して、 N_2 を導入した。反応混合物を濾過して、触媒をMeOHで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって70% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、アミンを得た。

10

20

30

40

50

【0499】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.42–8.35 (1H, s), 7.97–7.87 (2H, m), 7.85–7.70 (2H, m), 7.58–7.45 (2H, m), 7.10 (1H, s), 5.37–5.25 (2H, s), 4.70–4.58 (1H, m), 3.94–3.89 (4H, s), 3.69–3.59 (2H, m), 2.52–2.35 (2H, m), 1.75–1.48 (6H, m), 1.46–1.25 (4H, m), 1.00–0.80 (5H, m), 0.10 (9H, s)。MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 計算値: 523、実測値: 524 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0500】

ステップ7: 5-(1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ)-7-オキソノニル)-2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (M7)

(5-メトキシ-2-メチル-1-インドール-3-イル) 酢酸 (1.2 eq.)、HOBt (1.2 eq.) および EDCI (1.2 eq.) の DCM 攪拌溶液に、アミン (M6) を添加した。混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0.25 M HCl 溶液、0.25 M NaOH 溶液および塩水で連続して洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。生じたアミドを THF に取り、TBAF (2 eq.) の 1 M THF 溶液を添加して、混合物を還流下で 6 時間加熱した。RT まで冷却した後、EtOAc を添加し、混合物を H_2O および塩水で洗浄して、乾燥させ (Na_2SO_4) 減圧下で濃縮した。次に脱保護イミダゾールを THF に取り、1 M HCl 溶液 (4 eq.) を添加して、混合物を RT で 4 時間攪拌した。混合物を 1 M NaOH で中和し、ケトン EtOAc で抽出した。有機物を塩水で洗浄して減圧下で濃縮した。混合物を分取 RP-HPLC によって H_2O (+0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

【0501】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.70–10.60 (1H, s) 8.65–8.53 (1H, s), 8.45–8.33 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.25–8.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.10–7.90 (3H, br, s), 7.75–7.65 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.23–7.13 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 6.65 (1H, s), 5.05–4.95 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53 (2H, s), 2.45–2.30 (7H, m), 1.90–1.20 (8H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 計算値: 550、実測値: 551。

【0502】

(実施例 139)

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) ノニル] アセトアミド (N4)

ステップ1: 6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル) ヘキサン-1-オン (N1)

2-(5-ブロモペンチル)-2-エチル-1, 3-ジオキソラン (1.6 eq.) の -78℃ の無水 THF との攪拌混合物に Ar 中で $t\text{-BuLi}$ の 1.6 M ペンタン溶液 (3.2 eq.) を滴加した。30 分後、N-メトキシ-N-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド (1 eq., WO 2001052846) の THF 予備冷却溶液を添加し、混合物を -78℃ で 60 分間攪拌して、次に sat. aq. NH_4Cl 溶液の低速添加によって反応停止させて、所望の生成物を EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって 10% EtOAc / 石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアルコールを得た。

【0503】

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ : 8.76 (1H, s), 8.15–8.05 (2H, m), 7.70–7.52 (3H, m), 3.94–3.89 (4H, m), 3.02–2.91 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 1.75–1.65 (4H, m), 1.60–1.50 (4H, m), 1.45–1.30 (2H, m), 1.00–0.80 (3H, m)。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ S 計算値: 359、実測値: 360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0504】

ステップ2: 6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)ヘキサ-1-オール (N2)

ケトン (N1) のRTの無水EtOH攪拌溶液に NaBH_4 (1 eq.) を添加して、混合物を30分間攪拌した。反応をsat. aq. NH_4Cl 溶液の低速添加によって停止させ、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって10% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアルコールを得た。

【0505】

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ : 7.95 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.65–7.45 (1H, s), 7.45–7.35 (3H, m), 5.05–4.95 (1H, m), 3.94–3.89 (4H, m), 1.75–1.55 (6H, m), 1.45–1.25 (6H, m), 1.00–0.80 (3H, m)。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ S 計算値: 361、実測値: 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0506】

ステップ3: [6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)ヘキシル]アミン (N3)

アルコール (N2) から5-[1-アジド-6-(2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ヘキシル]-2-フェニル-1, 3-チアゾールを実施例89、ステップ2で使用した手順に従って調製した。

【0507】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00–7.90 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.45–7.35 (3H, m), 5.10 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.95 (4H, s), 1.89–1.78 (2H, m), 1.65–1.55 (4H, m), 1.45–1.25 (6H, m), 0.90–0.80 (3H, m)。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ S 計算値: 386、実測値: 387 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。次にアジドを実施例89、ステップ3に従って還元して、所望のアミン (N3) を得た。

【0508】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.45–7.35 (3H, m), 4.95 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.95 (4H, s), 1.89–1.78 (2H, m), 1.65–1.55 (4H, m), 1.45–1.25 (6H, m), 0.90–0.80 (3H, m)。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ S 計算値: 360、実測値: 361 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0509】

ステップ4: 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)ノニル]アセトアミド (N4)

これはアミン (N3) から実施例89、ステップ4に従って調製した。

【0510】

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)\text{SO}$) δ : 10.65 (1H, s), 8.60–8.40 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 7.92–7.82 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.55–7.44 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),

7.05 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.17 (1H, app. q, $J=6.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.56–3.50 (2H, br. s), 2.45–2.30 (7H, m), 1.90–1.20 (8H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz)。MS (ES) $C_{30}H_{35}N_3O_3S$ 計算値: 517、実測値: 518。

【0511】

(実施例140)

2-((1S)-1-{[(1-メチルピリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムビス(トリフルオロアセテート) (O4)

10

ステップ1: N-((1E)-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキシリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (O1)

6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキサナル (M3) (1.1 eq.)、(R)-(+)-tert-ブタンスルフィニアミド (1.0 eq.) および無水硫酸銅 (2.2 eq.) のDCM溶液をRTで70時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル混合物を溶出液として用いて精製し、所望の生成物を油として得た。

【0512】

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 3.91 (4H, s), 2.60–2.40 (2H, m), 1.70–1.50 (6H, m), 1.47–1.28 (4H, m), 1.18 (9H, s), 0.88 (3H, t, $J=7.5$ Hz)。 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.6, 111.9, 65.0, 56.5, 36.5, 36.0, 29.8, 29.5, 25.5, 23.5, 22.3, 8.1。MS (ES) $C_{15}H_{29}NO_3S$ 計算値: 303、実測値: 304 (M+H)⁺。

20

【0513】

ステップ2: N-[(1S)-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-(4-フェニルピリジン-2-イル)ヘキシル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (O2)

30

2-ブromo-4-フェニルピリジン (1 eq.) のTHF溶液を-78℃に冷却して、n-BuLi (1.1 eq.) を滴加して処理した。30分後、イミン (O1) (1.2 eq.) のTHF溶液を添加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次にRTまでゆっくり加温した。反応をH₂Oによって停止させ、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗アミンをさらに精製せずに使用した; LC-MS分析は、2つのジアステレオマーを4.3:1で示す。MS (ES) $C_{26}H_{38}N_2O_3S$ 計算値: 459、実測値: 460 (M+H)⁺。

【0514】

ステップ3: (1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジン-2-イル)ノナン-1-アミニウムトリフルオロアセテート (O3)

40

2置換ピリジン (O2) (1 eq.) をMeOH雰囲気下で1.25N HClに溶解させて、RTで30分間攪拌した。反応を1N NaOH溶液で反応と停止させて、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗アミンをさらに精製せずに使用した。少量をRP-HPLCによって精製して、以下を示した。

【0515】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.68 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.41 (3H, br. s), 7.87–7.74 (5H, m), 7.57–7.49 (2H, m), 4.43 (1H, m), 2.39–2.31 (4H, m), 1.95–1.80 (2H, m), 1.45–1.13 (6H, m), 0.86 (3H, t, J

50

= 4.6 Hz)。MS (ES) $C_{20}H_{26}N_2O$ 計算値: 310、実測値: 311 (M+H)⁺。

【0516】

ステップ4: 2-((1S)-1-{[1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-4-フェニルピリジニウムビス(トリフルオロアセテート)(O4)

アミン(O3)(1eq.)およびDIPEA(2.2eq.)のDMF溶液に、EDC·HCl(1.3eq.)、HOBt(1.3eq.)および1-メチルピペリジン-4-カルボン酸(1.2eq.)のDMF溶液を添加した。混合物をRTで3時間攪拌して、所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O(+0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して単離した(C18カラム)。所望の画分を凍結乾燥させて、イミダゾールを無色油として得た。

10

【0517】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 9.22(1H, bs), 8.65(1H, s), 8.05(1H, s), 7.93-7.71(4H, m), 7.66-7.53(3H, m), 5.17(1H, m), 3.60(1H, m), 3.44-3.13(1H, m), 2.85-2.63(5H, m), 2.60-2.46(1H, m), 2.43-2.33(4H, m), 2.24-1.82(6H, m), 1.61-1.25(6H, m), 1.03(3H, t, J=7.3Hz)。MS (ES) $C_{27}H_{37}N_3O_2$ 計算値: 436、実測値: 437 (M+H)⁺。

20

【0518】

(実施例141)

(7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘプタン酸(P4)

ステップ1: N'-((2S)-8-tert-ブトキシ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソオクタニル-2-ナフトヒドラジド(P1)

EDC·HCl(1.5eq.)、HOBt(1.5eq.)および((2S)-8-tert-ブトキシ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソオクタニル酸(I3、実施例107、ステップ3)(1eq.)のDMF溶液(0.1M)をRTで1時間予備混合して、次に2-ナフトヒドラジドを添加した。混合物をRTで16時間攪拌して、次に減圧下で乾燥まで濃縮した。残留物をDCMに溶解させて、1M HCl溶液および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって30%EtOAc/石油で溶出させて精製し、ヒドラジドを白色固体として得た。

30

【0519】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 300K) δ 9.36(1H, 幅広いs), 9.12(1H, 幅広いs), 8.36(1H, s), 7.90-7.80(4H, m), 7.61-7.49(2H, m), 5.15(1H, d, J=8Hz), 4.38-4.24(1H, m), 2.20(2H, t, J=7Hz), 1.98-1.85(1H, m), 1.76-1.64(1H, m), 1.64-1.52(2H, m), 1.50-1.30(22H, m)。MS (ES) $C_{28}H_{39}N_3O_6$ 計算値: 513、実測値: 514 (M+H)⁺。

40

【0520】

ステップ2: tert-ブチル(7S)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘプタノアート(P2)

所望の化合物をヒドラジド(P1)から、実施例136、ステップ3で説明されているように黄色固体として調製した。

【0521】

50

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO, 325 K) δ 8.57 (1H, s), 8.19–8.11 (2H, m), 8.09–8.00 (2H, m), 7.72–7.60 (2H, m), 7.58 (1H, 幅広い s), 4.92–4.80 (1H, m), 2.18 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.00–1.80 (2H, m), 1.55–1.25 (24H, m)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: 495、実測値: 496 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0522】

ステップ3: (1S)-6-カルボキシ-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘキサ-1-アミニウムトリフルオロアセテート (P3)

10

所望の化合物をカルバメート (P2) から、実施例136、ステップ4で説明されているように、しかしながら基本ワークアップなしで黄色固体として調製した。

【0523】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ 12.0 (1H, 幅広い s), 8.84 (3H, 幅広い s), 8.65 (1H, s), 8.25–8.00 (4H, m), 7.76–7.62 (2H, m), 4.94–4.84 (1H, m), 2.21 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.15–1.95 (2H, m), 1.60–1.25 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 計算値: 339、実測値: 340 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0524】

20

ステップ4: (7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘプタン酸 (P4)

表題化合物 (P4) をアミン (P3) から、実施例136、ステップ5で説明されているように得て、白色粉末を生じさせた。

【0525】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ 11.95 (1H, 幅広い s), 10.59 (1H, 幅広い s), 8.71 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.14–7.90 (4H, m), 7.72–7.62 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$), 5.22–5.10 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.17 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.05–1.85 (2H, m), 1.50–1.20 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: 540、実測値: 541 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

30

【0526】

(実施例142)

(7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘプタンアミド (Q1)

(7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘプタン酸を実施例141、ステップ4で説明しているように得た。カップリングが完了したら、反応混合物にHATU (1.3 eq.) を添加して、30分後、 NH_3 の1,4-ジオキサン溶液 (10 eq.) を添加した。混合物を一晩攪拌して、次に粗生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して直接精製した (カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、Q1を白色粉末として得た。

40

【0527】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ 10.59 (1H, 幅広い s), 8.71 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.15–7.9

50

0 (4H, m), 7.72–7.60 (2H, m), 7.18 (1H, 幅広いs), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.65 (1H, 幅広いs), 6.58 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$), 5.20–5.10 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.52 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.00 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.10–1.85 (2H, m), 1.50–1.20 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ 計算値: 539、実測値: 540 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0528】

(実施例143)

(7S)–7–{ [(5–メトキシ–2–メチル–1H–インドール–3–イル) アセチル] アミノ} –7– [5–(2–ナフチル)–4H–1, 2, 4–トリアゾール–3–イル] ヘプタン酸 (R4) 10

ステップ1: (2S)–8–tert–ブトキシ–2–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ]–8–オキソオクタノヒドラジド (R1)

ヒドラジド (R1) を8–tert–ブチル1–メチル (2S)–2–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] オクタンジオアート (I2、実施例107、ステップ2) から実施例88、ステップ2で説明されているように薄黄色油として得た。MS (ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: 359、実測値: 360 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0529】

ステップ2: tert–ブチル (7S)–7–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] –7– [5–(2–ナフチル)–4H–1, 2, 4–トリアゾール–3–イル] ヘプタノアート (R2) 20

所望のトリアゾールをヒドラジド (R1) および2–ナフトニトリルから、実施例88、ステップ3で説明されているように調製して、薄黄色油を得た。

【0530】

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 340K) δ 15.5 (1H, 幅広いs), 8.82 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.05–7.84 (4H, m), 7.58–7.48 (2H, m), 5.55–5.40 (1H, m), 2.50–2.32 (1H, m), 2.28 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.32–2.12 (1H, m), 1.80–1.30 (24H, m)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値: 494、実測値: 495 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 30

【0531】

ステップ3: (1S)–6–カルボキシ–1– [5–(2–ナフチル)–4H–1, 2, 4–トリアゾール–3–イル] ヘキサン–1–アミニウムトリフルオロアセテート (R3)

所望の化合物をカルバメート (R2) から、実施例136、ステップ4で説明されているように、しかしながら基本ワークアップなしで褐色油として調製した。

【0532】

^1H NMR (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ 14.78 (1H, 幅広いs), 11.98 (1H, 幅広いs), 8.58 (1H, s), 8.48 (3H, 幅広いs), 8.18–7.95 (4H, m), 7.68–7.55 (2H, m), 4.55–4.40 (1H, m), 2.20 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.06–1.86 (2H, m), 1.60–1.20 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ 計算値: 338、実測値: 339 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【0533】

ステップ4: (7S)–{ [(5–メトキシ–2–メチル–1H–インドール–3–イル) アセチル] アミノ} –7– [5–(2–ナフチル)–4H–1, 2, 4–トリアゾール–3–イル] ヘプタン酸 (R4)

表題化合物 (R4) をアミン (R3) から、実施例88、ステップ5で説明されているように得て、白色粉末を生じた。 50

【0534】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ 10.57 (1H, 幅広い s), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.15–7.90 (4H, m), 7.62–7.52 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=9\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$), 5.07–4.95 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.60–3.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.14 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.97–1.77 (2H, m), 1.50–1.20 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ 計算値: 539、実測値: 540 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0535】

10

(実施例144)

(7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] ヘプタンアミド (S1)

表題化合物 (S1) をアミン (R3) から、実施例142、ステップ1で説明されているように得て、白色粉末を生じた。

【0536】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ 10.57 (1H, 幅広い s), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.14–7.91 (4H, m), 7.61–7.53 (2H, m), 7.17 (1H, 幅広い s), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$), 6.65 (1H, 幅広い s), 6.59 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$), 5.07–4.95 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.60–3.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.98 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.94–1.78 (2H, m), 1.50–1.20 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ 計算値: 538、実測値: 539 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0537】

(実施例145)

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-7-オキソノニル} アセトアミド (T7)

30

ステップ1: tert-ブチル [(1S)-1-(アミノカルボニル)-7-オキソノニル] カルバメート (T1)

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-8-オキソデカン酸のジオキサン溶液に、Py (1 eq.)、 Boc_2O (1.3 eq) および炭酸水素アンモニウム (1.26 eq.) を添加した。反応混合物をRTで72時間攪拌して、次に溶媒を減圧下で蒸発させた。生じた粗生成物をEtOAcで希釈して、 H_2O 、1N HCl および塩水で洗浄した。有機相を乾燥させて (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、白色粉末を得て、次のステップでそのまま使用した。MS (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 計算値: 300、実測値: 301 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0538】

ステップ2: tert-ブチル [(1S)-シアノー-7-オキソノニル] カルバメート (T2)

アミド (T1) (1 eq.) および Et_3N (2.2 eq) の0℃のDCM溶液に、TFAA (2 eq) を滴加した。反応混合物をRTで1時間攪拌し、次に sat. aq. NaHCO_3 溶液、 H_2O 、塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、黄色油化合物を得て、次のステップでそのまま使用した。MS (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 計算値: 282、実測値: 305 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

【0539】

ステップ3: tert-ブチル [(1S)-1-シアノー-7-ヒドロキシノニル] カル

50

バメート (T3)

ニトリル (T2) (1 eq.) の MeOH 溶液を 0 °C に冷却して、NaBH₄ (4 eq.) を数回に分けて添加した。反応混合物を 0 °C にてさらに 15 分間、次に RT にて 1 時間攪拌した。次に反応を水で停止させて、メタノールを蒸発させ、残留物を Et₂O で抽出した (3 ×)。有機相を収集し、塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。生じた粗生成物は次のステップで直接使用した。MS (ES) C₁₅H₂₈N₂O₃ 計算値: 284、実測値: 307 (M+Na⁺)。

【0540】

ステップ4: tert-ブチル{(1S)-7-ヒドロキシ-1-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]ノニル}カルバメート (T4)

10

NH₂OH・HCl (1.5 eq) の MeOH 溶液を KOH (1.5 eq) の MeOH 溶液に添加した。混合物を 20 分間攪拌して、次に固体を濾過して、生じた溶液をニトリル (T3) (1 eq.) に添加した。次に混合物を還流下で加熱し、16 時間後に溶媒を減圧下で除去して、生じた粗生成物を次のステップでそのまま使用した。MS (ES) C₁₅H₃₁N₃O₄ 計算値: 317、実測値: 318 (M+H⁺)。

【0541】

ステップ5: tert-ブチル{(1S)-7-ヒドロキシ-1-[5-(2-ナフチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ノニル]}カルバメート (T5)

DMF 中の 2-ナフトエ酸 (0.9 eq)、TBTU (1 eq)、HOBT (0.2 eq) および DIPEA (5 eq) の混合物を RT で 5 分間攪拌した; 次にアルドキシム (T4) を添加して、混合物を RT で 1 時間攪拌した。次に混合物を 110 °C まで 4 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、生じた粗生成物を次のステップでそのまま使用した。MS (ES) C₂₆H₃₅N₃O₄ 計算値: 453、実測値: 454 (M+H⁺)。

20

【0542】

ステップ6: tert-ブチル{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-オキソノニル}カルバメート (T6)

オキサジアゾール (1 eq.) の DCM 溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン (1.1 eq.) を添加した。混合物を RT で 2 時間攪拌して、次に sat. aq. NaHCO₃ (Na₂S₂O₃ を含有する (6 eq.)) を添加し、混合物を 15 分間攪拌する。相を分離して、H₂O 相を DCM によって抽出した。合せた有機相を乾燥させ Na₂SO₄、減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) C₂₆H₃₃N₃O₄ 計算値: 451、実測値: 452 (M+H⁺)。

30

【0543】

ステップ7: 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-7-オキソノニル}アセトアミド (T7)

ケトン (T6) (1 eq.) を DCM および TFA の混合物 (1:1) に溶解させ、RT で攪拌した。20 分間後、溶媒を減圧下で除去して、残留物を DCM と sat. aq. NaHCO₃ 溶液とで分配した。有機相を分離して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。

