

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5709846号
(P5709846)

(45) 発行日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)

(24) 登録日 平成27年3月13日 (2015. 3. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/28 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/10 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

C O 7 D 207/28 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/28

請求項の数 25 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-509039 (P2012-509039)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月6日 (2010. 5. 6)
 (65) 公表番号 特表2012-526082 (P2012-526082A)
 (43) 公表日 平成24年10月25日 (2012. 10. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/056166
 (87) 国際公開番号 W02010/128102
 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
 審査請求日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/176, 138
 (32) 優先日 平成21年5月7日 (2009. 5. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/289, 753
 (32) 優先日 平成21年12月23日 (2009. 12. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513144626
 アッヴィ・ドイチュランツ・ゲー・エム・
 ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
 ドイツ国、6 5 2 0 5・ピースバーデン、
 マックス・プランク・リング・2・アー
 (73) 特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 6 0 0 6 4 イリノイ州
 ノース シカゴ ワウキガン ロード
 1 エヌ、
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所

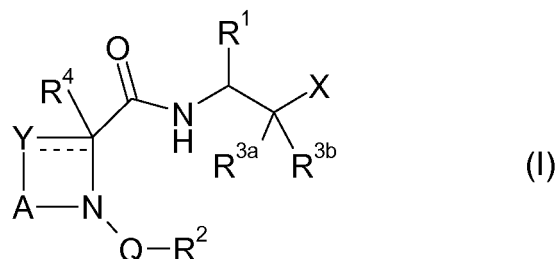
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボキサミド化合物およびカルパイン阻害剤としてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のカルボキサミド化合物、この互変異性体または薬学的に許容されるこの塩
 【化 1】



(式中、
 【化 2】

—

は、一重結合を示し、または、R⁴が存在しない場合、二重結合を示し、
 R¹は、水素、C₁—C₁₀—アルキル、C₂—C₁₀—アルケニル、C₂—C₁₀—ア
 ルキニル（最後に挙げた3つの基は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく
 、および／または1、2もしくは3つの置換基R^{1a}を有していてもよい。）、
 C₃—C₇—シクロアルキル、C₃—C₇—シクロアルキル—C₁—C₄—アルキル（最

後に挙げた2つの基の中のシクロアルキル部分の CH_2 基は、O、NH、またはSで置き換えられていてもよく、または2個の隣接するC原子が二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は、1、2、3もしくは4つの基 R^{1b} をさらに有していてもよい。)、アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、アリール- C_2-C_6 -アルケニル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_2-C_6 -アルケニル（最後に挙げた6つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であってもよく、または1、2、3もしくは4つの同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持していてもよい。）であり、

R^{1a} は、互いに独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキルオキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 COOR^{a1} 、 CONR^{a2} 、 R^{a3} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{NR}^{a2}-\text{SO}_2-\text{R}^{a4}$ 、 $\text{NR}^{a2}-\text{CO}-\text{R}^{a5}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{a4}$ および NR^{a6} 、 R^{a7} から選択され、

R^{1b} は、互いに独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、ハロゲン、フェニル（1、2または3つの置換基 R^{1d} を場合によって有する。）、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ（最後に挙げた3つの置換基の中のアルキル部分は、部分的もしくは完全に、ハロゲン化されていてもよく、および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、 COOR^{b1} 、 $\text{CONR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、 $\text{NR}^{b2}-\text{SO}_2-\text{R}^{b4}$ 、 $\text{NR}^{b2}-\text{CO}-\text{R}^{b5}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{b4}$ および NR^{b6} 、 R^{b7} から選択され、加えて、2つの R^{1b} 基が一緒になって、 C_1-C_4 -アルキレン基を形成してもよく、または、シクロアルキルの隣接するC原子に結合した2つの R^{1b} 基が、これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゼン環も形成してもよく、

R^{1c} は、互いに独立して、OH、SH、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、CN、COOH、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ（最後に挙げた4つの置換基の中のアルキル部分は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有していてもよい。）、

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルオキシ（最後に挙げた3つの基の中のシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの R^{1b} 基を有していてもよく、ならびにシクロアルキル部分の中の1または2つの CH_2 -基は、O、NHまたはSで置き換えられていてもよい。）、アリール、ヘタリール、O-アリール、O- CH_2 -アリール（最後に挙げた3つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4つの基 R^{1d} を担持していてもよい。）、