40

【0544】

残留物に (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (1.05 eq.)、HOBT (1.05 eq.) および EDC・HCl (1.05 eq.) の DCM 溶液 (3 分間予備混合) を、次に DIPEA (1.05 eq.) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。生成物を分取 RP-HPLC によって、水 (0.1% TFA) およびアセトニトリル (0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム: C18)、所望の画分を凍結乾燥させて、最終生成物を白色綿毛状化合物として得た。

【0545】

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ: 10.57 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.18-7.18 (4H,

50

m), 7.65–7.49 (2H, m), 7.16–6.98 (2H, m), 6.63–6.54 (1H, m), 5.11–4.98 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.58–3.42 (2H, m), 2.42–2.22 (7H, m), 1.97–1.75 (2H, m), 1.50–1.12 (6H, m), 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz)。MS (ES) C₃₃H₃₆N₄O₄ 計算値: 552、実測値: 553 (M+H⁺)。

【0546】

(実施例146)

2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[3-(2-ナフチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)]-7-オキソノニル} アセトアミド (U2)

10

ステップ1: tert-ブチル {(1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-7-オキソノニル} カルバメート (U1)

DMF中の(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸(1eq)、TBTU(1.2eq)、HOBT(0.2eq)およびDIPEA(5eq)の混合物をRTで5分間攪拌した;次にN-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキシミダミド添加して、混合物をRTで20分間攪拌し、その後、混合物を110℃まで2時間加温した。溶媒を減圧下で除去して、生じた粗生成物を次のステップでそのまま使用した。MS (ES) C₂₆H₃₃N₃O₄ 計算値: 451、実測値: 452 (M+H⁺)。

【0547】

20

ステップ2: 2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-{(1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-7-オキソノニル} アセトアミド (U2)

オキサジアゾールを実施例145、ステップ7で説明したように脱保護およびカップリングによって表題化合物に変換した。

【0548】

¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 10.60 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.16–7.98 (4H, m), 7.68–7.60 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.60 (1H, dd, J₁=8.6 Hz, J₂=2.5 Hz), 5.18–5.10 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.58–3.47 (2H, m), 2.41–2.30 (7H, m), 2.02–1.86 (2H, m), 1.46–1.17 (6H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz)。MS (ES) C₃₃H₃₆N₄O₄ 計算値: 552、実測値: 553 (M+H⁺)。

30

【0549】

(実施例147)

2-{(1S)-1-[(メトキシカルボニル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (V3)

ステップ1: tert-ブチル [(1S)-7-オキソ-1-(5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル] カルバメート (V1)

40

生成物は(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸および2-ブロモ-1-(2-ナフチル)エタノンから、実施例1、ステップ2によるtert-ブチル [(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)オクチル] カルバメートについて説明した手順に従って、薄黄色固体として得た。

【0550】

¹H NMR (300MHz, d6-DMSO) δ: 12.30–11.70 (1H, m), 8.30–8.07 (1H, m), 7.95–7.72 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.50–7.31 (2H, m), 7.12–6.90 (1H, m), 4.70–4.50 (1H, m), 2.245–2.30 (4H, m), 1.92–1.65

50

(2H, m), 1.55–1.15 (15H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.1$ Hz)。MS (ES) $C_{27}H_{35}N_3O_3$ 計算値: 449、実測値: 450 ($M+H$)⁺。

【0551】

ステップ2: (9S)-9-アミノ-9-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ノナン-3-オン (V2)

カルバメート (V1) (1 eq.) を0℃のTFA/DCM (1:1) に溶解した。冷浴を取り外し、混合物をRTで60分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残りの油をDCMとsat. aq. $NaHCO_3$ 溶液とで分配した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で乾燥まで濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $C_{22}H_{27}N_3O$ 計算値: 349、実測値: 350 ($M+H$)⁺。

10

【0552】

ステップ3: 2-{(1S)-1-[(メトキシカルボニル)アミノ]-7-オキソノニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (V3)

アミン (V2) および Et_3N (2.2 eq.) のDCM溶液にメチルクロリドカーボネート (2.2 eq.) を添加した。開始物質が消耗するまで、反応混合物をRTで攪拌した。生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

20

【0553】

^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ : 8.37 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.00–7.95 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz), 7.72–7.65 (2H, m), 7.64–7.58 (2H, m), 5.14–5.05 (1H, m), 3.66 (3H, s), 2.46–2.38 (4H, m), 2.07–1.99 (2H, m), 1.59–1.28 (6H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。MS (ES) $C_{24}H_{29}N_3O_3$ 計算値: 407、実測値: 408 ($M+H$)⁺。

【0554】

(実施例148)

30

2-{(1S)-1-{[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (W1)

アミン (V2) および Et_3N (2.2 eq.) のDCM溶液に、ジメチルカルバミルクロライド (2.2 eq.) を添加した。開始物質が消耗するまで、反応混合物をRTで攪拌した。生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

【0555】

^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ : 7.80–7.65 (5H, m), 7.56–7.44 (2H, m), 7.42–7.35 (2H, m), 7.33 (1H, s), 5.37–5.24 (1H, m), 3.01 (6H, s), 2.46–2.32 (4H, m), 2.24–2.01 (2H, m), 1.61–1.24 (6H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz)。MS (ES) $C_{25}H_{32}N_4O_2$ 計算値: 407、実測値: 421 ($M+H$)⁺。

40

【0556】

(実施例149)

3-ニトロ-N-[7-オキソ-1-(4-フェニル-2-フリル)オクチル]ベンゼンスルホンアミド (X5)

ステップ1: 1-(4-フェニル-2-フリル)オクター-7-エン-1-オール (X1

50

)

アルゴン中の無水THF中のMg (2.5 eq.) の攪拌混合物にI₂ (>5 mol %) を添加して、溶液が無色になるまで混合物を還流下で加熱した。次に7-ブロモヘプター1-エン (2.2 eq.) を滴加して、添加完了時に混合物を還流下で2.5時間加熱した。得られた生じたグリニャール試薬を次のステップでただちに使用した。

【0557】

生じたグリニャール溶液をAr中で4-フェニル-2-フルアルデヒド (1 eq.) の0℃のTHF溶液に添加して、混合物を30分間攪拌した。反応をsat. aq. NH₄Cl溶液の低速添加によって停止させ、所望の生成物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって5% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアルコールを得た。

10

【0558】

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃) δ: 7.65 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.42 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.25-7.15 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.87-5.75 (1H, m), 5.05-4.89 (2H, m), 4.75-4.65 (1H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.87-1.75 (2H, m), 1.45-1.35 (6H, m)。MS (ES) C₁₈H₂₂O₂ 計算値: 270、実測値: 271 (M+H)⁺。

20

【0559】

ステップ2: 1-(4-フェニル-2-フリル) オクター7-エン-1-イルアジド (X2)

アルコール (X1) (1 eq.) をトルエンに溶解させて、DPPA (1.2 eq.) と共に0.5M溶液を得て、次にDBU (1.2 eq.) を添加して、混合物を50℃で攪拌しながら一晩加熱した。RTまで冷却した後、EtOAcを添加して、混合物をH₂Oで、次に5% HCl溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって、10% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、アジドを得た。

【0560】

30

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃) δ: 7.65 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.42 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.25-7.15 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.87-5.75 (1H, m), 5.05-4.89 (2H, m), 4.45-4.35 (1H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.87-1.75 (2H, m), 1.45-1.35 (6H, m)。MS (ES) C₁₈H₂₁N₃O 計算値: 295、実測値: 296 (M+H)⁺。

【0561】

ステップ3: [1-(4-フェニル-2-フリル) オクター7-エン-1-イル] アミン (X3)

40

アジド (X2) をAr中でTHFに溶解させて、PPh₃ (1.2 eq.) を添加し、溶液をRTにて一晩攪拌した。水を添加して、混合物をさらに24時間攪拌して、次に溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物をSCXカートリッジによって精製して、最初にMeOHで洗浄し、次に所望のアミンをメタノール性アンモニア溶液によって溶出させ、所望の画分を減圧下で濃縮した。

【0562】

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃) δ: 7.65 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.42 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.25-7.15 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.87-5.75 (1H, m), 5.05-4.89 (2H, m), 3.95-3.85 (1H

50

, m), 2.15–2.05 (2H, m), 1.87–1.75 (2H, m), 1.45–1.35 (6H, m)。MS (ES) $C_{18}H_{23}NO$ 計算値: 269、実測値: 270 (M+H)⁺。

【0563】

ステップ4: 3-ニトロ-N-[1-(4-フェニル-2-フリル)オクタ-7-エン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (X4)

アミン (X3) (1 eq.) のDCM攪拌溶液に3-ニトロベンゼンスルホニクロライド (1.2 eq.) を添加し、混合物をRTで2時間攪拌した。反応混合物を0.25 M HCl 溶液、0.25 M NaOH 溶液および塩水で連続して洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。混合物をカラムクロマトグラフィーによって50% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、スルホンアミドを得た。

10

【0564】

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ: 8.70 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.15–8.05 (2H, m), 7.60 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.45–7.25 (4H, m), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.87–5.75 (1H, br, m), 5.05–4.89 (2H, t, J=8.3 Hz), 4.45–4.35 (1H, m), 2.15–2.05 (2H, m), 1.87–1.75 (2H, m), 1.45–1.35 (6H, m)。MS (ES) $C_{24}H_{26}N_2O_5$ S 計算値: 454、実測値: 455 (M+H)⁺。

20

【0565】

ステップ5: 3-ニトロ-N-[7-オキソ-1-(4-フェニル-2-フリル)オクチル]ベンゼンスルホンアミド (X5)

DMF-H₂O (5:1) の攪拌混合物にCuCl (1 eq.) を添加して、mixture下のPdCl₂ (0.1 eq.) をO₂ 雰囲気中で1時間攪拌し、次にスルホンアミド (X3) (1 eq.) を添加した。最終溶液をO₂ 雰囲気中でRTにて18時間攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮して、残留物をDCMに取り、sat. aq. NH₄Cl 溶液および塩水で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。混合物を分取RP-HPLCによってH₂O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液 (カラム: C18) として使用して精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を得た。

30

【0566】

¹H NMR (300 MHz, 6-DMSO) δ: 8.70 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.15–8.05 (2H, m), 7.65–7.55 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.45–7.25 (4H, m), 6.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.30 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.45–4.35 (1H, m), 2.40 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.15–2.05 (3H, s), 1.87–1.75 (2H, m), 1.45–1.45 (6H, m)。MS (ES) $C_{24}H_{26}N_2O_6$ S 計算値: 470、実測値: 471 (M+H)⁺。

【0567】

40

(実施例150)

2-((1S)-7-[(エチルスルホニル)アミノ]-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (Y1)

(7S)-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタン酸 (実施例107の遊離塩基) (1 eq.) のDCM溶液 (0.2 M 溶液) にEDCI (1.5 eq.)、DMAP (1.5 eq.) を、RTでの攪拌の1時間後にエタンスルホンアミド (1.5 eq.) を添加した。混合物を一晩攪拌して、次に溶媒を減圧下で除

50

去して、粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O（0.1% TFA）およびMeCN（+0.1% TFA）を溶出液として使用して精製した（カラム：C18）。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色粉末として得た。

【0568】

¹H NMR（400MHz, DMSO）δ：14.44（1H, br. s）, 11.51（1H, s）, 10.62（1H, s）, 8.60（1H, d, J=6.6Hz）, 8.32（1H, s）, 8.16（1H, s）, 8.06（1H, d, J=8.7Hz）, 8.00-7.92（2H, m）, 7.88（1H, d, J=8.7Hz）, 7.66-7.54（2H, m）, 7.09（1H, d, J=8.7Hz）, 6.96（1H, s）, 6.59（1H, d, J=8.7Hz）, 5.08-5.00（1H, m）, 3.67（3H, s）, 3.54（2H, app. quart.）, 3.33（2H, q, J=7.4Hz）, 2.31（3H, s）, 2.24（2H, t, J=7.5Hz）, 2.03-1.83（2H, m）, 1.53-1.12（6H, m）, 1.18（3H, t, J=7.4Hz）。MS（ES）C₃₄H₃₉N₅O₅S計算値：629、実測値：630（M+H）⁺。

10

【0569】

（実施例151）

5-（2-ナフチル）-2-（（1S）-8,8,8-トリフルオロ-1-〔（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）アセチル〕アミノ}-7-オキソオクチル）-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート（Z1）

20

（7S）-7-〔（5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル）アセチル〕アミノ}-7-〔5-（2-ナフチル）-1H-イミダゾール-2-イル〕ヘプタン酸（実施例107の遊離塩基）（1eq.）のEtOH溶液（0.5M溶液）にNa₂CO₃（1eq.）を添加した。不均質混合物をRTにて40分間攪拌して、次に溶媒減圧下で除去した。DCMを添加して（0.14M溶液）、混合物を冷浴によって0℃にて冷却し、次にTFAA（6eq.）を、次にピリジン（8eq.）を添加した。40分後に同じ温度にて、多少の水を添加し、生成物をDCMによって抽出した。収集した有機相を塩水で処理して、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で溶媒を除去した後に粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O（+0.1% TFA）およびMeCN（+0.1% TFA）を溶出液として使用して精製した（カラム：C18）。所望の画分を凍結乾燥

30

【0570】

¹H NMR（500MHz, ピリジン）δ：11.65-11.55（0.5H, m）, 11.50-11.38（0.5H, m）, 9.21-9.12（0.5H, m）, 8.71-8.63（2H, m）, 8.30-8.10（1.5H, m）, 8.00-7.79（4.5H, m）, 7.56-7.30（4H, m）, 7.09-6.97（1H, m）, 5.76-5.62（1H, m）, 4.11-3.96（1.5, m）, 3.85-3.71（2.5H, m）, 2.71-2.58（1H, m）, 2.55-2.41（3.5H, m）, 2.40-2.23（2H, m）, 2.21-2.03（2H, m）, 2.10-1.79（1.5H, m）, 1.70-1.00（6H, m）。MS（ES）C₃₃H₃₃F₃N₄O₃計算値：590、実測値：609（M+H₂O+H）⁺。

40

【0571】

実施例152から298を反応スキームならびに実施例1から4、32、33、87から89、107、108および136から151に与えたプロセスに従って作成した。

【0572】

【表 5】

実施例	名称	(M+H) ⁺	実施例番号からの手順
152	3-ニトロ-N-[7-オキソ-1-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オクチル]ヘンゼンスルホンアミド	488	149
153	2-((1S)-7-アミノ-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	538	325
154	2-((1S)-7-(シメチルアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	566	108
155	2-((1S)-7-(イソプロピルアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	580	108
156	2-((1S)-7-アニリノ-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	614	108
157	2-((1S)-7-(ベンジルアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	628	108
158	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-[[(メチルスルホニル)アミノ]-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	616	108
159	1-メチル-4-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-7-オキノニル)アミノ)カルボニル]ヒペリジニウムトリフルオロアセテート	476	88
160	(3S)-1-メチル-3-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-7-オキノニル)アミノ)カルボニル]ヒペリジニウムトリフルオロアセテート	462	88
161	(3S)-1-メチル-3-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-7-オキノニル)アミノ)カルボニル]ヒペリジニウムトリフルオロアセテート	476	88
162	N-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-7-オキノニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	462	88

10

20

30

40

163	4-シアノ-N-{(1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソニル}ヘンセンシルホニアミド	516	88
164	2-((1S)-7-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	582	108
165	1-メチル-4-[[[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]カルボニル]ヒペリジンニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	476	108
166	4-[[[(1S)-7-(ヒドロキシアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]カルボニル]-1-メチルヒペリジンニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	478	108
167	2-[(1S)-6-カルボキシ-1-[(1, 3-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]ヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	449	107
168	4-[[[(1S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]カルボニル]-1-メチルヒペリジンニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	553	108
169	2-[(1S)-6-カルボキシ-1-[[[(3R)-1-メチルヒドロジンニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]ヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	449	107
170	2-[(1S)-6-カルボキシ-1-[[[(3S)-1-メチルヒドロジンニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]ヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	449	107
171	2-((1S)-6-カルボキシ-1-[(シメチルアミノ)スルホニル]アミノ]ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	445	326
172	4-[[[(1S)-7-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ]カルボニル]-1-メチルヒペリジンニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	506	108
173	2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ]-7-オキソ-7-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ]ヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	670	150

10

20

30

40

174	2-((1S)-7-(エチルアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソヘプタフル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	566	108
175	(3S)-3-[[((1S)-1-[3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソニル) アミノ] カルボニル]-1-メチルピロリジン-2-イウムトリフルオロアセテート	480	88
176	4-[[((1S)-1-[3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソニル) アミノ] カルボニル]-1-アゾニオビシクロ[2. 2. 2]オクタントリフルオロアセテート	506	88
177	N-[(1S)-1-[3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソニル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセトアミド	570	88
178	2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[(1S)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソニル] アセトアミド	532	88
179	2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) オクチル] アセトアミド	504	149
180	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	551	1
181	2-[(1S)-1-[(1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	507	1
182	2-((1S)-1-[[(2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	521	1
183	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	537	1
184	2-((1S)-1-[[(5-ブチロ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	587	1
185	2-((1S)-1-[[(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	525	1

10

20

30

40

186	1-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ)-2-オキソエチル]-1H-ベンズイミダゾール-3-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	508	1
187	2-((1S)-1-[[7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	524	1
188	2-((1S)-1-[[5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	523	1
189	2-((1S)-1-[[5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	511	1
190	6-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ)-2-オキソエチル][1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-4-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	510	1
191	5-(2-ナフチル)-2-((1S)-7-オキソ-1-[[4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)アセチル]アミノ)ニル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	551	1
192	2-((1S)-1-[[5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	558	1
193	2-((1S)-1-[[4-クロロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	541	1
194	5-(2-ナフチル)-2-((1S)-7-オキソ-1-[[2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ)ニル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	525	1
195	2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	553	1
196	2-((1S)-1-[[6-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	553	1
197	2-エチル-1-[3-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-3-オキサゾロピリル]-1H-ベンズイミダゾール-3-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	550	1

10

20

30

40

198	5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-1-[(1-ナフチルアセチル)アミノ]-7-オキシノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	518	1
199	5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-1-[(2-ナフチルアセチル)アミノ]-7-オキシノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	518	1
200	5-(2-ナフチル)-2-((1S)-7-オキソ-1-[(2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ)ノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	536	1
201	2-((1S)-1-[(4-メチル-1-オキソフタラジーン-2(1H)-イル)アセチル]アミノ)-7-オキシノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	550	1
202	5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-7-オキソ-1-[(フェニルアセチル)アミノ]ノニル}-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	468	1
203	2-((1S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ)-7-オキシノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	536	1
204	2-((1S)-1-[(2,4-ジクロロフェニル)アセチル]アミノ)-7-オキシノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	536	1
205	2-[(1S)-1-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)アミノ]-7-オキシノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	554	1
206	2-[(1S)-1-((2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)アミノ]-7-オキシノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	554	1
207	2-[(1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソ-7-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)ヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	621	150
208	2-[(1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソ-7-(1,3,4-チアジニルアミノ)ヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	622	150
209	2-メチル-1-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキシノニル)アミノ]-2-オキソエチル]-1H-ヘンズイミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	522	1

10

20

30

40

210	1-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-2-オキソエチル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-3-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	576	1
211	2-((1S)-1-[(1H-インドゾール-1-イルアセチル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	508	1
212	3-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-2-オキソニル]キノリウムヒス(トリフルオロアセテート)	519	1
213	2-((1S)-1-[(シメチルアミノ)(オキソ)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	449	1
214	2-((1S)-1-[(1,2-ベンズイソキサゾール-3-イルアセチル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	509	1
215	2-((1S)-1-[(2-メチル-1H-インドール-1-イルアセチル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	521	1
216	2-((1S)-1-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルアセチル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	509	1
217	2-((1S)-1-[(5-シアノ-1H-インドール-1-イルアセチル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	532	1
218	2-((1S)-1-[(シメチルアンモニオ)アセチル]アミノ)-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	436	1
219	1-メチル-4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]ヒペリジンウムヒス(トリフルオロアセテート)	475	1
220	4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヒス(トリフルオロアセテート)	487	1
211	(7S)-7-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ヘフタンアミド	553	144
222	4-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタントリフルオロアセテート	489	136

10

20

30

40

223	2-エチル-1-[3-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-3-オキソプロピル-1H-ベンズイミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	552	136
224	6-[2-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-2-オキソエチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イウムトリフルオロアセテート	512	136
225	1-メチル-4-[[[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]-7-オキソニル)カルボニル]ヒドロリジンニウムトリフルオロアセテート	477	136
226	(3R)-1-メチル-3-[[[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]ヒドロリジンニウムトリフルオロアセテート	463	136
227	(4R)-4-[[[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[1,2-b]ピリジン-2-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	548	1
228	(7S)-7-[[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル)アミノ]-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]ヘプタンアミド	554	142
229	4-[[[(1S)-6-カルボキシ-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]ヘキシル)アミノ]カルボニル]-1-メチルヒドロリジンニウムトリフルオロアセテート	465	141
230	(7S)-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジソール-2-イル]-7-[[[(1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノ]ヘプタン酸	451	141
231	4-[[[(1S)-1-[5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]カルボニル]-1-メチルヒドロリジンニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	483	1
232	2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[(1S)-1-[4-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル]アセトアミド	552	33
233	2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[[[(1-ヒドロリジン-2-イル)ヒドロリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	539	327
234	2-[2-((1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル)アミノ]-2-オキソエチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	510	327

10

20

30

40

235	2-[(1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(ヒ°ヘ° リジ°ン-1-イルアセチル)アミノ]ヘフ°チル]-5-(2-ナフチ ル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	476	327
236	4-[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチ ル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘ フ°チル]アミノ)カルボ°ニル]-1-アゾ°ニアヒ°シクロ [2, 2, 2]オクタンヒ°ス(トリフルオロアセテート)	488	327
237	5-[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチ ル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘ フ°チル]アミノ)カルボ°ニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒト° ロ-1, 8-ナフチリジ°ン-1-イウムヒ°ス(トリフルオロアセテ ート)	511	327
238	2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(5- ヒ°ロリジ°ン-1-イル-2H-テトラゾ°-ル-2-イル)アセチ ル]アミノ]ヘフ°チル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダ° ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	530	327
239	2-[(1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(1, 3- チアゾ°-ル-5-イルカルボ°ニル)アミノ]ヘフ°チ ル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウムトリ フルオロアセテート	462	327
240	2-((1S)-7-(メチルアミノ)-1-[(4-メチ ル-1, 2, 3-チアジ°アゾ°-ル-5-イル)カルボ°ニル]アミ ノ]-7-オキソヘフ°チル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダ° ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	477	327
241	2-[(1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(ヒ°リ ジ°ン-3-イルカルボ°ニル)アミノ]ヘフ°チル]-5-(2-ナフ チル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	456	327
242	2-[(1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(フェニル アセチル)アミノ]ヘフ°チル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミ ダ°ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	469	327
243	(7S)-7-[(1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(ヒ°リ ジ°ン-3-イル)カルボ°ニル]アミノ)-7-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オ キサジ°アゾ°-ル-2-イル]ヘフ°タン酸	451	141
244	(3S)-3-[(1S)-6-カルボ°キシ-1-[5-(2-ナ フチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾ°-ル-3-イル]ヘキシル]ア ミノ)カルボ°ニル]-1-メチルヒ°ロリジ°ニウムトリフルオロアセ テート	450	143
245	(3S)-3-[(1S)-7-アミノ-1-[5-(2-ナフチ ル)-4H-1, 2, 4-トリアゾ°-ル-3-イル]-7-オキソヘ フ°チル]アミノ)カルボ°ニル]-1-メチルヒ°ロリジ°ニウムトリ フルオロアセテート	449	144
246	4-[(1S)-1-[5-(2, 3-ジ°ヒト°ロ-1, 4-ヘ° ンゾ°ジ°オキシ-5-イル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-3-イウ ム-2-イル]-7-オキノニル]アミノ)カルボ°ニル]-1-メチ ルヒ°ヘ°リジ°ニウムヒ°ス(トリフルオロアセテート)	483	304

10

20

30

40

247	4-[({(1S)-1-[5-(1,3-ヘンソチアゾール-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イル]-2-イル)-7-オキソニル]アミノカルボニル-1-メチルピペリジンニウムヒス(トリフルオロアセテート)	482	304
248	4-[({(1S)-1-[5-(1-ヘンソチエン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イル]-2-イル)-7-オキソニル]アミノカルボニル-1-メチルピペリジンニウムヒス(トリフルオロアセテート)	481	304
249	2-[({(1S)-1-[(ヘンソルアミノ)カルボニル]アミノ)-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	484	328
250	2-[({(1S)-1-[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ)-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	500	328
251	2-[({(1S)-1-[(シクロヘンチルアミノ)カルボニル]アミノ)-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	462	328
252	2-[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	536	328
253	2-[({(1S)-1-[(4-シアノフェニル)スルホニル]アミノ)-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	516	328
254	2-[({(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[(3S)-1-メチルピペリジンニウム-3-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	462	328
255	2-[({(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[(3R)-1-メチルピペリジンニウム-3-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	462	328
256	2-[({(1S)-1-[(ヘンソルオキシ)カルボニル]アミノ)-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルトリフルオロアセテート	485	328
257	1-メチル-4-[({(1R)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イル]-2-イル)-7-オキソニル]アミノカルボニル]ピペリジンニウムヒス(トリフルオロアセテート)	475	1
258	(3R)-3-[({(1S)-6-カルボキシ-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ヘキシル]アミノ)カルボニル]-1-メチルピペリジンニウムトリフルオロアセテート	451	141

10

20

30

40

259	5-メトキシ-N-[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジニル]-2-イル]-7-オキソヘプタール-1H-イントール-2-カルボキサミド	526	142
260	(7S)-7-[[[(ヘンジルアミノ)カルボニル]アミノ]-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジニル]-2-イル]ヘプタンアミド	486	142
261	2-((1R)-1-[[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニコル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	551	1
262	4-[[[(1S)-1-[5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]-7-オキソニコル]アミノ]カルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	506	1
263	3-[2-((1S)-1-[[[(1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニコル]-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	476	1
264	6-[2-((1S)-1-[[[(1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニコル]-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	476	1
265	1-メチル-4-[[[(1S)-7-オキソ-1-(5-キノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]ニコル]アミノ]カルボニル]ピペリジニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	476	1
266	4-[[[(1S)-1-(5-イソキノリン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソニコル]アミノ]カルボニル]-1-メチルピペリジニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	476	1
267	1-メチル-N-{1-[2-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]-7-オキソニコル]ピペリジン-4-カルボキサミド	475	138
268	1-メチル-N-[7-オキソ-1-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ニコル]ピペリジン-4-カルボキサミド	425	89
269	2-[(1S)-1-(アセチルアミノ)-7-オキソニコル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	392	1
270	2-((1S)-1-[[[(1,3-ジメチルピペリジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニコル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	475	1

10

20

30

40

271	4-[3-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソニル)アミノ]-3-オキソプロピルチオモルホリン-4-イウム 1, 1-ジオキシトリス(トリフルオロアセテート)	539	1
272	5-(2-ナフチル)-2-[(1S)-7-オキソ-1-[(トリフルオロアセチル)アミノ]ニル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	446	302
273	2-((1S)-1-[[2-(ジメチルアンモニオ)-2-メチルプロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリス(トリフルオロアセテート)	463	1
274	2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリス(トリフルオロアセテート)	447	1
275	2-[(1S)-1-[[3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロパノイル]アミノ]-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	551	327
276	6-[2-((1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル)アミノ]-2-オキソエチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イウムトリス(トリフルオロアセテート)	511	327
277	2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ)ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	537	327
278	2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-[(2-オキソ-1, 3-ベンゾオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ)ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	526	327
279	1-エチル-3-[(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル]-7-オキソヘプチル]アミノ)カルボニル]ピペリジンニウムトリス(トリフルオロアセテート)	490	327
280	2-((1S)-1-[[メトキシ(オキソ)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	436	147
281	2-((1S)-1-[[2-メチル-2-(メチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリス(トリフルオロアセテート)	449	1

10

20

30

40

282	2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-イント-ル-3-イル)-N-[7-オキソ-1-(3-フェニル-1H-ピラゾ-ル-5-イル)ニル]アセトアミド	501	89
283	1-メチル-4-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-キノリン-2-イル-1H-イミダゾ-ル-1-イル)-2-イル]ニル]アミノ)カルボニル)ピペリジンニウムジクロライド	476	1
284	1-メチル-4-([[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イル)-2-イル]-7-オキソニル]アミノ)(オキソ)アセチル)ピペリジン-1-イルニウムピス(トリフルオロアセテート)	504	1
285	2-((1S)-1-[[モルホリン-4-イル(オキソ)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	491	301
286	2-((1S)-1-[[アミノ(オキソ)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	421	1
287	2-((1S)-1-[[3-(ジエチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムピス(トリフルオロアセテート)	477	1
288	2-((1S)-1-[[3-(ジメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムピス(トリフルオロアセテート)	449	1
289	2-((1S)-1-[[5-シアノ-1H-イント-ル-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	468	1
290	2-((1S)-1-[(カルボキシカルボニル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	422	300
291	2-((1S)-1-[(メチルスルホニル)アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	428	2
292	2-((1S)-1-[[ジメチルアミノ]スルホニル]アミノ)-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾ-ル-1-イルニウムトリフルオロアセテート	457	3
293	5-メトキシ-2-メチル-3-(2-オキソ-2-[[[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジンニウム-2-イル)ニル]アミノ]エチル)-1H-イントリウムピス(トリフルオロアセテート)	512	140
294	2-エチル-1-(3-オキソ-3-[[[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジンニウム-2-イル)ニル]アミノ]プロピル)-1H-3,1-ヘンズイミダゾ-ル-1-イルニウムピス(トリフルオロアセテート)	511	140
295	1-メチル-N-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾ-ル-2-イル]-7-オキソニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	477	308

10

20

30

40

296	6-[2-((1S)-1-[[[1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリウムトリクロライド	476	1
297	N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソニル}キヌクリジン-4-カルボキサミド	489	308
298	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[[1-メチルピペリジニウム-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]キノリウムトリクロライド	506	1

10

本発明の特定の間接体を実施例 299 に与える。

【0573】

(実施例 299)

【0574】

【表 6】

中間体 1	2-[(1S)-1-アンモニオ-6-カルボキシヘキシル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	338 (M+H) ⁺
中間体 2	(1S)-1-[3-(2-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-7-オキソナソ-1-アミニウムトリフルオロアセテート	351 (M+H) ⁺
中間体 3	tert-ブチル{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソニル}カルバメート	448 (M+H) ⁺
中間体 4	(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジン-2-イル)ナソ-1-アミニウムトリフルオロアセテート	311 (M+H) ⁺
中間体 5	2-[(1S)-1-アンモニオ-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムピス(トリフルオロアセテート)	336 (M+H) ⁺
中間体 6	2-[(1S)-1-アンモニオ-7-オキソオクチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムピス(トリフルオロアセテート)	286 (M+H) ⁺

20

30

(実施例 300)

【0575】

2-{(1S)-1-[(カルボキシカルボニル)アミノ]-7-オキソニル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (A A 1)

メチル({(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソニル}アミノ)(オキソ)アセテート(実施例 147 のように調製)を THF に溶解させ、LiOH・H₂O (1.05 eq.) の H₂O 溶液を添加し、次に混合物を RT にて 1 時間攪拌した。pH 5 に達するまで反応を 1M HCl によって停止させ、次に THF を減圧下で除去した。水相を DCM (3×) によって抽出した；合せた有機相を塩水で洗浄して、次に乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。生じた粗生成物を分取 RP-HPLC によって、H₂O (0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した(カラム：C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

40

【0576】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.30 (1H, s), 8.11-7.85 (6H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 6.88-6.18 (1H, bs), 5.15-5.02 (1H, m), 2.45-2.36 (4H, m), 2.13-1.87 (2H, m), 1.55-1.4

50

1 (2H, m), 1.40–1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz)。MS (ES) $C_{24}H_{27}N_3O_4$ 計算値: 421、実測値: 422 (M+H)⁺。

【0577】

(実施例301)

2-((1S)-1-{[モルホリン-4-イル(オキソ)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(BB1)

EDC・HCl (1.1 eq.)、HOBt (1.1 eq.) および実施例300、A1 (1 eq.) のDMF溶液をRTで1時間予備混合して、次にこれをモルホリン (1 eq.) および ⁱPrNEt₂ (1 eq.) のDMF溶液に添加した。混合物をRTで攪拌して、粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して直接精製した(カラム: C18)。

所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

【0578】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.40 (1H, bs), 8.31 (1H, s), 8.06–7.88 (2H, m), 7.97–7.88 (3H, m), 7.61–7.50 (2H, m), 6.89–6.01 (1H, bs), 5.13–5.04 (1H, m), 3.65–3.58 (4H, m), 3.54–3.48 (4H, m), 2.44–2.36 (4H, m), 2.05–1.89 (2H, m), 1.52–1.41 (2H, m), 1.40–1.21 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz)。MS (ES) $C_{28}H_{34}N_4O_4$ 計算値: 490、実測値: 491 (M+H)⁺。

【0579】

(実施例302)

5-(2-ナフチル)-2-{(1S)-7-オキソ-1-[(トリフルオロアセチル)アミノ]ノニル}-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(CC1)

実施例147、V2およびEt₃N (1 eq.) の0℃のDCM溶液にTFAA (1 eq.) を添加した。反応混合物をRTで1時間攪拌した。溶媒を減圧下での溶媒の除去後、生じた粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した(カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

【0580】

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 10.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.42 (1H, s), 8.07–8.01 (1H, m), 8.00–7.93 (2H, m), 7.88–7.81 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.67–7.58 (2H, m), 5.49–5.39 (1H, m), 2.48–2.37 (4H, m), 2.26–2.18 (2H, m), 1.61–1.42 (3H, m), 1.41–1.29 (3H, m), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz)。MS (ES) $C_{24}H_{26}F_3N_3O_2$ 計算値: 445、実測値: 446 (M+H)⁺。

【0581】

(実施例303)

2((1S)-1-{[(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムジクロライド(DD3)

ステップ1: tert-ブチル3-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ)-カルボニル]アゼチジン-1-カルボキシレート(DD1)

1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (1.2 eq.)

10

20

30

40

50

、EDC、HCl (1.45 eq.) およびHOBT (1.4 eq.) をDMF中で5分間攪拌した。生じた透明溶液を実施例147、V2に添加して、RTで1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈して、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。有機相を分離して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって1:1 石油エーテル/EtOAcで溶出させて精製した。合せた生成物画分を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色油として得た。MS (ES) C₃₁H₄₀N₄O₄ 計算値: 532、実測値: 533 (M+H)⁺。

【0582】

ステップ2: N- { (1S) -1- [5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -7-オキソノニル} アゼチジン-3-カルボキサミド (DD2)

10

DD1をDCMおよびTFAの1:1混合物に溶解させた。混合物をRTで20分間攪拌して、次にDCMで希釈した。混合物を1M NaOH溶液で中和して、有機相を分離し、塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で乾燥まで濃縮した。粗表題化合物を無色油として得た。MS (ES) C₂₆H₃₂N₄O₂ 計算値: 432、実測値: 433 (M+H)⁺。

【0583】

ステップ3: 2- ((1S) -1- { [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル) カルボニル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- (2-ナフチル) -1H-イミダゾール-3-イウムジクロライド (DD3)

20

DD2をMeOHに溶解させて、ホルムアルデヒド (15 eq.、37%水溶液) を添加し、混合物を4分間攪拌した。NaOAc (3.2 eq.) およびNaBH₃ (CN) (3.2 eq.) を添加し、混合物をRTで25分間攪拌した。混合物をDCMで希釈して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液 (5×) および塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。MeCNを除去するために所望の画分を減圧下で濃縮して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液を添加した。溶液をDCM (2×) で抽出して、合せた有機相を減圧下で濃縮した。残留物を0.1M aq. HCl/MeCNから凍結乾燥して、表題化合物を薄黄色油として得た。

【0584】

30

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 15.50-14.20 (2H, br, m), 10.61 (0.6H, br. s), 10.09 (0.4H, br. s), 9.21-9.00 (1H, m), 8.59-8.44 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.10-7.86 (4H, m), 7.68-7.50 (2H, m), 5.40-5.20 (1H, m), 4.40-4.16 (2H, m), 4.15-4.03 (1H, m), 4.01-3.84 (1H, m), 3.78-3.65 (1H, m), 2.86-2.71 (3H, m), 2.45-2.34 (4H, m), 2.11-1.83 (2H, m), 1.56-1.18 (6H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz)。MS (ES) C₂₇H₃₄N₄O₂ 計算値: 446、実測値: 447 (M+H)⁺。

【0585】

40

(実施例304)

2- ((1S) -1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -5- [4- (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] -1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート (EE7)

ステップ1: 2, 4-ジブロモ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール (EE1)

NaH (60%、1.2 eq) を2, 4-ジブロモイミダゾール (1 eq.) の0℃のTHF溶液に数回に分けて添加した。1時間後、SEM-Cl (1.2 eq.) を添加し、混合物をRTで12時間攪拌した。反応をH₂Oによって慎重に停止し、水相をEtOAcで抽出した (3×)。合せた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。

50

シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーでの精製により、5から33% EtOAc/ペンタンで溶出させて、表題化合物を油として得た。

【0586】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.09 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 0.92 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 0.00 (9H, s)。MS (ES) $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{OSi}$ 計算値: 354/356/358、実測値 355/357/359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0587】

ステップ2: (–) – (R) – N – [(1S) – 1 – (4-ブromo-1 – { [2 – (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} – 1H – イミダゾール – 2 – イル) – 6 – (2-エチル – 1, 3-ジオキソラン – 2 – イル) ヘキシル] – 2 – メチルプロパン – 2 – スルフィナムド (EE2)

10

EE1 (1 eq) の78℃の無水THF溶液のAr雰囲気中でn-BuLiの溶液を添加した(1.1 eq)。30分間後、実施例140、O1のTHF溶液を添加して、反応混合物を–78℃で3時間攪拌して、次にRTまで2時間に亘ってゆっくり加熱した。反応を H_2O (25 mL) で慎重に停止させ、水相をEtOAcで抽出した(3×)。合せた有機相を乾燥させ(MgSO_4)、減圧下で乾燥まで蒸発させた。LC-MSによる粗生成物の分析は、77%のジアステレオマー過剰を示した。シリカゲル1から25% EtOAc/ペンタンによるフラッシュクロマトグラフィーでの精製により、で溶出させて、2つの画分を得て、第1の画分はジアステレオマーの混合物(37% de)であるのに対して、第2の画分は所望の(R, S) – ジアステレオマーであった(>95% de)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -19.0$ ($c=2.05$, DCM中)

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 (1H, s), 5.39 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.49 (1H, m), 3.91 (4H, s), 3.74 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 2.06 (2H, m), 1.65–1.51 (6H, m), 1.36–1.19 (4H, m), 1.15 (9H, s), 0.90 (5H, m), 0.00 (9H, s); MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{SSi}$ 計算値: 579/581、実測値: 580/582 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0588】

30

ステップ3: (9S) – 9 – アミノ – 9 – (4-ブromo-1 – { [2 – (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} – 1H – イミダゾール – 2 – イル) ノナン – 3 – オン (EE3)

EE2をMeOH中の1.2M HClに溶解させて(約12 eq.)、混合物をRTにて30分間攪拌して、次にsat. aq. NaHCO_3 溶液で反応停止させた。混合物をDCMで抽出して(2×)、合せた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して、減圧下で乾燥まで濃縮して、粗生成物を無色油として得た。MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Si}$ 計算値: 433、実測値: 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0589】

ステップ4: tert-ブチル5-メトキシ-3 – (2-メトキシ-2-オキソエチル) – 2 – メチル – 1H – インドール – 1 – カルボキシラート (EE4)

40

(5-メトキシ-2-メチル – 1H – インドール – 3 – イル) 酢酸を無水MeOHに溶解させ、amberlyst 15樹脂(2.8重量部)を添加して、混合物をRTにて一晩攪拌した。混合物を遠心分離して、上澄みを分離し、減圧下で乾燥まで濃縮した。残留物をDCMに溶解させて、sat. aq. NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で乾燥まで濃縮した。生じた油をMeCNに溶解させ、DMAP (0.2 eq.) および Boc_2O (1.2 eq.) を添加して、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ 計算値: 333、実測値: 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0590】

50

ステップ5：[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸(EE5)

EE4をTHF/水混合物(1:1)に溶解させ、LiOH(3eq.)を添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を0.1M HClで酸性化して、DCMで抽出した。有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で乾燥まで濃縮し、白色固体を得た。

【0591】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.29(1H, s), 7.90(1H, d, J=9.1Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 6.84(1H, dd, J₁=2.4Hz, J₂=9.1Hz), 3.77(3H, s), 3.62(2H, s), 2.46(3H, s), 1.62(9H, s)。MS(ES) C₁₇H₂₁NO₅ 計算値: 319、実測値: 320(M+H)⁺。

10

【0592】

ステップ6: tert-ブチル3-(2-{[(1S)-1-(4-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]アミノ}-2-オキソエチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート(EE6)

DMF中のEE5(1.2eq.)、EDC·HCl(1.3eq.)およびHOBT(1.3eq.)を5分間振とうして、この混合物およびDIPEA(1eq.)をEE3に添加した。混合物を一晩攪拌して、次にDCMとsat. aq. NaHCO₃溶液とで分配した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で乾燥まで濃縮して、残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって石油エーテル/EtOAc、3:1で溶出させて精製した。合せた生成物画分を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た。

20

【0593】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 7.97(1H, d, J=9.1Hz), 6.89-6.80(2H, m), 6.73(1H, m), 5.99(1H, d, J=8.85Hz), 5.58(1H, d, J=10.8Hz), 5.17-4.98(2H, m), 3.78(3H, s), 3.58-3.42(4H, m), 2.46(3H, s), 2.41-2.21(4H, m), 1.85-1.69(2H, m), 1.67(9H, s), 1.50-1.34(2H, m), 1.25-1.06(4H, m), 1.01(3H, t, J=7.5Hz), 0.94-0.81(2H, m), -0.02(9H, s)。MS(ES) C₃₅H₅₃BrN₄O₆Si 計算値: 734、実測値: 735(M+H)⁺。

30

【0594】

ステップ7: 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート(EE7)

EE6、[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ボロン酸(1.5eq.)、ジシクロヘキシル-(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(0.25eq.)、Pd(OAc)₂(0.1eq.)およびK₃PO₄(3eq.)をchromacol 1管に入れ、脱気n-BuOH中に懸濁させた。空気をアルゴン雰囲気です置換して、閉じた管を攪拌して、90℃まで16時間に亘って加熱した。混合物をDCMで希釈して、H₂Oおよび1M NaOHで洗浄し、次に乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で乾燥まで濃縮した。残留物をTHF中の0.33M TBAF(3eq.)で処理して、混合物を70℃で5時間加熱した。これをDCMで希釈して、H₂O(3×)で洗浄した。3000rpmでの3分間の遠心分離の後、水相を除去して、有機相を減圧下で濃縮し、残留物をDCM/TFA(1:1)に溶解させて、RTで45分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をDCMとsat. aq. NaHCO₃溶液とで分配し

40

50

た。3000rpmでの3分間の遠心分離の後、水相を除去して、残留物を減圧下で乾燥まで濃縮した。脱保護粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。プールした生成物画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

【0595】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 14.23 (1H, br. s), 10.62 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=2.2Hz), 8.54 (1H, d, J=6.6Hz), 8.06-7.94 (3H, m), 7.93-7.84 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=11.5Hz), 7.00-6.95 (1H, m), 6.64-6.56 (2H, m), 5.05-4.94 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (1H, d, J=15.0Hz), 3.48 (1H, d, J=15.0Hz), 2.42-2.28 (7H, m), 2.01-1.79 (2H, m), 1.47-1.12 (6H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz)。MS (ES) C₃₃H₃₈N₆O₃ 計算値: 566、実測値: 567 (M+H)⁺。

【0596】

(実施例305)

5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S)-1-{[(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート) (FF5)

ステップ1: tert-ブチル3-({[(1S)-1-(4-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]アミノ}カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (FF1)

1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (1.2eq.)、EDC・HCl (1.45eq.) およびHOBT (1.4eq.) をDMF中で5分間攪拌した。透明溶液を実施例304、EE3に添加して、RTで1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機相を分離して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって55% EtOAc/石油エーテルで溶出させて、表題化合物を無色油として得た。

【0597】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 6.87 (1H, s), 6.43 (1H, d, J=7.3Hz), 5.54 (1H, d, J=10.6Hz), 5.19-5.01 (2H, m), 4.06-3.85 (4H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 3.15-3.02 (1H, m), 2.44-2.28 (4H, m), 1.97-1.76 (2H, m), 1.58-1.45 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.33-1.14 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 0.96-0.81 (2H, m), -0.02 (9H, s)。MS (ES) C₂₇H₄₇BrN₄O₅Si 計算値: 616、実測値: 617 (M+H)⁺。

【0598】

ステップ2: N-(1S)-1-(4-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]アゼチジン-3-カルボキサミド (FF2)

カルバメート (FF1) を20% TFA/DCMに溶解させて、20分後、トルエンを添加して、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をDCMで希釈して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水相をDCMで抽出して、合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で乾燥まで濃縮して、アミンを無色油として得た。MS (ES) C₂₂H₃₉BrN₄O₃Si 計算値: 516、実測値: 517 (M+H)⁺。

【0599】

ステップ3: N-[(1S)-1-(4-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]-1-メチ

ルアゼチジン-3-カルボキサミド (FF3)

表題化合物を実施例303、ステップ3の手順に従って調製し、粗生成物を得て、これを分取RP-HPLCによってさらに精製せずに使用した。MS (ES) $C_{23}H_{41}BrN_4O_3Si$ 計算値: 530、実測値: 531 (M+H)⁺。

【0600】

ステップ4: (2-メトキシキノリン-3-イル) ボロン酸 (FF4)

(2-フルオロキノリン-3-イル) ボロン酸をMeOH中の1.25M HClに溶解させ、RTにて1時間攪拌した。混合物をsat. aq. NaHCO₃ 溶液で反応停止させて、混合物をDCMで抽出した(3×)。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、粗生成物を薄黄色固体として得て、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $C_{10}H_{10}BNO_3$ 計算値: 203、実測値: 204 (M+H)⁺。

10

【0601】

ステップ5: 5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S)-1-{[(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート) (FF5)

n-BuOH中のブロミド (FF3) およびボロン酸 (FF4) (1.5 eq.)、ジシクロヘキシル-(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(0.25 eq.)、Pd(OAc)₂ (0.1 eq.) およびK₃PO₄ (3 eq.) の混合物をchromacoll管内で脱気した。空気をアルゴン雰囲気で置換して、閉じた管を攪拌して、90℃で2時間加熱した。混合物でDCM希釈して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄) 減圧下で乾燥まで濃縮した。残留物をDCM/TFA (1:1) に溶解させ、混合物をRTで5時間攪拌した。トルエンを添加し、混合物を減圧下で濃縮して、残留物をDCMで希釈し、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄した。水相をDCMで抽出して、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で乾燥まで濃縮した。残留物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (0.1% TFA) を溶出液として使用して精製し(カラム: C18)、所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を無色油として得た。

20

【0602】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.78 (1H, br. s), 8.80 (1H, br. s), 8.70 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.72-7.64 (1H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 5.08-4.98 (1H, m), 4.41-4.27 (1H, m), 4.26-4.17 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.13-4.04 (1H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 3.67-3.55 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.43-2.35 (4H, m), 2.03-1.77 (2H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.40-1.19 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz)。MS (ES) $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 計算値: 477、実測値: 478 (M+H)⁺。

30

【0603】

(実施例306)

2-((1S)-1-{[3-(ジメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムジクロライド (GG1)

40

N,N-ジメチル-β-アラニンヒドロクロライド (1.25 eq.)、TBTU (1.25 eq.) およびDIPEA (2.5 eq.) のDCM溶液を実施例147、V2に添加して、RTで1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液で洗浄して、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で乾燥まで濃縮した。生じた残留物をTHFに溶解させ、ポリマー結合テトラアルキルアンモニウムカーボネート (2.5 mmol/g, 10 eq.) を添加し、混合物を12時間振とうした。ポリマ

50

一の濾過および減圧下での溶媒の蒸発後、所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した(C18カラム)。所望の画分を減圧下で濃縮して、MeCNを除去して、sat. aq. NaHCO₃ 溶液を添加した。水相をDCMで抽出して(2×)、合せた有機相を減圧下で濃縮した。残留物を0.1M aq. HCl/MeCNから凍結乾燥して、所望の化合物を薄黄色含水固体として得た。

【0604】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 15.70–14.60 (1H, br. m), 10.53 (1H, br. s), 9.09 (1H, d, J=6.4Hz), 8.58 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.07–7.90 (4H, m), 7.63–7.54 (2H, m), 5.19–5.10 (1H, m), 3.37–3.26 (2H, m), 2.94–2.73 (3H, m), 2.74 (6H, s), 2.44–2.36 (4H, m), 2.09–1.88 (2H, m), 1.51–1.21 (6H, m), 0.89 (3H, t, J=7.3Hz)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ: 211.3, 170.3, 149.5, 133.1, 133.0, 129.2, 128.4, 128.2, 127.5, 127.3, 124.9, 124.7, 123.6, 115.6, 52.8, 46.8, 42.5, 41.7, 35.3, 33.2, 30.1, 28.4, 25.4, 23.4, 8.1。MS (ES) C₂₇H₃₆N₄O₂ 計算値: 448、実測値: 449 (M+H)⁺。

【0605】

(実施例307)

4-メトキシ-2-[2-(1S)-1-{[(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリニウムトリクロライド(HH7)

ステップ1: 2-クロロ-1-(4-メトキシキノリン-2-イル)エタノン(HH1)

4-メトキシキノリン-2-カルボン酸およびDMF (50 μL) の0℃のDCM溶液に塩化オキサリル(1.2eq)を滴加した。冷浴を取り外し、混合物をRTで2時間攪拌して、次に溶媒を減圧下で除去した。残留物をTHF/MeCN (1:1) に溶解させて、0℃まで冷却し、TMSCHN₂ (1.2eq) およびEt₃N (1.2eq) の予備冷却溶液(0℃)を滴加して、生じた混合物を0℃で2時間攪拌した。過剰の2M HClのEt₂O溶液を添加し、反応を0℃でさらに1時間攪拌して、次にsat. aq. NaHCO₃ 溶液とDCMで分配した。有機相を分離して、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、暗褐色固体を得て、これを次のステップでそのまま使用した。

【0606】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.47 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.81–7.73 (1H, m), 7.66–7.58 (1H, m), 7.51 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.13 (3H, s)。MS (ES) C₁₂H₁₀ClNO₂ 計算値: 235、実測値: 236 (M+H)⁺。

【0607】

ステップ2: 2-(4-メトキシキノリン-2-イル)-2-オキソエチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカノアート(HH2)

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸(1eq.) およびCs₂CO₃ (0.5eq) のEtOH溶液をRTで30分間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。生じた残留物をDMFで希釈して、HH1 (1eq.) を15分の期間中にゆっくり添加した。混合物をRTで1時間攪拌して、次に溶媒を減圧下で蒸発させた。生じた粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって80% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、生成物をオレンジ色油として得た。MS (ES) C₂₇H₃₆N₂O₇ 計算値: 500、実測値: 501 (M+H)⁺。

【0608】

ステップ3: tert-ブチル { (1S) - 1 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } カルバメート (HH3) エステル (HH2) および NH_4OAc (20 eq) の混合物をキシレン中で懸濁させて、電子レンジで 160°C にて 180 秒間加熱した。混合物を DCM で希釈して、sat. aq. NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して、減圧下で濃縮し、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって 2. 5% MeOH/DCM で溶出させて精製し、イミダゾールをオレンジ色油として得た。MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値: 480、実測値: 481 (M+H)⁺。

【0609】

ステップ4: (9S) - 9 - アミノ - 9 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ノナン - 3 - オン (HH4) イミダゾール (HH3) を TFA/DCM (1:1) に溶解させて、混合物を RT で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を sat. aq. NaHCO_3 溶液と DCM とで分配した。有機相を分離して、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮してアミンを得て、これをさらに精製せずに使用した。MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 計算値: 380、実測値: 381 (M+H)⁺。

【0610】

ステップ5: tert-ブチル 3 - [({ (1S) - 1 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アミノ) カルボニル] アゼチジン - 1 - カルボキシラート (HH5) アミン (HH4) (1 eq.) を EDC-HCl (1. 45 eq)、HOBt (1. 41 eq) および 1 - (tert-ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (1. 24 eq) の DMF 透明溶液に添加した。混合物を RT で 30 分間攪拌して、DCM で希釈し、1N NaOH 溶液で洗浄した (2×)。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して、減圧下で濃縮し、生じた粗生成物をさらに精製せずに使用した。MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値: 563、実測値: 564 (M+H)⁺。

【0611】

ステップ6: N - { (1S) - 1 - [5 - (4 - メトキシキノリン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - オキソノニル } アゼチジン - 3 - カルボキサミド (HH6) アミド (HH5) を DCM/TFA (1:1) の混合物に溶解させて、混合物を RT で 1 時間攪拌し、次に DCM で希釈して、溶媒を減圧下で除去した。残留物を sat. aq. NaHCO_3 溶液と DCM とで分配して、次に分離し、有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して、減圧下で濃縮して、粗アミンを得て、さらに精製せずに使用した。MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値: 463、実測値: 464 (M+H)⁺。

【0612】

ステップ7: 4 - メトキシ - 2 - [2 - ((1S) - 1 - { [(1 - メチルアゼチジニウム - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 7 - オキソノニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム - 5 - イル] キノリニウムトリクロライド (HH7) アミン (HH6) を MeOH に溶解させ、ホルムアルデヒド (15 eq.、37% aq. 溶液) を添加して、混合物を 4 分間攪拌した。 NaOAc (3. 2 eq.) および $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (3. 2 eq.) を添加して、混合物を RT で 25 分間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、sat. aq. NaHCO_3 溶液 (5×) および塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。残留物を分取 RP-HPLC によって H_2O (0. 1% TFA) および MeCN (0. 1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。プールした生成物画分の凍結乾燥の後、生じた TFA 塩を数滴の水に溶解させ、sat. aq. NaHCO_3 溶液と DCM とで分配した; 水相を DCM で抽出して (2×)、合せた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。次に残留物を 0. 1N HCl (aq.) および MeCN から凍結乾燥さ

10

20

30

40

50

せて、表題化合物を薄黄色含水固体として得た。

【0613】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 8.39 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.12–8.01 (2H, m), 7.84–7.77 (1H, m), 7.59 (1H, s), 5.14–5.08 (1H, m), 4.68–4.55 (1H, m), 4.54–4.46 (1H, m), 4.37 (3H, s), 4.32–4.20 (1H, m), 4.18–4.09 (1H, m), 3.88–3.78 (1H, m), 3.02–2.98 (3H, m), 2.59–2.50 (4H, m), 2.11–1.97 (2H, m), 1.63–1.53 (2H, m), 1.50–1.28 (4H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値: 477、実測値: 478 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0614】

(実施例308)

N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-オキソヘプチル} キヌクリジン-4-カルボキサミド (II2)

ステップ1: tert-ブチル{(1S)-1-{[2-(2-ナフトイル)ヒドラジノ]カルボニル}-7-オキソノニル)カルバメート (II1)

EDC・HCl (1.4 eq.)、HOBt (1.4 eq.) および (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸のDMF溶液 (0.5 M) をRTで10分間予備混合して、次に2-ナフトヒドラジド (1 eq) のDMF溶液 (1 M) を添加した。混合物をRTで16時間攪拌して、次にDCMで希釈し、0.1 M

20

HCl溶液および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって1% MeOH/DCMで溶出させて精製し、所望のヒドラジドを得た。

【0615】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ : 9.64 (1H, 幅広いs), 9.44 (1H, 幅広いs), 8.36 (1H, s), 7.86–7.81 (4H, m), 7.57–7.46 (2H, m), 5.36 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 4.39–4.36 (1H, m), 2.41–2.32 (4H, m), 1.90–1.84 (1H, m), 1.72–1.66 (1H, m), 1.56–1.28 (15H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: 469、実測値: 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0616】

ステップ2: N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-オキソヘプチル} キヌクリジン-4-カルボキサミド (II2)

ヒドラジド (II1) を対応するオキサジアゾールに変換して、Boc保護基を実施例136、ステップ3および4の手順に従って除去して、次に生じたアミン (1 eq) をDMF中のキヌクリジン-4-カルボン酸 (2.7 eq)、TBTU (3.2 eq) およびDIPEA (6.3 eq) によって処理し、RTにて一晩攪拌した。生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離した (カラム: C18)。所望の画分をsat. aq. NaHCO_3 溶液によって塩基性化して、EtOAcで抽出した。EtOAc相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色粉末として得た。

40

【0617】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ : 8.55 (1H, s), 8.16–8.13 (2H, m), 8.04–8.01 (3H, m), 7.69–6.63 (2H, m), 5.21–5.16 (1H, m), 2.76 (6H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43–2.38 (4H, m), 2.05–1.90 (2H, m), 1.63 (6H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.51–1.23 (6H, m), 0.91 (3H, t

50

, $J = 7.2 \text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ 計算値: 488、実測値: 489 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0618】

(実施例309)

N-{(1S)-1-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル}-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド (JJ3)

ステップ1: 4-メトキシキノリン-2-カルボヒドラジド (JJ1)

メチル4-メトキシキノリン-2-カルボキシラート (1eq) を $i\text{-PrOH}$ (0.75M) に溶解させて、次にヒドラジン1水和物 (10eq) を添加した。反応混合物を 80℃で一晩加熱して、次に溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を精製せずに次のステップで使用した。MS (ES) $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ 計算値: 217、実測値: 218 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0619】

ステップ2: (9S)-9-アミノ-9-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ノナン-3-オン (JJ2)

表題化合物をヒドラジド (JJ1) および (2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-オキソデカン酸から開始して実施例308、ステップ1および2で説明するように調製して、褐色油を得た。

【0620】

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ : 8.23 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, t, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 4.36 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.15 (3H, s), 2.43-2.36 (6H, m), 2.16-1.88 (2H, m), 1.65-1.32 (6H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ 計算値: 382、実測値: 383 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0621】

ステップ3: N-{(1S)-1-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル}-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド (JJ3)

表題化合物を粗アミン (JJ2) から、実施例303、ステップ1から3で説明するように調製した。分取HPLC精製の後、所望の画分を sat. aq. NaHCO_3 溶液で塩基性化した。水相をDCMで抽出して、有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色粉末として得た。

【0622】

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6 , 300K) δ : 8.64 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.87 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.70 (2H, m), 5.22-5.20 (1H, m), 4.17 (3H, s), 3.50-3.00 (5H, m), 2.43-2.37 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.00-1.80 (2H, m), 1.50-1.20 (6H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ 計算値: 479、実測値: 480 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0623】

(実施例310)

5-(ヒドロキシメチル)-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドル-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (KK6)

ステップ1: 4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-カルバ

10

20

30

40

50

ルデヒド (KK1)

4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール(WO 03/022274を参照)(1eq)の-40℃のTHF攪拌溶液に、BuLi(2eq.)のヘキサン溶液を滴加して、混合物を-40℃でさらに30分間攪拌した。次にDMF(4eq.)を添加して、冷浴を取り外し、反応混合物をRTまで加温して、30分間攪拌し、その後sat. aq. NH₄Cl溶液の添加によって反応を停止させた。有機相をEtOAc(2×)で抽出して、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。物質をシリカによるカラムクロマトグラフィーによって15% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製した。

10

【0624】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 9.81(1H, s), 7.30(1H, s), 5.95(2H, s), 4.87(2H, s), 3.58(2H, t, J=7.7Hz), 1.05-0.85(20H, m), 0.05(6H, s)。

【0625】

ステップ2: 1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキサ-1-オール(KK2)

2-エチル-2-(5-ヨードペンチル)-1,3-ジオキソラン(1.5eq)の-78℃のEt₂O攪拌溶液にtert-BuLi(3eq.)のヘキサン溶液を滴加して、混合物を-40℃でさらに30分間攪拌した。アルデヒド(KK1)(1eq.)のEt₂O溶液を1回で添加して、次に5分後、冷浴を取り外し、反応物をRTまで加温して、RTで1時間攪拌した。反応をsat. aq. NH₄Cl溶液の添加によって停止させ、分離した。水層をEtOAcで抽出し(2×)、次に合せた有機画分を塩水で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。物質をシリカによるカラムクロマトグラフィーによって50から70% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製した。

20

【0626】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 6.85(1H, s), 5.45(1H, d, J=10.0Hz), 5.38(1H, d, J=10.0Hz), 4.82-4.65(4H, m), 3.98-3.85(4H, m), 3.55(2H, t, J=7.7Hz), 2.00-1.88(1H, m), 1.70-1.30(11H, m), 0.97-0.82(14H, m), 0.10-0.00(15H, s)。

30

【0627】

ステップ3: 1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキサ-1-アジド(KK3)

基質(KK2)(1eq.)およびDBU(1.5eq)のトルエン攪拌溶液にDPPA(1.5eq)を添加して、混合物をRTで18時間攪拌した。混合物をEt₂Oで希釈して、sat. aq. NaHCO₃溶液および塩水で洗浄し、次に乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。物質をシリカによるカラムクロマトグラフィーによって25% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製した。

40

【0628】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 6.91(1H, s), 5.45(1H, d, J=10.0Hz), 5.39(1H, d, J=10.0Hz), 4.72(2H, s), 4.39(1H, t, J=5.5Hz), 3.95(4H, app. s), 3.58(2H, t, J=7.7Hz), 2.22-2.05(2H, m), 1.70-1.30(10H, m), 0.97-0.82(14H, m), 0.10-0.00(15H, s)。

50

【0629】

ステップ4：N-[1-(4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル-1H-イミダゾール-2-イル}-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキシル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(KK4)

アジド(KK3)(1eq.)のTHF溶液にPPh₃(1.2eq)を添加して、混合物をRTで60時間攪拌して、次にH₂O(0.25体積)を添加し、反応物を45℃で24時間加温した。THFを減圧下で除去して、次に有機相をEtOAcで抽出し、塩水で洗浄して、減圧下で濃縮し、1-(4-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ヘキサ-1-アミンを得た、MS(ES)C₂₇H₅₅N₃O₄Si₂計算値：541、実測値：542(M+H)⁺。

10

【0630】

DMFを粗混合物に、次に(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(1.5eq.)、EDCI(1.5eq.)、HOBt(1.5eq)およびEt₃N(2.5eq)を添加して、混合物を24時間攪拌した。キシレンを反応物に添加して、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcに取り、sat. aq. NaHCO₃溶液および塩水で洗浄し、次に乾燥させて(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。混合物をシリカによるカラムクロマトグラフィーによって、60から75% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望のアミドを得た。

20

【0631】

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.88(1H, s), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 6.85(1H, d, J=1.5Hz), 6.80(2H, m), 5.60(1H, d, J=10.4Hz), 5.32(1H, d, J=10.4Hz), 5.24(1H, q, J=8.8Hz), 4.69(1H, d, J=12.8Hz), 4.65(1H, d, J=12.8Hz), 3.98(4H, app. s), 3.80(3H, s), 3.66-3.48(4H, s), 2.31(3H, s), 1.87-1.48(8H, m), 1.30-1.10(6H), 0.97-0.82(12H), 0.08-0.00(15H, m)。MS(ES)C₃₉H₆₆N₄O₆Si₂計算値：742、実測値：743(M+H)⁺。

30

【0632】

ステップ5：N-{6-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)-1-[5-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘキシル}-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド(KK5)

アミド(KK4)をTHFに溶解させて、1M TBAFのTHF溶液(2.5eq.)を添加した。混合物を65℃で一晩加熱して、次にH₂Oの添加によって反応停止させ、生成物をDCM中で抽出した。有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、所望の中間体を得た。MS(ES)C₂₇H₃₈N₄O₅計算値：498、実測値：499(M+H)⁺。

40

【0633】

ステップ6：5-(ヒドロキシメチル)-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(KK6)

アルコール(KK5)のTHF溶液を1M HCl溶液(4eq.)で処理して、RTで4時間攪拌した。混合物を1M NaOHで中和して、減圧下で濃縮した。混合物を分取RP-HPLCによって、H₂O(+0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して精製し(カラム：C18)、所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を得た。

【0634】

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ : 9.00–8.90 (1H, s), 8.15–8.00 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.28–7.18 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.15–7.05 (1H, s), 7.00–6.90 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 2.70–2.20 (7H, m), 1.90–1.20 (8H, m), 1.00–0.75 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値: 454、実測値: 455 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0635】

(実施例311)

4- { [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル} モルホリン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) (LL2)

ステップ1: N- [6- (2-エチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) -1- (5-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル) ヘキシル] -2- (5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセトアミド (LL1)

アルコール実施例310、KK5のDCM攪拌溶液に MnO_2 (10 eq.) を添加して、混合物をRTで一晩攪拌し、次にセライトで濾過した。溶媒を減圧下で除去して、所望のアルデヒドを得た。

【0636】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.85–9.70 (1H, s), 8.05–7.90 (1H, s), 7.65–7.55 (1H, s), 7.15–7.05 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.85–7.68 (2H, m), 4.85–4.75 (1H, m), 3.95–3.85 (4H, s), 3.85–3.75 (3H, s), 3.55–3.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90–1.20 (8H, m), 1.00–0.75 (7H, m)。MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: 496、実測値: 497 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0637】

ステップ2: 4- { [2- (1- { [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ} -7-オキソノニル) -1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル} モルホリン-4-イウムビス (トリフルオロアセテート) (LL2)

アルデヒド (LL1) を MeOH に取り、モルホリン (2 eq.) を、次に AcOH (2 eq.) および $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (1 eq.) を添加して、混合物をRTで4時間攪拌した。反応をsat. aq. NH_4Cl 溶液の添加によって停止させ、混合物を減圧下で濃縮した。sat. aq. NaHCO_3 溶液を添加して、生成物を EtOAc で抽出して、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。混合物を分取RP-HPLCによって、 H_2O (+0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。所望の画分を収集して、次に酸溶液でケタール保護が除去されるまで静置し、最後に溶液を凍結乾燥して、表題化合物を得た。

【0638】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 9.03 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.65–5.55 (1H, br. s), 5.10 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.10 (2H, s), 3.95–3.60 (1H, br. m), 2.95–2.60 (2H, m), 2.45–2.30 (7H, m), 2.05–1.90 (1H, m), 1.85–1.65 (1H, m), 1.55–1.15 (6H, m), 1.05 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$ 計算値: 523、実測値: 524 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0639】

(実施例 3 1 2)

2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-5-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパー-1-エン-1-イル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(MM1)

アルデヒド実施例 3 1 1、LL1のTHF攪拌溶液に、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (6 eq.) を数回に分けて添加し、生じた混合物をRTで一晩攪拌した。反応を0.1M

HCl溶液の添加によって停止させ、EtOAc中で抽出した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した(カラム:C18)。所望の画分を収集して、ケタル保護を除去するために酸溶液に静置し、次に凍結乾燥させて、表題化合物を得た。

【0640】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ : 9.00–8.90 (2H, m), 7.45–7.35 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.95 (1H, s), 6.70–6.55 (2H, m), 5.20 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.95–3.65 (6H, m), 3.55–3.40 (2H, m), 2.45–2.20 (7H, m), 1.95–1.80 (2H, m), 1.45–1.00 (6H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: 508、実測値: 509 (M+H)⁺。

【0641】

(実施例 3 1 3)

5-(2-カルボキシエチル-2-(1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(NN1)

不飽和エステル実施例 3 1 2、MM1を無水EtOAcに溶解させて、10% Pd/Cの存在下で H_2 雰囲気中にて1時間攪拌した。 H_2 雰囲気を除去して、 N_2 を導入した。反応混合物を濾過して、触媒をEtOAcで洗浄して、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した(カラム:C18)。所望の画分を収集して、凍結乾燥させて、表題化合物を得た。

【0642】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 10.65 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 6.65 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.98 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.70–3.40 (2H, m), 2.90–2.80 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.70–2.60 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.45–2.20 (7H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.40–1.10 (6H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)。MS (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: 496、実測値: 497 (M+H)⁺。

【0643】

(実施例 3 1 4)

5-アセチル-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(OO1)

Ar中の実施例 3 0 4、EE6のDMF攪拌溶液にトリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(2 eq.) およびPd(PPh_3)₄ (10 mol%) を添加した。温度を110℃まで上昇させて、加熱を48時間継続した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をシリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって20% EtOAc/石油エーテルを溶出液として使用して精製し、5-アセチル-(MS (ES) $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_7\text{Si}$

10

20

30

40

50

計算値：696、実測値：697 (M+H)⁺ および 5-(1-エトキシビニル)-イミダゾール (MS (ES) C₃₉H₆₀N₄O₇Si 計算値：725、実測値：726 (M+H)⁺) の混合物を得た。

【0644】

精製した混合物を THF に溶解させて、1M TBAF の THF 溶液 (2.5 eq.) を添加して、混合物を 65℃ で一晩加熱した。反応を H₂O の添加によって停止させ、生成物を DCM 中で抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮してアセチル-およびエノールエーテルの同様の混合物を得た：tert-ブチル 3-(2-{[(1S)-1-(5-アセチル-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]アミノ}-2-オキソエチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート、MS (ES) C₃₁H₄₂N₄O₇ 計算値：566、実測値：567 (M+H)⁺；tert-ブチル 3-[2-{[(1S)-1-[5-(1-エトキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ}-2-オキソエチル]-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシラート、MS (ES) C₃₃H₄₆N₄O₆ 計算値：594、実測値：595 (M+H)⁺。

【0645】

次に本物質を DCM/TFA 混合物 (1:1) の最小量に溶解させ、1時間攪拌した。反応を水の添加によって停止させ、溶媒を減圧下で除去した。生成物を分取 RP-HPLC によって H₂O (+0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製し (カラム：C18)、凍結乾燥させて表題化合物を得た。

【0646】

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.3Hz), 6.80-6.65 (2H, m), 6.35 (1H, br. s), 4.88 (1H, q, J=5.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.40-2.10 (10H, m), 1.90-1.10 (8H, m), 0.95 (3H, t, J=7.0Hz)。MS (ES) C₂₆H₃₄N₄O₄ 計算値：466、実測値：467 (M+H)⁺。

【0647】

(実施例 315)

5-シクロヘキシル-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (PP4)

ステップ1: tert-ブチル [(1S)-1-(4-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]カルバメート (PP1)

実施例 304、ステップ7に従い、シクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸および tert-ブチル [(1S)-1-(4-ブromo-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]カルバメートを使用して、鈴木カップリングを実施して、所望の化合物を得た。MS (ES) C₂₉H₅₁N₃O₄Si 計算値：533、実測値：534 (M+H)⁺。

【0648】

ステップ2: tert-ブチル [(1S)-1-(5-シクロヘキシル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソノニル]カルバメート (PP2)

シクロヘキセニルイミダゾール (PP1) を EtOAc に溶解させ、10% Pd/C の存在下で H₂ 雰囲気中にて1時間攪拌した。H₂ 雰囲気を除去して、N₂ を導入した。反応混合物を濾過して、触媒を EtOAc で洗浄して、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 RP-HPLC によって H₂O (+0.1% TFA) および MeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム：C18)。所望の画分を収集

10

20

30

40

50

して、凍結乾燥させて、所望の化合物を得た。MS (ES) $C_{29}H_{49}N_3O_4Si$ 計算値：535、実測値：536 (M+H)⁺

ステップ3：(9S)-9-アミノ-9-(5-シクロヘキシル-1H-イミダゾール-2-イル)ノナン-3-オン (PP3)

カルバメート (PP2) を DCM/TF A (1:1) の最小量に溶解させ、RT で1時間攪拌した。反応を水の添加によって停止させ、溶媒を減圧下で除去した。生成物を DCM と sat. aq. $NaHCO_3$ 溶液で分配した。有機相を分離して、塩水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、所望のアミンを得た。MS (ES) $C_{18}H_{31}N_3O$ 計算値：305、実測値：306 (M+H)⁺。

【0649】

10

ステップ4：5-シクロヘキシル-2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (PP4)

アミン (PP3) を DMF に取り、(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸 (1.3 eq.)、HOBt (1.3 eq.) および EDC·HCl (1.3 eq.) の DMF 溶液 (前に5分間予備混合) を、次に DIPEA (1.3 eq.) を添加した。混合物を RT で3時間攪拌して、次に分取 RP-HPLC によって H_2O (+0.1% TF A) および MeCN (+0.1% TF A) を溶出液として使用して精製した (カラム：C18)。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、表題化合物を得た。

【0650】

20

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ : 10.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.00 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 4.98 (1H, q, $J=5.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.50-3.10 (2H, m), 2.75-2.50 (1H, m), 2.50-2.30 (7H, m), 2.05-1.70 (6H, m), 1.50-1.10 (12H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.0$ Hz)。MS (ES) $C_{30}H_{42}N_4O_3$ 計算値：506、実測値：507 (M+H)⁺。

【0651】

(実施例316)

30

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソウンデシル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート (QQ4)

ステップ1：tert-ブチル (7S)-7-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプタノアート (QQ1)

実施例107、13 および Cs_2CO_3 (0.6 eq) の EtOH 溶液を RT にて30分間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。2-ブロモ-1-フェニルエタノン (1.2 eq.) を DMF 中の生じた塩に添加して、混合物を N_2 中にて RT で1.5時間攪拌した。DMF をトルエンと同時に蒸発させた。EtOAc を添加して、混合物を濾過し、残留物を EtOAc で洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。生じた油および NH_4OAc (20 eq.) のトルエン溶液を還流下で2時間加熱して、同時に過剰な NH_4OAc および H_2O はディーン・スターク・トラップを使用して除去した。混合物を RT まで冷却して、EtOAc で希釈し、水 ($\times 2$)、sat. aq. $NaHCO_3$ 溶液、水 ($\times 2$) および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって EtOAc/石油エーテル (9:1 から 3:2) で溶出させて精製し、表題化合物を薄褐色泡として得た。

40

【0652】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.75 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.31, (2H, t, $J=$

50

7. 5 Hz), 7. 18–7. 11 (1H, m), 7. 05 (1H, d, J=8. 1 Hz), 4. 63–4. 51 (1H, m), 2. 15 (2H, t, J=7. 2 Hz), 1. 87–1. 75 (1H, m), 1. 75–1. 64 (1H, m), 1. 52–1. 43 (2H, m), 1. 38 (18H, s), 1. 33–1. 18 (4H, m)。MS (ES) C₂₅H₃₇N₃O₄ 計算値: 443、実測値: 444 (MH+H)⁺。

【0653】

ステップ2: 2-[(1S)-1-アンモニオ-6-カルボキシヘキシル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムビス(トリフルオロアセテート)(QQ2)

イミダゾール(QQ1)(1eq.)を0℃のTFA/DCM(1:1)に溶解させて、冷浴を取り外し、混合物をRTで2時間攪拌した。次に溶媒を減圧下で除去して、粗生成物をさらに精製せずにそのまま使用した。MS (ES) C₁₆H₂₁N₃O₂ 計算値: 287、実測値: 288 (M+H)⁺。

【0654】

ステップ3: (7S)-N-メトキシ-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-N-メチル-7-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ヘプタンアミド(QQ3)

EDC·HCl(1. 2eq.)、HOBt(1. 2eq.)および(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(1. 2eq.)のDMF溶液をRTで1時間攪拌して、次にアミン(QQ2)(1eq.)およびDIPEA(2eq.)のDMF溶液に添加した。混合物を一晩攪拌して、次にさらにHATU(2eq.)を、続いて1時間後にCH₃ON(CH₃)H·HCl(2eq.)を添加した。さらに12時間攪拌した後、粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O(0. 1% TFA)およびMeCN(+0. 1% TFA)を溶出液として使用して精製した(カラム:C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。次に化合物をsat. aq. NaHCO₃溶液から抽出して、遊離塩基を得た。

【0655】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 10. 62(1H, s), 8. 62(1H, d, J=6. 3 Hz), 8. 03(1H, s), 7. 77(2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 52(2H, t, J=7. 6 Hz), 7. 48–7. 39(1H, m), 7. 10(1H, d, J=8. 6 Hz), 6. 96(1H, s), 6. 64–6. 56(2H, m), 5. 06–4. 96(1H, m), 3. 69(3H, s), 3. 62(3H, s), 3. 60–3. 45(2H, m), 3. 06(3H, s), 2. 35–2. 26(2H, m), 2. 36–2. 26(5H, m), 1. 50–1. 18(6H, m)。MS (ES) C₃₀H₃₇N₅O₄ 計算値: 531、実測値: 532 (M+H)⁺。

【0656】

ステップ4: 2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソウンデシル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(QQ4)

QQ3の-78℃のTHF溶液(2mL)にn-BuLi(5eq.)を添加した。1時間後、反応混合物をH₂Oによって慎重に反応停止させた。RTまで加温した後、水相をEtOAcで抽出して、合せた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O(+0. 1% TFA)およびMeCN(+0. 1% TFA)を溶出液として使用して単離して(C18カラム)、凍結乾燥後にイミダゾールを白色固体として得た。

【0657】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 10. 23(1H, d, J=6. 9 Hz), 8. 25(1H, s), 7. 52–7. 32(6H, m), 7. 13(1H, d, J=8. 5 Hz), 6. 87(1H, m), 6. 73(1H, d, J=8. 5 Hz), 5. 88(1H, m), 5. 44(1H, m), 3. 73(2H, s), 3. 62(3H, s), 2. 35(6H, m), 2. 27(3H, s), 1. 98(2H, m), 1. 60

10

20

30

40

50

−0.94 (8H, m), 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz)。MS (ES) C₃₂H₄₀N₄O₃ 計算値: 529、実測値: 530 (M+H)⁺。

【0658】

(実施例317)

2-((1S)-7-シクロプロピル-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(RR1)

本物質は実施例316で説明されたように、QQ3およびシクロプロピルマグネシウムブロミドを使用して得た。

【0659】

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.31 (1H, s), 7.52-7.31 (5H, m), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.6 Hz, J=1.5 Hz), 5.88 (1H, m), 5.43 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.62 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.05-1.86 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.24 (3H, m), 0.98 (3H, m), 0.86 (2H, m)。MS (ES) C₃₁H₃₆N₄O₃ 計算値: 513、実測値: 514 (M+H)⁺。

【0660】

(実施例318)

20

2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-9-メチル-7-オキソデシル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(SS1)

本物質は実施例316で説明されたように、QQ3およびイソブチルマグネシウムブロミドを使用して得た。

【0661】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 7.53-7.32 (5H, m), 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.6 Hz, J=2.0 Hz), 5.75 (1H, br s), 5.46 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.62 (3H, s), 2.37-1.69 (10H, m), 1.46 (2H, m), 1.33-1.00 (5H, m), 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz)。MS (ES) C₃₂H₄₀N₄O₃ 計算値: 529、実測値: 530 (M+H)⁺。

30

【0662】

(実施例319)

2-((1S)-8-ヒドロキシ-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(TT1)

クロロヨードメタン(5.3 eq.)の−78℃のTHF溶液にMeLiのEt₂O溶液(5.3 eq.)をゆっくり添加し、5分間後にカニューレを介して溶液を実施例316 QQの3(1 eq.)の−78℃のTHF溶液に移した。反応物を−78℃で2時間攪拌して、次に水を慎重に添加して反応停止させた。RTまで加温した後、水相をEtOAcで抽出した。合せた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。

40

【0663】

粗生成物をDMF(3 mL)に溶解させ、酢酸カリウム(1 eq.)によって60℃にて2時間処理した。反応混合物をEtOAcで希釈して、塩水(2×)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗アセテートをMeOH(3 mL)に溶解させ、炭酸ナトリウム(1 eq.)によってRTで30分間処理した。水を添加して、水相をEtOAcで抽出した。合せた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下

50

で濃縮した。所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離して (C18カラム)、イミダゾールを無色油として得た。

【0664】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 10.60 (1H, s), 8.56 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=7.5Hz), 7.53-7.37 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz), 4.99 (1H, m), 4.00 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.51 (2H, m), 2.29 (5H, m), 1.88 (2H, m), 1.45-1.12 (8H, m)。MS (ES) C₂₉H₃₄N₄O₄ 計算値: 502、実測値: 503 (M+H)⁺。

10

【0665】

(実施例320)

2-((1S)-7-(2-フリル)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(UU1)

フラン(10eq.)の-78℃のTHF溶液にn-BuLiのヘキサン溶液(10eq.)をゆっくり添加した。次に溶液を0℃まで加温して、0℃で1.5時間攪拌した。-78℃まで冷却した後、カニユレを介してこれを(7S)-N-メトキシ-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタンアミド(1eq.)(実施例316、QQ3と同様の方式で調製)の-78℃のTHF溶液に移した。反応混合物をRTまで一晩加温して、次に水で慎重に反応停止させた。水相をEtOAcで抽出した。合せた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。所望の物質を分取RP-HPLCによってH₂O (+0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して単離して (C18カラム)、イミダゾールO1を白色固体として得た。

20

【0666】

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ: 10.61 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.8Hz), 8.33 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99-7.86 (4H, m), 7.58 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=0.7Hz, J=3.6Hz), 7.08 (1H, d, J=8.8Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=1.6Hz, J=3.6Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.6Hz), 5.04 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.53 (2H, dt, J=14.7Hz, J=14Hz), 2.74 (2H, t, J=7.3Hz), 2.30 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.58-1.17 (6H, m)。MS (ES) C₃₆H₃₆N₄O₄ 計算値: 589、実測値: 590 (M+H)⁺。

30

【0667】

(実施例321)

2-[(1S)-1-{[(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-8-(メチルスルフィニル)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(VV1)

DMSO(15eq.)の-78℃のTHF溶液にn-BuLiのヘキサン溶液(15eq.)をゆっくり添加し、30分後、カニユレを介して溶液を(7S)-N-メトキシ-7-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタンアミド(1eq.)(実施例316、QQ3と同様の方式で調製)の-78℃のTHF溶液に移した。反応混合物をRTまで一晩加温して、次に水を慎重に加えて反応停止

40

50

させた。水相をE t O A cで抽出し、乾燥させ(M g S O₄)、溶媒を減圧下で除去した。所望の物質を分取R P-H P L CによってH₂ O (+0.1% T F A) およびM e C N (+0.1% T F A) を溶出液として使用して単離して(C 1 8 カラム) 凍結乾燥させ、イミダゾールを無色油として得た。

【0668】

¹H NMR (300MHz, C D C l₃) δ: 10.10 (1H, b r s), 8.25 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.88-7.73 (3H, m), 7.58-7.46 (2H, m), 7.43-7.34 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6Hz), 6.91 (1H, d, J=1.7Hz), 6.74 (1H, d d, J=1.7Hz, J=8.6Hz), 6.11 (1H, d, J=15Hz), 5.48 (1H, m), 3.77 (4H, s), 3.62 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.47 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.15-1.92 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.37-1.04 (4H, m)。MS (E S) C₃₄H₃₉N₄O₄S 計算値: 599、実測値: 600 (M+H)⁺。

10

【0669】

(実施例322)

2-[(1S)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ}-8-(メチルスルホニル)-7-オキソオクチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(WW1)

本物質はジメチルスルホンを使用して、実施例321で説明されたように得られた。

20

【0670】

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ: 10.83 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=6.4Hz), 8.54 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.21-8.06 (4H, m), 7.80 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.0Hz), 6.80 (1H, d d, J=2.0Hz, J=8.6Hz), 5.26 (1H, m), 4.64 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.26 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.0Hz), 2.52 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.70-1.36 (6H, m)。MS (E S) C₃₄H₃₈N₄O₅S 計算値: 615、実測値: 616 (M+H)⁺。

30

【0671】

(実施例323)

2-((1S)-8-(アミノスルホニル)-1-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ}-7-オキソオクチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート(XX1)

t e r t -ブチル(メチルスルホニル)カルバメート(15eq.)の-78℃のT H F 溶液にn-B u L i のヘキサン溶液(30eq.)をゆっくり添加し、30分後、カニユレを介して溶液を(7S)-N-メトキシ-7-{ [(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ}-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタンアミド(1eq.) (実施例316、Q Q 3と同様の方式で調製)の-78℃のT H F 溶液に移した。反応混合物をR T まで一晩加温して、次に水で慎重に反応停止させた。水相をE t O A cで抽出して、乾燥させ(M g S O₄)、溶媒を減圧下で除去した。

40

【0672】

粗生成物をD C M / T F A (3:1)に再溶解させて、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、所望の物質を分取R P-H P L CによってH₂ O (+0.1% T F A) およびM e C N (+0.1% T F A) を溶出液として使用して単離して(C 1 8 カラム)、イミダゾールを白色固体として得た。

【0673】

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ: 10.61 (1H, s), 8.60 (1

50

H, m), 8.32 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.99–7.84 (4H, m), 7.58 (2H, m), 7.09 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, $J=8.6$ Hz), 5.03 (1H, m), 4.15 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.59 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.48–1.15 (8H, m)。MS (ES) $C_{33}H_{37}N_5O_5S$ 計算値: 616、実測値: 617 (M+H)⁺。

【0674】

(実施例324)

1-メチル-4-({ [(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)-7-ピリジン-2-イルヘプチル] アミノ } カルボニル) ピペリジニウムビス(トリフルオロアセテート) (YY8)

ステップ1: tert-ブチル(7S)-7-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-7-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) ヘプタノアート (YY1)

[(2S)-8-tert-ブトキシ-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-8-オキソオクタン酸の EtOH 溶液 (0.5M) を Cs_2CO_3 (0.5eq.) で処理した。反応混合物を RT で 50 分間攪拌して、次に溶媒を減圧下で蒸発させ、次に生じた塩を DMF に溶解させて、2-ブロモ-1-フェニルエタノン (1.0eq.) で処理した。反応混合物を RT で 1 時間攪拌して、次に DMF をトルエンと同時に蒸発させた。残留物を EtOAc および濾液に懸濁させた。濾液を減圧下で濃縮して油を得て、トルエンに溶解させた。生じた溶液 (0.14M) を NH_4OAc (20eq.) で処理して、還流下でディーン・スターク・トラップを用いて 2 時間加熱した。反応混合物を RT まで冷却して、EtOAc および sat. aq. $NaHCO_3$ 溶液で希釈した。有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して、油を得て、これをシリカゲルによるクロマトグラフィーによって 20% EtOAc / 石油エーテル / EtOAc で溶出させて、精製し、表題化合物を固体として得た。

【0675】

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 11.77 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.33 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.12–7.02 (1H, m), 4.70–4.50 (1H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 1.93–1.63 (2H, m), 1.57–1.15 (24H, m); MS (ES) $C_{25}H_{37}N_3O_4$ 計算値: 443、実測値: 444 (M+H)⁺。

【0676】

ステップ2: (7S)-{ 1-[(ベンジルオキシ) メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル }-7-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘプタン酸 (YY2)

イミダゾール (YY1) の MeCN 溶液を [(クロロメトキシ) メチル] ベンゼン (1.2eq.) で処理して、還流下で 3 時間攪拌した。反応混合物を RT まで冷却して、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を H_2O で希釈して、EtOAc で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(7S)-7-{ 1-[(ベンジルオキシ) メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル }-7-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘプタノアートおよび tert-ブチル(7S)-7-アミノ-7-{ 1-[(ベンジルオキシ) メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル } ヘプタノアートの混合物を含有する油残留物を得て、これをさらに精製せずに使用した。MS (ES) $C_{33}H_{45}SN_3O_5$ 計算値: 563、実測値: 564 (M+H)⁺。

【0677】

DCM / TFA (4:1) 中の上の混合物を 0℃ で攪拌して、次に冷浴を取り外し、反

10

20

30

40

50

応混合物をRTで1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をトルエンと同時蒸発させて、所望の化合物を得て、さらに一切精製せずに使用した。MS (ES) $C_{24}H_{29}N_3O_3$ 計算値: 407、実測値: 408 (M+H)⁺。

上の中間体の $H_2O/MeCN$ 溶液を0℃まで冷却して、 $NaHCO_3$ (3.0 eq.) および Boc_2O (1.5 eq.) で処理した。反応混合物をRTで2時間攪拌した。 CH_3CN を減圧下で除去して、水相をEtOAcで抽出した。pHを1N HClでpH 4から5に調整して、再度抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して、琥珀色油を得て、これをシリカゲルによるクロマトグラフィーによって50から60% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、表題化合物 (92%) を薄琥珀色油として得た。

10

【0678】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8.11 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.50 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.41–7.28 (7H, m), 5.81 (1H, d, J=10.2 Hz), 5.64 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.96–4.86 (1H, m), 4.69–4.59 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.97–1.85 (2H, m), 1.55–1.43 (15H, m); MS (ES) $C_{29}H_{37}N_3O_5$ 計算値: 507、実測値: 508 (M+H)⁺。

【0679】

ステップ3: tert-ブチル ((1S)-1-{1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル-7-ヒドロキシヘプチル)カルバメート (YY3)

20

上の酸 (YY2) のTHF溶液を4-メチルモルホリン (2.0 eq.) で処理して、0℃まで冷却した。生じた溶液をイソブチルクロリドカーボネート (2.0 eq.) を滴加して処理し、次に0℃にて15分間攪拌して、その間に白色沈殿が形成した。沈殿物を濾過して、濾液を0℃にて H_2O (0.6 M) 中の $NaBH_4$ (2.5 eq.) を滴加して処理した。反応混合物を同じ温度で15分間攪拌して、次にRTまで加温して、THFを減圧下で除去した。残留物を H_2O で希釈して、EtOAcで抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色油を得た。30% EtOAc/石油エーテルで溶出させる、シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製で、表題化合物を薄黄色固体として得た。

30

【0680】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8.26 (1H, s), 7.83–7.76 (3H, m), 7.57–7.50 (2H, m), 7.49–7.43 (1H, m), 7.38–7.26 (5H, m), 5.86 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.74 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.04–4.94 (1H, m), 4.68 (2H, s), 3.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.05–1.81 (2H, m), 1.47–1.17 (15H, m)。

【0681】

ステップ4: tert-ブチル (1S)-1-{1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル}-7-オキソヘプチル)カルバメート (YY4)

40

アルコール (YY3) のDCM溶液をピリジン (4.2 eq.) およびデス・マーチン・ペルヨージナン (2.0 eq.) で処理した。反応混合物を3時間攪拌して、次に反応混合物をsat. aq. Na_2CO_3 溶液で希釈して、DCMで抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を無色油として得た。

【0682】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9.71 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.43–7.23 (8H, m), 7.20 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.38–5.24 (1H, bs)

50

, 5.28 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.00–4.89 (1H, m), 4.54 (2H, s), 2.36 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.08–1.89 (2H, m), 1.63–1.53 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.41–1.30 (4H, m); MS (ES) $C_{29}H_{37}N_3O_4$ 計算値: 491、実測値: 492 ($M+H$)⁺。

【0683】

ステップ5: tert-ブチル((1S)-1-{1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル}-7-ヒドロキシ-7-ピリジン-2-イルヘプチル)カルバメート(YY5)

2-ブロモピリジン(2.05 eq.)のTHF溶液を-78℃まで冷却して、n-BuLiの1.6Mヘキサン溶液(2.1 eq.)で処理した。生じたオレンジ色溶液を-78℃で30分間攪拌して、次にこれをアルデヒド(YY4)のTHF溶液で処理した。生じた薄黄色溶液を一晩でRTに達成させて、次に0℃まで冷却して、sat. aq. NH_4Cl 溶液で反応停止させ、EtOAcで抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生じた黄色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって30から50% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、表題化合物を薄黄色油として得た。

【0684】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 8.46 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.82–7.69 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.41–7.26 (8H, m), 7.25–7.16 (2H, m), 5.66 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.25 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 4.80–4.68 (1H, m), 4.60–4.46 (2H, m), 3.36–2.28 (2H, m), 1.92–1.77 (2H, m), 1.76–1.64 (1H, m), 1.63–1.49 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.36–1.22 (4H, m); MS (ES) $C_{34}H_{42}N_4O_4$ 計算値: 570、実測値: 571 ($M+H$)⁺。

【0685】

ステップ6: tert-ブチル((1S)-1-{1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル}-7-オキソ-7-ピリジン-2-イルヘプチル)カルバメート(YY6)

アルコール(YY5)のDCM溶液をピリジン(4.2 eq.)およびデス・マーチン・ペルヨージナン(2.0 eq.)で処理した。反応混合物を3時間攪拌して、次に粗物質をsat. aq. Na_2CO_3 溶液で希釈して、DCMで抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で濃縮して褐色油を得て、これをシリカゲルによるクロマトグラフィーによって、20から30% EtOAc/石油エーテルで溶出させて精製し、所望の物質を薄黄色油として得た。

【0686】

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ 8.67 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.99–7.89 (2H, m), 7.83 (1H, td, $J=1.3$ Hz, $J=7.7$ Hz), 7.53–7.30 (10H, m), 7.17 (1H, s), 5.96–5.84 (1H, m), 5.49–5.36 (1H, m), 5.13–5.01 (1H, m), 4.74–4.59 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.54–2.36 (1H, m), 2.23–2.09 (1H, m), 1.79–1.63 (2H, m), 1.50–1.22 (4H, m), 1.42 (9H, s); MS (ES) $C_{34}H_{40}N_4O_4$ 計算値: 568、実測値: 569 ($M+H$)⁺。

【0687】

ステップ7: N-((1S)-1-{1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル}-7-オキソ-7-ピリジン-2-イルヘプチル)

－1－メチルピペリジン－4－カルボキサミド（YY7）

ケトン（YY6）を0℃で混合物TFA／DCM（1：4）によって処理して、次に冷浴を取り外し、反応混合物をRTで1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をトルエンと同時に蒸発させて、粗物質を得て、さらに一切精製せずに使用した。MS（ES） $C_{29}H_{32}N_4O_2$ 計算値：468、実測値：469（M+H）⁺。

【0688】

1－メチルピペリジン－4－カルボン酸のDMF溶液を0℃でEDCヒドロクロライド（1.2eq.）、HOBt（1.2eq.）およびEt₃N（4.2eq.）によって処理して、混合物を0℃で30分間攪拌して、次に上の中間体のDMF溶液を添加し、反応混合物をRTにて一晩攪拌した。反応混合物を2N NaOHで希釈して、EtOAcで抽出した。収集した有機相を塩水で洗浄して、乾燥させ、減圧下で蒸発させて、表題化合物を薄黄色固体として得て、これを次のステップでさらに精製せずに使用した。

【0689】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，300K）δ 8.71（1H，d，J=4.4Hz），8.28（1H，d，J=8.3Hz），8.01（1H，dt，J=1.5Hz，J=7.7Hz），7.95（1H，d，J=7.7Hz），7.81－7.72（3H，m），7.69－7.62（1H，m），7.41－7.24（7H，m），7.21（1H，t，J=7.3Hz），5.65（1H，d，J=10.7Hz），5.39（1H，d，J=10.7Hz），5.12－5.01（1H，m），4.56（1H，d，J=11.6Hz），4.51（1H，d，J=11.6Hz），3.12（2H，t，J=7.3Hz），3.04－2.95（2H，m），2.76－2.63（2H，m），2.22－2.16（1H，m），2.14－2.04（4H，m），2.00－1.83（2H，m），1.82－1.67（2H，m），1.67－1.42（4H，m），1.41－1.19（4H，m）；MS（ES） $C_{36}H_{43}N_5O_3$ 計算値：593、実測値：594（M+H）⁺。

ステップ8：1－メチル－4－（{〔（1S）－7－オキソ－1－（4－フェニル－1H－イミダゾール－3－イウム－2－イル）－7－ピリジン－2－イルヘプチル〕アミノ}カルボニル）ピペリジニウムビス（トリフルオロアセテート）（YY8）

アミド（YY7）の0℃のトルエン溶液をBBR₃（3.0eq.）で処理した。反応混合物をRTで一晩攪拌して、次にこれを水で希釈し、減圧下で濃縮した。残留物をRP－HPLC（Waters X－TERRA MS C18、5ミクロン、19×150mm）によってH₂O（+0.1% TFA）およびMeCN（+0.1% TFA）を溶出液として使用して精製し、表題化合物を油として得た。

【0690】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆，300K）δ 8.80－8.62（2H，m），8.08－7.91（3H，m），7.79（2H，d，J=7.5Hz），7.72－7.64（1H，m），7.59－7.35（3H，m），5.07－4.95（1H，m），3.53－3.38（2H，m），3.23－3.12（2H，m），3.03－2.87（2H，m），2.79（3H，s），2.53－2.42（1H，m），2.09－1.83（4H，m），1.81－1.58（4H，m），1.48－1.21（4H，m）；MS（ES） $C_{28}H_{35}N_2O_2$ 計算値：473、実測値：474（M+H）⁺。

【0691】

（実施例325）

2－（（1S）－7－アミノ－1－{〔（5－メトキシ－2－メチル－1H－インドール－3－イル）アセチル〕アミノ}－7－オキソヘプチル）－5－（2－ナフチル）－1H－イミダゾール－3－イウムトリフルオロアセテート（ZZ7）

ステップ1：8－tert－ブチル1－メチル（2S）－2－{〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕アミノ}オクタンジオアート（ZZ1）

実施例107、I1（1eq.）をTHFに溶解させ、0℃で冷却した；1M HCl

10

20

30

40

50

を添加して (4 eq.)、混合物を 20 分間攪拌した。1 M NaOH (4 eq.) を添加して、水相を EtOAc で抽出して、収集した有機相を塩水で処理して、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。得られた薄黄色油を DCM に溶解させて、Et₃N を添加した (1.5 eq.)。この混合物に N- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (1.3 eq.) の DCM 溶液を添加して、RT で 1 時間攪拌して、溶媒を減圧下で除去した。黄色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって 5 から 50 % EtOAc / 石油エーテルで溶出させて精製し、表題化合物を無色油として得た。

【0692】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.28 (5 H, m), 5.24 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 5.11 (2 H, s), 4.41–4.32 (1 H, m), 3.74 (3 H, s), 2.19 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 1.89–1.77 (1 H, m), 1.70–1.50 (3 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.38–1.24 (4 H, m)。MS (ES) C₂₁H₃₁NO₆ 計算値: 393、実測値: 394 (M+H)⁺。

【0693】

ステップ 2: (2S)–2–{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ}–8–tert–ブトキシ–8–オキソオクタン酸 (ZZ2)

上のエステル (ZZ1) (1 eq.) を THF / H₂O (4:1) に溶解させ、LiOH–H₂O (1.1 eq.) を添加し、混合物を 1.5 時間攪拌した。pH 4 から 5 まで 1 M HCl を添加して、THF を減圧下で除去した。水相を EtOAc で抽出した (3 ×) ; 収集した有機相を塩水で洗浄して、次に乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を無色油として得て、静置すると固化した。MS (ES) C₂₀H₂₉NO₆ 計算値: 379、実測値: 380 (M+H)⁺。

【0694】

ステップ 3: tert–ブチル (7S)–7–{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ–7–[5–(2–ナフチル)–1H–イミダゾール–2–イル] ヘプタノアート (ZZ3)

EtOH 中の酸 (ZZ2) (1 eq.) および Cs₂CO₃ (0.5 eq.) の混合物を RT にて 30 分間攪拌して、次に減圧下で濃縮した。2–2–ブロモ–1–(2–ナフチル) エタノン (1 eq.) を DMF 中の生じた塩に添加して、混合物を N₂ 中で RT にて 1.5 時間攪拌した。DMF をトルエンと同時に蒸発させた。EtOAc を添加して、混合物を濾過し、残留物を EtOAc で洗浄した。合せた濾液を減圧下で濃縮した。生じた油および NH₄OAc (20 eq.) のトルエン溶液を還流下で 2 時間加熱して、その間にディーン・スターク・トラップを使用して過剰な NH₄OAc および H₂O を除去した。混合物を RT まで冷却して、EtOAc で希釈し、水 (×2)、sat. aq. NaHCO₃ 溶液、水 (×2) および塩水で洗浄した。溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、生じた褐色油をシリカゲルによるクロマトグラフィーによって EtOAc / 石油エーテルで溶出させて精製し、表題化合物を薄褐色泡として得た。

【0695】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95–7.70 (5 H, m), 7.56–7.41 (3 H, m), 7.39–7.30 (5 H, m), 5.59 (1 H, bs), 5.19–5.10 (2 H, m), 4.83–4.72 (1 H, m), 2.22 (2 H, t, J = 7.4 Hz), 2.09–1.97 (1 H, m), 1.82–1.55 (5 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.49–1.38 (2 H, m)。MS (ES) C₃₂H₃₇N₃O₄ 計算値: 528、実測値: 529 (M+H)⁺。

【0696】

ステップ 4: (7S)–7–{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ}–7–[5–(2–ナフチル)–1H–イミダゾール–2–イル] ヘプタン酸 (ZZ4)

イミダゾール (ZZ3) (1 eq.) を 0 °C で TFA / DCM (1:1) に溶解させ、冷浴を取り外し、混合物を RT で 60 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を

10

20

30

40

50

シリカゲルによるクロマトグラフィーによってEtOAc/AcOH(99:1)で溶出させて精製して、表題化合物を薄褐色泡として得た。

【0697】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 11.99 (1H, bs), 8.34 (1H, s), 8.10–7.98 (3H, m), 7.98–7.76 (3H, m), 7.63–7.50 (2H, m), 7.43–7.28 (4H, m), 5.16–4.98 (2H, m), 4.90–4.80 (1H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.00–1.83 (2H, m), 1.56–1.44 (2H, m), 1.42–1.24 (4H, m)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: 471、実測値: 472 (M+H)⁺。

10

【0698】

ステップ5: ベンジル{(1S)-7-アミノ-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソヘプチル}カルバメート(ZZ5)

酸(ZZ4)(1eq.)をエースチューブ内でDMFに溶解させ、HATU(2eq.)およびDIPEA(2eq.)を添加して、混合物をRTで1時間攪拌した。 NH_3 のジオキサン溶液(0.5N, 5eq.)を添加して、RTでの3時間の攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を次の反応でそのまま使用した。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ 計算値: 470、実測値: 471 (M+H)⁺。

【0699】

ステップ6: (7S)-7-アミノ-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタンアミド(ZZ6)

20

アミド(ZZ5)(1eq.)のMeOH溶液を N_2 中で0℃にて冷却し、次にPd/C(10重量%)を添加した。2回の真空- H_2 サイクルの後、混合物を H_2 雰囲気中で2.5時間攪拌した。触媒を濾過して、MeOHで洗浄し、次に溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を次の反応でそのまま使用した。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 計算値: 336、実測値: 337 (M+H)⁺。

【0700】

ステップ7: 2-((1S)-7-アミノ-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ-7-オキソヘプチル}-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート(ZZ7)

30

EDC·HCl(1.2eq.)、HOBt(1.2eq.)および(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸(1.2eq.)のDCM溶液をRTにて1時間攪拌し、次にこれをアミン(ZZ6)のDMF溶液に添加した。混合物をRTで一晩攪拌して、次に粗生成物を分取RP-HPLCによって H_2O (0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して直接精製した(カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

【0701】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 10.62 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01–7.93 (2H, m), 7.90 (1H, dd, $J_1=8.6$, $J_2=1.8$ Hz), 7.66–7.55 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J_1=8.6$, $J_2=2.3$ Hz), 5.10–5.00 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.64–3.48 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.00 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.05–1.87 (2H, m), 1.52–1.32 (3H, m), 1.32–1.20 (3H, m)。MS (ES) $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ 計算値: 537、実測値: 538 (M+H)⁺。

40

【0702】

(実施例326)

50

2-((1S)-6-カルボキシ-1-{[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ}ヘキシル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート(AAA1)

実施例107、15(1eq.)、DIPEA(2eq.)およびジメチル塩化スルファモイル(2eq.)のDMF溶液をRTにて一晩攪拌した。粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O(0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して精製し(カラム:C18)、所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

【0703】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.04(1H, bs), 8.33(1H, s), 8.12(1H, bs), 8.09-8.00(2H, m), 7.99-7.87(3H, m), 7.63-7.52(2H, m), 4.62-4.51(1H, m), 2.63(6H, s), 2.19(2H, t, J=7.2Hz), 2.02-1.84(2H, m), 1.55-1.44(2H, m), 1.44-1.35(1H, m), 1.35-1.16(3H, m)。MS(ES) C₂₂H₂₈N₄O₄S計算値: 444、実測値: 445(M+H)⁺。

10

【0704】

(実施例327)

2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-{[(1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート(BBB1)

20

ステップ1: ベンジル{(1S)-7-(メチルアミノ)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソヘプチル)カルバメート(BBB1)

実施例325、ZZ4(1eq.)をDMFに溶解させ、HATU(2eq.)およびDIPEA(2eq.)を添加して、混合物をRTで1時間攪拌する。MeNH₂のTHF溶液(2N、5eq.)を添加して、RTでの3時間の攪拌の後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を次の反応でそのまま使用した。MS(ES) C₂₉H₃₂N₄O₃計算値: 484、実測値: 485(M+H)⁺。

【0705】

ステップ2: (7S)-7-アミノ-N-メチル-7-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘプタンアミド(BBB2)

30

アミド(BBB1)(1eq.)のMeOH溶液をN₂中で0℃にて冷却して、次にPd/C(10重量%)を添加した。2回の真空-H₂サイクルの後、混合物をH₂雰囲気中で2.5時間攪拌した。触媒を濾過して、MeOHで洗浄し、次に溶媒減圧下で除去した。粗生成物を次の反応でそのまま使用した。MS(ES) C₂₁H₂₆N₄O計算値: 350、実測値: 351(M+H)⁺。

【0706】

ステップ3: 2-((1S)-7-(メチルアミノ)-7-オキソ-1-{[(1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}ヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート(BBB3)

40

1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-カルボン酸(1.1eq.)をDCMに懸濁させ、DIPEA(1.1eq.)およびHATU(1.1eq.)を添加して、混合物をRTで1時間攪拌した。上のアミン(BBB2)のDMF溶液(0.1M溶液)を添加して、一晩攪拌した。粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O(0.1% TFA)およびMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して直接精製した(カラム:C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

【0707】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72-8.64(1H, m), 8.36(1H, s), 8.20-8.14(1H, m), 8.11-8.01(2H, m), 8.01-7.88(3H, m), 7.80-7.65(2H, m), 7.64

50

−7.56 (2H, m), 7.19−7.08 (1H, m), 6.80−6.71 (1H, m), 5.08−4.98 (1H, m), 4.28−4.20 (2H, m), 4.14−4.02 (2H, m), 3.23−2.98 (2H, m), 2.54 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 2.04 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 1.99−1.88 (2H, m), 1.82−1.60 (2H, m), 1.57−1.44 (3H, m), 1.42−1.21 (4H, m)。MS (ES) $C_{32}H_{38}N_6O_2$ 計算値: 538、実測値: 538 (M+H)⁺。

【0708】

(実施例328)

2-[(1S)-1-{ [(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}-7-(メチルアミノ)-7-オキソヘプチル]-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート (CCCC1)

10

実施例327、BB2からのアミン (1eq.) をDCMに溶解させて、次にDIEA (1eq.) およびベンジルイソシアナートを添加した。RTで1時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を分取RP-HPLCによってH₂O (0.1% TFA) およびMeCN (+0.1% TFA) を溶出液として使用して精製した (カラム: C18)。所望の画分を凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

【0709】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.36 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.02−7.93 (2H, m), 7.91 (1H, dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 7.71−7.55 (3H, m), 7.35−7.19 (5H, m), 6.75−6.67 (2H, m), 4.97−4.87 (1H, m), 4.30−4.15 (2H, m), 2.53 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.04 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 1.97−1.83 (2H, m), 1.55−1.44 (2H, m), 1.42−1.22 (4H, m)。MS (ES) $C_{29}H_{33}N_5O_2$ 計算値: 483、実測値: 484 (M+H)⁺。

20

【0710】

(実施例329)

5-(2-メトキシキノリン-3-イル)-2-((1S)-1-{ [(1-メチルアゼチジニウム-3-イル)カルボニル]アミノ}-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-L-タートレート (DDDL)

30

実施例305をEtOAcとNaHCO₃飽和水溶液とで分配した。水相をEtOAcでさらに抽出して、合せた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残りの無色油をH₂OおよびMeCNの混合物に溶解させて、L-酒石酸 (1eq.) を添加した。混合物を凍結乾燥させて、白色粉末を得た。

【0711】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.16 (1H, br. s), 8.71 (1H, br. s), 8.52 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.66−7.54 (2H, m), 7.42 (1H, m), 5.05−4.91 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.04 (2H, s), 3.99−3.85 (2H, m), 3.81−3.65 (2H, m), 3.54−3.37 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.44−2.32 (4H, m), 2.04−1.66 (2H, m), 1.54−1.38 (2H, m), 1.36−1.16 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。MS (ES) $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 計算値: 477、実測値: 478 (M+H)⁺。

40

【0712】

【表 7】

実施例	名称	[M+H] ⁺ 観測	M 予測	実施 例番 号か らの 手順
330	2-((1S)-1-[[(1-メチル-1H-インド- ル-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソオクチ ル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム トリフルオロアセテート	443	442	1
331	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-1H-イン ド-ル-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソ オクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3- イウムトリフルオロアセテート	459	458	1
332	2-((1S)-1-[[(6-フルオロ-1H-イン ド-ル-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオク チル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウ ムトリフルオロアセテート	461	460	1
333	2-((1S)-1-[[(2-メチル-1H-インド- ル-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオクチ ル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム トリフルオロアセテート	457	456	1
334	2-[(1S)-1-[(1H-インド-ル-3-イルア セチル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニ ル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセ テート	443	442	1
335	2-[(1S)-1-[(1H-インド-ル-3-イルカ ルボニル]アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニ ル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセ テート	429	428	1
336	2-((1S)-1-[[(5-プロモ-1H-イン ド-ル-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオク チル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウ ムトリフルオロアセテート	521 523	520 522	1
337	2-((1S)-1-[[(7-メトキシ-6, 7-ジヒ ドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イ ミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	460	461	1
338	2-[(1S)-1-[(1-ナフチルアセチル)アミ ノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミ ダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	454	453	1

10

20

30

40

339	2-((1S)-1-[[(5-フルオロ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	461	460	1
340	2-((1S)-1-[[(5-クロロ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	477	477	1
341	2-((1S)-1-[[(1H-イント [°] -ル-2-イルカルボ [°] ニル) アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	429	428	1
342	2-((1S)-1-[[(5-フルオロ-1H-イント [°] -ル-2-イル) カルボ [°] ニル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	448	446	1
343	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	473	472	1
344	2-((1S)-1-[[(5-ヒト [°] ロキシ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	459	458	1
345	2-((1S)-1-[[(6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジ [°] ヒト [°] ロ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
346	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジ [°] ヒト [°] ロ-1H-イント [°] -ル-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
347	6-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウム-2-イル) オクチル] アミノ] エチル) [1, 2, 4] トリアゾ [°] ロ[1, 5-a] ヒ [°] リミジン-3-イウムヒ [°] ス (トリフルオロアセテート)	446	445	1
348	3-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダ [°] ゾ [°] -ル-3-イウム-2-イル) オクチル] アミノ) カルボ [°] ニル)-3,4-ジ [°] ヒト [°] ロスヒ [°] ロ[イソクロメン-1,4'-ヒ [°] ペ [°] リジン-2-イウム] ヒ [°] ス (トリフルオロアセテート)	515	514	1

10

20

30

40

349	4-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)オウチル]アミノ]カルボニル)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ヒペリジニウム]ヒス(トリフルオロアセテート)	515	514	1
350	5-クロロ-2-(2-オキソ-2-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)オウチル]アミノ]エチル)-1H-3,1-ヘンズイミダゾール-3-イル)ヒス(トリフルオロアセテート)	478	477	1
351	2-((1S)-7-オキソ-1-([[(2-オキソキノリン-1(2H)-イル)アセチル]アミノ]オウチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	472	471	1
352	2-((1S)-7-オキソ-1-([[(2-オキソ-1,3-ヘンズオキサゾール-3(2H)-イル)アセチル]アミノ]オウチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	461	460	1
353	2-([[(1S)-1-[(2H-インダゾール-2-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオウチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	444	443	1
354	3-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)オウチル]アミノ]カルボニル)-2,3-ジヒドロスピロ[インテン-1,4'-ヒペリジニウム]ヒス(トリフルオロアセテート)	499	498	1
355	2-((1S)-7-オキソ-1-([[(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルボニル]アミノ]オウチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	459	458	1
356	2-((1S)-1-([[(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオウチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	468	467	1
357	2-([[(1S)-1-[(2-ナフチル)アセチル]アミノ]-7-オキソオウチル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	454	453	1
358	2-((1S)-1-([[(5-クロロ-1-ヘンズチエン-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソオウチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イル)トリフルオロアセテート	494	494	1

10

20

30

40

359	2-((1S)-1-[[(5-クロロ-1H-イミダゾール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソオクチル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	478	477	1
360	2-(2-((1S)-1-[(1-アゾニオビシクロ[2.2.2]オクタ-4-イルカルボニル) アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)-4-メトキシニリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	518	517	307
361	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリニウムヒス(トリフルオロアセテート)	582	581	307
362	5-メトキシ-N-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル)-1H-インドール-2-カルボキサミド	524	523	137
363	1-メチル-4-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] アミノ) カルボニル] ヒペリジンニウムトリフルオロアセテート	476	475	137
364	4-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] アミノ) カルボニル]-1-アゾニオビシクロ[2.2.2]オクタニトリフルオロアセテート	488	487	137
365	N,N,2-トリメチル-1-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] アミノ)-1-オキソプロパノン-2-アミニウムトリフルオロアセテート	464	463	137
366	1-メチル-3-[[((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] アミノ) カルボニル] アセチルニウムトリフルオロアセテート	448	447	137
367	N-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] アセトアミド	393	392	137
368	N,N-ジメチル-N'-((1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾール-2-イル]-7-オキソニル] エタンジ アミド	450	449	137

10

20

30

40

369	8-[2-(1-{[(1-メチルヒ°ヘ°リジ°ニウム-4-イル)カルホ°ニル]アミノ}-7-オキソニル)-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウム-5-イル]キノリウムトリス(トリフルオロアセテート)	476	475	1
370	2-((1S)-1-{[(1-メチルヒ°ヘ°リジ°ニウム-4-イル)カルホ°ニル]アミノ}-7-オキソニル)-6-フェニルヒ°リジ°ニウムヒ°ス(トリフルオロアセテート)	436	435	140
371	N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾ°-ル-2-イル]-7-オキソニル}-2-(2-オキソキナゾ°リン-1(2H)-イル)アセトアミト°	537	536	137
372	3-(2-エチル-1H-ヘ°ンズ°イミダ°ゾ°-ル-1-イル)-N-{(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾ°-ル-2-イル]-7-オキソニル}プロパ°ンアミト°	551	550	137
373	N,N-ジ°メチル-2-({(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3-オキサゾ°-ル-2-イル]-7-オキソニル]アミノ)-2-オキソエタンアミニウムトリフルオロアセテート	436	435	137
374	2-エチル-1-(3-オキソ-3-{[(1S)-7-オキソ-1-(6-フェニルヒ°リジ°ニウム-2-イル)ノニル]アミノ}プロピ°ル)-1H-3,1-ヘ°ンズ°イミダ°ゾ°-ル-1-イウムヒ°ス(トリフルオロアセテート)	511	510	140
375	4-({[(1S)-7-オキソ-1-(6-フェニルヒ°リジ°ニウム-2-イル)ノニル]アミノ}カルホ°ニル)-1-アゾ°ニアヒ°シクロ[2.2.2]オクタンヒ°ス(トリフルオロアセテート)	448	447	140
376	2-((1S)-1-{[(ヘ°ンジ°ルアミノ)カルホ°ニル]アミノ}-7-オキソニル)-6-フェニルヒ°リジ°ニウムトリフルオロアセテート	444	443	140
377	2-((1S)-7-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イント°-ル-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソヘプ°チル)-5-フェニル-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	532	531	108
378	2-((1S)-1-{[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イント°-ル-3-イル)アセチル]アミノ}-7-オキソニル)-5-キノキサリン-2-イル-1H-イミダ°ゾ°-ル-1-イウムトリフルオロアセテート	553	552	1

10

20

30

40

379	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(3-メトキシ-2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	581	580	1
380	5-[[(ヘンジール(メチル) アンモニオ) メチル]-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	558	557	311
381	2-[[2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル] メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	570	569	311
382	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソフェニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	515	514	316
383	2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	531	530	304
384	2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	531	530	304
385	6-[2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	552	551	304
386	5-[2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]-2-メチルキノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	566	565	304
387	5-[2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル] キノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	552	551	304

10

20

30

40

388	5-[2-(1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H- インドール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソ ノニル)-1H-イミダゾール-3-イル-5-イ ル]-8-メチルキノリニウムヒス(トリフルオロアセ テート)	566	565	304
389	8-メトキシ-5-[2-(1-[(5-メトキシ-2- メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミ ノ)-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3- イル-5-イル]キノリニウムヒス(トリフルオロアセ テート)	582	581	304
390	5-(1-ベンゾチエン-7-イ ル)-2-(1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H- インドール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソ ノニル)-1H-イミダゾール-3-イル-5-イル-トリフルオ ロアセテート	557	556	304
391	5-(1H-インドール-5-イ ル)-2-(1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H- インドール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソ ノニル)-1H-イミダゾール-3-イル-5-イル-トリフルオ ロアセテート	540	539	304
392	5-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾ ール-1-イル)フェニル]-2-(1-[(5-メトキ シ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチ ル]アミノ)-7-オキソノニル)-1H-イミダゾ ール-3-イル-5-イル-トリフルオロアセテート	595	594	304
393	5-(3-メトキシ-2-ナフチ ル)-2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)チ ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソ ノニル)-1H-イミダゾール-1-イル-5-イルヒス(トリ フルオロアセテート)	477	476	1
394	2-((1S)-1-[(2-エチル-5-メチ ル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミ ノ)-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダ ゾール-1-イル-5-イル-トリフルオロアセテート	499	498	1
395	2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)チ ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソ ノニル)-5-キノキサリン-2-イル-1H-イミダ ゾール-1-イルヒス(トリフルオロアセテート)	449	448	1
396	2-((1S)-1-[(2-エチル-6-メチ ル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミ ノ)-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダ ゾール-1-イル-5-イル-トリフルオロアセテート	499	498	1

10

20

30

40

397	5-[4-(ジメチルアンモニオ)フェニル]-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	544	543	304
398	5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	549	548	304
399	5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	549	548	304
400	5-(3-カルボキシフェニル)-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	545	544	304
401	5-ヒフェニル-2-イル-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	577	576	304
402	5-ジベンゾ[b, d]フラン-4-イル-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	591	590	304
403	2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-5-[3-(ヒペリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	612	611	304
404	2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	553	552	304
405	5-[(ジメチルアンモニオ) メチル]-2-(1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル) アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	482	481	311

10

20

30

40

406	5-(1,4-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	611	610	1
407	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-[[2-(メチルチオ)エチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	613	611	108
408	2-((1S)-7-(メトキシアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	569	567	108
409	2-((1S)-7-(エトキシアミノ)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	583	581	108
410	2-((1S)-1-[[(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	516	515	1
411	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	500	499	1
412	2-((1S)-1-[[(5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	487	486	1
413	2-((1S)-1-[[3-(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	502	501	1
414	2-((1S)-1-[[(1-ベンゾチエン-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	474	473	1
415	2-((1S)-1-[[(2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	485	484	1

10

20

30

40

416	2-((1S)-1-[[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	472	471	1
417	2-((1S)-1-[[6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	487	486	1
418	2-((1S)-1-[(1H-インドール-6-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	457	456	1
419	2-((1S)-1-[[2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
420	2-((1S)-1-[[3-(5-メトキシ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	519	518	1
421	2-((1S)-1-[[3-(7-メトキシ-1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	501	500	1
422	2-((1S)-1-[[3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
423	2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	503	502	1
424	2-((1S)-1-[[6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	503	502	1
425	2-((1S)-1-[[4-(ベンゾリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソノル)-4-フェニルピリジニウムトリフルオロアセテート	444	443	140

10

20

30

40

426	4-([[(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニルピリジニウム-2-イル)ノニル]アミノ]カルボニル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンヒス(トリフルオロアセテート)	448	447	140
427	2-((1S)-1-[[2-(ジメチルアンモニオ)-2-メチルプロパノイル]アミノ]-7-オキノニル)-4-フェニルピリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	424	423	140
428	5-(3,5-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	611	610	1
429	2-((1S)-1-[[ヘンジールオキシ]カルボニル]アミノ]-7-オキノニル)-4-フェニルピリジニウムトリフルオロアセテート	445	444	140
430	2-((1S)-1-[[1-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	471	470	1
431	2-((1S)-1-[[7-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
432	2-((1S)-1-[[5-エチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	499	498	1
433	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]アセトアミド	527	526	1
434	2-((1S)-1-[[5-エトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アセチル]アミノ)-7-オキノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	515	514	1
435	2-[5-(ヘンジールオキシ)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]アセトアミド	577	576	1
436	3-(1H-インドール-1-イル)-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]プロパンアミド	471	470	1

10

20

30

40

437	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキシニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	487	486	1
438	2-((1S)-7-オキソ-1-[[3-(2-オキソ-1,3-ヘンゾチアゾール-3(2H)-イル) フロバノイル] アミノ] ニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	505	504	1
439	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(キノリン-3-イル アセチル) アミノ] ニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	469	468	1
440	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(キノリン-5-イル アセチル) アミノ] ニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	469	468	1
441	2-((1S)-1-[[3-(6-クロロ-1H-ヘンズイミダゾール-2-イル) フロバノイル] アミノ]-7-オキシニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	507 509	506 508	1
442	2-((1S)-1-[[3-(6-フルオロ-1H-ヘンズイミダゾール-2-イル) フロバノイル] アミノ]-7-オキシニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	490	489	1
443	N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) ニル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) アセトアミド	472	471	1
444	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-8-メチル-7-オキシニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	515	514	316
445	2-((1S)-6-カルボキシ-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ] ヘキシル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	409	488	107
446	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキシニル)-5-(2-チエニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	507	506	304
447	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキシニル)-5-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	551	550	304

10

20

30

40

448	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-キノリン-8-イル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	552	551	304
449	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	586	585	304
450	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	546	545	304
451	3-[2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]ピリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	502	501	304
452	5-(3-シアノフェニル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	526	525	304
453	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	585	584	304
454	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	585	584	304
455	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	569	568	304

10

20

30

40

456	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	569	568	304
457	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	569	568	304
458	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[2-フルオロフェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	519	518	304
459	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[3-(エトキシ) フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	545	544	304
460	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[4-(エトキシ) フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	545	544	304
461	5-[4-(アセチルアミノ) フェニル]-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	558	557	304
462	5-[2-(メトキシカルボニル) フェニル]-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	559	558	304
463	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノル)-5-[4-シアノフェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	526	525	304

10

20

30

40

464	2-((1S)-1-[[5-(3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル)ペンタノイル]アミノ]-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	530	529	1
464	6-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ]エチル)イミダゾール[2, 1-b][1, 3]チアゾール-4-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	464	463	1
465	6-(2-オキソ-2-[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ]エチル)イミダゾール[2, 1-b][1, 3]チアゾール-4-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	464	463	1
466	2-[(1S)-1-[(1-ベンゾフラン-5-イルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	458	457	1
467	2-[(1S)-1-[(1-ベンゾチエソ-2-イルアセチル)アミノ]-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	474	473	1
468	2-((1S)-1-[[(2-エチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	486	485	1
469	2-(1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	425	424	304 次に 水素 添加
470	2-[2-((1S)-1-[[3-(ジメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]-4-メトキシノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	480	479	307
471	5-(4-クロロフェニル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アミノ]-7-オキソノニル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	535 537 539	534 536 538	1

10

20

30

40

472	5-(3,4-ジクロロフェニ ル)-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチ ル-1H-インドル-3-イル)アセチル]アミ ノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1- イウムトリフルオロアセテート	569 571 573	568 570 572	1
473	5-(3-プロモフェニ ル)-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチ ル-1H-インドル-3-イル)アセチル]アミ ノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1- イウムトリフルオロアセテート	579 581	578 580	1
474	2-((1S)-7-メトキシ-1-[[5-メトキ シ-2-メチル-1H-インドル-3-イル)アセチ ル]アミノ]-7-オキソヘプチル)-5-フェニ ル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセ テート	504	503	107
475	2-(1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-イン ドル-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニ ル)-5-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール- 1-イウムトリフルオロアセテート	529	528	315
476	7-(3-オキソ-3-[[5-メトキシ-7-オキ ソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イ ウム-2-イル)ニル]アミノ]プロピ ル)-1,8-ナフチリジン-1-イウムヒス(トリフ ルオロアセテート)	484	483	1
477	7-(3-オキソ-3-[[5-メトキシ-7-オキ ソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イ ウム-2-イル)ニル]アミノ]プロピ ル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリ ジン-1-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	488	487	1
478	N ³ , N ³ -ジメチ ル-N-[[5-((1S)-1-[5-(2-ナフチ ル)-1,3,4-オキサジノゾール-2-イ ル]-7-オキソニル)-α-アラニンアミド	451	450	308
479	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(4,5,6,7-テ トラヒドロ-1H-インドル-3-イルカルボ ニル)アミノ]ニル]-5-フェニル-1H-イミダ ゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	448	447	1
480	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(4,5,6,7-テ トラヒドロ-1H-ベンゾチエン-3-イルカルボ ニル)アミノ]ニル]-5-フェニル-1H-イミダ ゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	464	463	1

10

20

30

40

481	2-((1S)-7-オキソ-1-[[3-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパノイル]アミノ]ニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	487	486	1
482	2-[(1S)-1-[[2-[2-(ジメチルアンモニオ)エチル]-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	530	529	1
483	6-ヘキシル-2-オキソ-3-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ニル]アミノ)カルボニル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6-イウムピス(トリフルオロアセテート)	566	565	1
484	7-(4-オキソ-4-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ニル]アミノ)プロパノイル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[2, 3-b]-1, 6-ナフチリジン-1-イウムピス(トリフルオロアセテート)	567	566	1
485	2-((1S)-1-[(2-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	515	514	1
486	2-メチル-3-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ニル]アミノ)カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	473	472	1
487	2-(2-オキソ-2-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ニル]アミノ)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムピス(トリフルオロアセテート)	473	472	1
488	4-[2-((1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]ピリジニウムピス(トリフルオロアセテート)	502	501	304

10

20

30

40

489	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-5-(2-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	546	545	304
490	5-(3-アンモニオフェニル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	516	515	304
491	5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	559	558	304
492	5-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	561	560	304
493	5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	587	586	304
494	5-[3-(アンモニオメチル) フェニル]-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	530	529	304
495	5-[2-(アンモニオメチル)-4-フルオロフェニル]-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	548	547	304
496	5-ヒフェニル-3-イル-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	577	576	304

10

20

30

40

497	3-[2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]キノリニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	552	551	304
498	5-(3-カルボキシフェニル)-2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	545	544	304
499	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	569	568	304
500	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-(3-[[(メチルスルホニル) アミノ]カルボニル]フェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	622	621	304
501	2-((1R)-1-[[(1-メチルアセチル) ニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	447	446	1
502	2-[(1S)-1-([1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	615	614	1
503	2-[(1S)-1-([5-メトキシ-2-メチル-1-(ヒリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	592	591	1
504	2-((1S)-1-[[(5-メトキシ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	515	514	1
505	2-[(1S)-1-([5-メトキシ-2-メチル-1-(2-ヒロリジンニウム-1-イルエチル)-1H-インドール-3-イル) アセチル] アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	598	597	1

10

20

30

40

506	4-[2-[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-オキソ-2-[[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-イル]ニル]アミノ]エチル)-1H-イントール-1-イル]エチル]モルホリン-4-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	614	613	1
507	2-((1S)-1-[[[(5-メチル-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	473	472	1
508	2-[(1S)-1-((5-(シメチルアンモニオ)-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	514	513	1
509	1-メチル-4-[[[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソウンデシル]アミノ]カルボニル]ヒペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	503	502	316
510	1-メチル-4-[[[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル]-7-オキソウンデシル]アミノ]カルボニル]ヒペリジニウムヒス(トリフルオロアセテート)	489	488	316
511	N-[1-(5-アセチル-1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソニル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセトアミド	467	466	314
512	2-[2-((1S)-1-[[[3-(シメチルアンモニオ)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル]-1H-イミダゾール-1-イルム-5-イル)-4-メトキシニリウムトリクロライド	480	479	307
513	2-((1S)-1-[[[(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	488	487	1
514	6-[[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)ニル]アミノ]カルボニル]キノリニウムヒス(トリフルオロアセテート)	455	454	1
515	6-[[[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルム-2-イル)ニル]アミノ]カルボニル]イソキノリニウムヒス(トリフルオロアセテート)	455	454	1

10

20

30

40

516	5-メチル-6-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-イル)ノニル]アミノカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ-[4, 5-c]ピリジン-3, 5-ジイルムトリス(トリフルオロアセテート)	463	462	1
517	2-(5-メチル-1-ベンゾチエン-3-イル)-N-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ノニル]アセトアミド	488	487	1
518	2-[(1S)-1-([1-(カルボキシメチル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル]アセチル)アミノ]-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	559	558	1
519	4-[[5-メトキシ-2-メチル-3-(2-オキソ-2-[(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-イル)ノニル]アミノ]エチル)-1H-イントール-1-イル]アセチル]-1-メチルピペラジン-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	641	640	1
520	7-メチル-2-([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-イル)ノニル]アミノカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ-[1, 2-a]ピラジン-4, 7-ジイルムトリス(トリフルオロアセテート)	463	462	1
521	2-[(1S)-1-([5-(シメチルアンモニオ)メチル]-2-メチル-1H-イントール-3-イル]アセチル)アミノ]-7-オキソノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イルムヒス(トリフルオロアセテート)	528	527	1
522	5-プロモ-2-((1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	503 505	502 504	304
523	5-(4-カルボキシフェニル)-2-((1S)-1-[(5-メトキシ-2-メチル-1H-イントール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イルムトリフルオロアセテート	544	544	304

10

20

30

40

524	5-(3-ヒドロキシフェニル)-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	517	516	304
525	5-[2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]イソキノリニウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	552	551	304
526	5-[4-[(シメチルアンモニオ)メチル]フェニル]-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	558	557	304
527	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	478	477	307
528	5-(2-カルボキシフェニル)-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	545	544	304
529	5-[4-(シメチルアンモニオ)フェニル]-2-((1S)-1-[[5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-1H-イミダゾール-1-イウムヒドリス(トリフルオロアセテート)	544	543	304
530	2-((1S)-7-オキシ-1-[[4,5,6,7-テトラフルオロ-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]ノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	529	528	1
531	2-((1S)-1-[[5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]-7-オキシノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	489	488	1
532	1-メチル-N-[(1S)-1-[5-(2-ナフチル)-1,3,4-オキサジニル)-7-オキシノニル]アセチル]-3-カルボキسامイト	449	448	308

10

20

30

40

533	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルアセチル)アミノ]ノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	458	457	1
534	4-([(1S)-6-カルボキシ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ヘキサミル]アミノ)カルボニル)-1-アゾニアピシクロ[2.2.2]オクタンピス(トリフルオロアセテート)	425	424	107
535	4-([(1S)-7-(メトキシアミノ)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ヘプタミル]アミノ)カルボニル)-1-アゾニアピシクロ[2.2.2]オクタンピス(トリフルオロアセテート)	454	453	108
536	1-メチル-4-([(1S)-7-オキソ-1-(4-フェニル-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル)-7-(2-チエニル)ヘプタミル]アミノ)カルボニル)ピロリジンニウムピス(トリフルオロアセテート)	479	478	320
537	2-[(1S)-7-オキソ-1-[(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イルアセチル)アミノ]ノニル]-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	458	457	1
538	2-((1S)-1-[(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)アセチル]アミノ)-7-オキソノニル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	488	487	1
539	5-(2-フルオロキノリン-3-イル)-2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムピス(トリフルオロアセテート)	466	465	305
540	2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソノニル)-5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-3-イウムピス(トリフルオロアセテート)	449	448	305
541	8-メトキシ-5-[2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ)-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-3-イウム-5-イル]キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	478	477	305

10

20

30

40

542	5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2-((1S)-1-[[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	440	439	305
543	2-メチル-1-(([(1S)-7-オキソ-1-(5-フェニル-1H-イミダゾール-1-イウム-2-イル)ノニル]アミノ)カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムヒス(トリフルオロアセテート)	473	472	1
544	5-(3-カルボキシフェニル)-2-((1S)-7-オキソ-1-[(2-チエニルカルボニル)アミノ]ノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	453	454	307
545	4-メトキシ-2-(2-((1S)-1-[(3-モルホリン-4-イウム-4-イル)プロパノイル]アミノ)-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)キノリニウムトリクロライド	521	522	307
546	2-[2-((1S)-1-[[3-(1H-イミダゾール-1-イウム-1-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]-4-メトキシキノリニウムトリクロライド	502	503	307
547	2-[2-((1S)-1-[[4-アセチルピペラジーン-1-イウム-1-イル]アセチル]アミノ)-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]-4-メトキシキノリニウムトリクロライド	548	549	307
548	2-[2-((1S)-1-[[(ジメチルアンモニオ)アセチル]アミノ]-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]-4-メトキシキノリニウムトリクロライド	465	466	307
549	4-メトキシ-2-(2-((1S)-7-オキソ-1-[(ピペラジニウム-1-イル)アセチル]アミノ]ノニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル)キノリニウムトリクロライド	505	506	307
550	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[4-メチルピペラジーン-4-イウム-1-イル]アセチル]アミノ)-7-オキソニル)-1H-イミダゾール-1-イウム-5-イル]キノリニウムトリクロライド	520	521	307

10

20

30

40

551	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[(4-メチルモルホリン-4-イルム-2-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-5-イル]キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	507	508	307
552	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[3-(4-メチルピペラジン-4-イルム-1-イル)プロパノイル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-5-イル]キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	534	535	307
553	4-メトキシ-2-[2-((1S)-1-[[(4-メチルピペラジン-4-イルム-1-イル) (オキソ)アセチル]アミノ]-7-オキソノニル)-1H-イミダゾール-1-イルム-5-イル]キノリニウムトリス(トリフルオロアセテート)	534	535	307
554	2-[(1S)-1-([1-(N,N-ジメチルグリシン)アセチル]-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソノニル]-5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イルムトリフルオロアセテート	548	549	307
555	2-[(1S)-1-([1-(2-メトキシエチル)アセチル]-3-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキソノニル]-5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イルムビス(トリフルオロアセテート)	521	522	307
556	1-メチル-3-[((1S)-1-[5-(1,8-ナフチリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ)カルボニル]アセチルニウムホルメート	450	451	309
557	1-メチル-3-[((1S)-1-[5-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ)カルボニル]アセチルニウムホルメート	450	451	309
558	1-メチル-3-[((1S)-1-[5-(1,6-ナフチリジン-8-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ)カルボニル]アセチルニウムホルメート	450	451	309
559	3-[((1S)-1-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-7-オキソノニル]アミノ)-N,N-ジメチル-3-オキソプロパノール-1-アミノニウムホルメート	481	482	309

10

20

30

40

560	4-[(1S)-1-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジニル]-7-オキノニル]アミノカルボニル]-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタンホルメート	519	520	309
561	2-((1S)-1-[(1-メチルアセチル)ニウム-3-イル]カルボニル]アミノ]-7-オキノニル)-5-(2-オキノ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1H-イミダゾール-3-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	463	464	305
562	N-[(1S)-1-[5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジニル]-7-オキノニル]-2-(1H-ピロロ[3, 2-c]ヒリジン-3-イル)アセトアミド	540	541	307
563	5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-2-[(1S)-7-オキノ-1-[(1H-ピロロ[3, 2-c]ヒリジン-3-イル)アセチル]アミノ]ニル]-1H-イミダゾール-1-イウムトリフルオロアセテート	538	539	307
564	5-(3-カルボキシフェニル)-2-((1S)-1-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキノニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	468	470	307
565	5-(3-カルボキシフェニル)-2-[(1S)-1-[(モルホリン-4-イル)アセチル]アミノ]-7-オキノニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	470	471	307
566	5-(3-カルボキシフェニル)-2-[(1S)-1-[(N, N-ジメチルグリシル)アミノ]-7-オキノニル]-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	428	429	307
567	2-((1S)-1-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ]-7-オキノニル)-5-(3-[(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル)フェニル)-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロアセテート	545	546	307
568	2-((1S)-1-[[3-(3-メトキシアセチル)ニウム-1-イル]フロハノイル]アミノ]-7-オキノニル)-5-キノキサリン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イウムヒス(トリフルオロアセテート)	492	493	305

10

20

30

40

569	3-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-キノキサリ ン-6-イル-1H-イミダゾール-3-イル)-2- イル]アミノ]カルボニル)-1-アゾニア ビシクロ[2.2.2]オクタンヒス(トリフルオロア セテート)	488	489	305
570	4-([[(1S)-7-オキソ-1-(5-キノキサリ ン-6-イル-1H-イミダゾール-1-イル)-2- イル]アミノ]カルボニル)-1-アゾニア ビシクロ[2.2.2]オクタンヒス(トリフルオロア セテート)	488	489	305
571	5-(2-メトキシノリソ-3-イ ル)-2-((1S)-1-([[(1-メチルアセチル) ニウム-3-イル]カルボニル]アミノ)-7-オキソノ ニル)-1H-イミダゾール-3-イルジクロライ ト	477	478	305
572	2-((1S)-1-([[(シメチルアンモニオ)アセチ ル]アミノ]-7-オキソノニル)-5-(4-メトキシ ノリソ-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル ジクロライト	465	466	307
573	3-([[(1S)-1-[5-(2-メトキシノリ ソ-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イ ル]-7-オキソノニル]アミノ]カルボニル)-1-メ チルアセチルニウムクロライト	477	478	305
574	N-[(1S)-1-[5-(2-メトキシノリソ-3- イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソ ノニル]-1-メチルアセチルニウム-3-カルボキ シト	477	478	329
575	N-[(1S)-7-[メトキシ(メチル)アミ ノ]-1-[5-(2-メトキシノリソ-3-イ ル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-オキソヘ プチル]-1-メチルアセチルニウム-3-カルボキ シト	508	509	316

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 453/02 (2006.01)
 C 0 7 D 307/52 (2006.01)
 C 0 7 D 277/28 (2006.01)
 C 0 7 D 249/08 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 271/10 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 263/32 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/417 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/405 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4535 (2006.01)
 A 6 1 K 31/439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 513/04 3 5 5
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 513/04 3 2 1
 C 0 7 D 453/02
 C 0 7 D 307/52
 C 0 7 D 277/28
 C 0 7 D 249/08 5 3 5
 C 0 7 D 487/04 1 4 6
 C 0 7 D 271/10
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 263/32
 C 0 7 D 513/04 3 3 1
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 C 0 7 D 471/14 1 0 1
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/405
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4535
 A 6 1 K 31/439
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/453
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K	31/421	(2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/453	
A 6 1 K	31/429	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/429	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
			A 6 1 P	11/00	
			A 6 1 P	13/12	
			A 6 1 P	31/12	
			A 6 1 P	31/04	

A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 11/06

- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 アテンニ, バルバラ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 フエリグノ, フェデリカ
イタリア国、イー00040・ポメツイア（ローマ）、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 ジョーンズ, ファイリツプ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 インジエニト, ラファエル
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 キンツエル, オラフ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 リヤウヘル・ブフィ, ラウラ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 オントリア・オントリア, ヘスス・マリア
イタリア国、00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 ペスカトーレ, ジョバンナ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 ローリー, マイケル
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 スカルベツリ, リタ
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ
- (72)発明者 シュルツ, カルステン
イタリア国、イー00040・ポメツイア、ローマ、ピア・ポンテイーナ・キロメトロ・30. 600、エツレ・エルレ・ビ・エンメ

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 国際公開第2004/072047 (WO, A1)
特表2003-511416 (JP, A)

国際公開第2004/071448 (WO, A1)

MAIN, A.J. et al, Thromboxane receptor antagonism combined with thromboxane synthase inhibition. 3. Pyridinylalkyl-substituted 8-[(arylsulfonyl)amino]octanoic acids, Journal of Medicinal Chemistry, 1992年, Vol.35, No.23, p.4366-4372

浜名政和 他, Beckmann転位条件下における2-(2-Quinolyl)-または2-(2-Pyridyl)-cyclohexanone Oximeの新しい閉環反応, 薬学雑誌, 1970年, Vol.90, No.8, p.991-1000

GOL'DFARB, Y.L. et al, Oxidation of anabasine with hydrogen peroxide, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 1962年, p.2209-2216

GOL'DFARB, Y.L. et al, New general method of preparation of amino acids of aliphatic series, Doklady Akademii Nauk SSSR, 1956年, Vol.109, p.305-308

長瀬博, 最新 創薬化学 上巻, 2001年 7月13日, 第1版第3刷, p.284-287

Dong Hoon Kim et al, Histone deacetylase in carcinogenesis and its inhibitors as anti-cancer agents, Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2003年, Vol.36, No.1, p.110-119

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/00-513/00

A61K 31/33-31/554

A61P 1/00-43/00

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)