COOR^{c1} 、 $\text{CONR}^{c2}\text{R}^{c3}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$ 、 $\text{NR}^{c2}-\text{SO}_2-\text{R}^{c4}$ 、 $\text{NR}^{c2}-\text{CO}-\text{R}^{c5}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{c4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{c6}\text{R}^{c7}$ （ $p=0, 1, 2, 3, 4, 5$ または6である。）および

$\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{c6}\text{R}^{c7}$ （ $q=2, 3, 4, 5$ または6である。）から選択され、

R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

10

20

30

40

50

R^{a2} 、 R^{b2} および R^{c2} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

R^{a3} 、 R^{b3} および R^{c3} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有し、または2つの基 R^{a2} と R^{a3} 、または R^{b2} と R^{b3} または R^{c2} と R^{c3} は、N原子と一緒にあって、3から7員の、場合によって置換されている窒素複素環（環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよい。）を形成する。）であり、

R^{a4} 、 R^{b4} および R^{c4} は、互いに独立して、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

R^{a5} 、 R^{b5} および R^{c5} は、互いに独立して、 R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} に対して言及された意味のうちの1つを有し、

R^{a6} 、 R^{b6} および R^{c6} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、アリール、ヘタリール、 O -アリール、 OCH_2 -アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 CO -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -(アリール- C_1-C_4 -アルキル) または SO_2 -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)（最後に挙げた18の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、ならびに

R^{a7} 、 R^{b7} および R^{c7} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、

10

20

30

40

50

アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルであり（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有し、または2つの基 R^{a6} と R^{a7} 、または R^{b6} と R^{b7} または R^{c6} と R^{c7} は、N原子と一緒にあって、3から7員の、場合によって置換されている窒素複素環（環員として、O、NおよびSの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよい。）を形成し、

または隣接するC原子と結合した2つの基 R^{1b} もしくは R^{1c} は、これらが結合しているC原子と一緒にあって、4、5、6または7員の、場合によって置換されている炭素環、または場合によって置換されている複素環（環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一であるヘテロ原子を有する。）を形成し、

R^{1d} は、ハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、CHO、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、および $SO_2-C_1-C_6$ -アルキルから選択され、または隣接する炭素原子に結合した2つの基 R^{1d} は、一緒にあって、 $-O-Alk-O-$ （ Alk は、直鎖の C_1-C_2 -アルカンジイル（非置換であり、または1もしくは2個の水素原子がフッ素、塩素またはメチルで置き換えられていてもよい。）である。）を形成してもよく、

R^2 は、 C_3-C_7 -シクロアルキル（シクロアルキル部分の中の CH_2 基は、O、NH、もしくはSで置き換えられていてもよく、または2つの隣接するC原子が二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は、1、2、3もしくは4つの R^{2a} 基をさらに有していてもよい。）、またはアリール、またはヘタリール（アリールおよびヘタリールは非置換であってよく、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる R^{2b} 基を担持していてもよい。）であり、

R^{2a} は、 R^{1b} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{2b} は、 R^{1c} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ であり、

R^4 は、存在せず、または水素を示し、

Aは、 $C=O$ 、 $S(=O)$ または $S(=O)_2$ であり、

Qは、一重結合または $Alk'-Z$ であり、

Zは、 R^2 へ結合しており、ならびに一重結合、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ および NR^q （ R^q は、水素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルから選択される。）から選択され、

Alk' は、直鎖の C_1-C_3 -アルカンジイル（1、2または3個の水素原子は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたはハロゲンで置き換えられていてもよい。）であり、

Xは、水素または式 $C(=O)-O-R^{x1}$ 、 $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ 、 $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-アルキレン})-NR^{x2}R^{x3}$ または $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ の基であり、

R^{x1} は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた6つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、またはアリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、

10

20

30

40

50

2もしくは3つの置換基 R^{x^d} を有する。)であり、

R^{x^2} は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル (1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $O-C_1-C_6$ -アルキル (最後に挙げた10の基の中のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、

10

アリール、O-アリール、 $O-CH_2$ -アリール、ヘタリール、 $O-CH_2$ -ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 CO -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -(アリール- C_1-C_4 -アルキル) または SO_2 -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル) (最後に挙げた19の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^d} を有する。)であり、ならびに

R^{x^3} は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル (1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル (最後に挙げた6つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、

20

アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル (最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^d} を有する。)であり、または

2つの基 R^{x^2} および R^{x^3} は、N原子と一緒にあって、3から7員の窒素複素環 (環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよく、ならびに1、2または3つの置換基 R^{x^b} を有していてもよい。)を形成し、

30

R^{x^4} は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル (1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル (最後に挙げた9つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロ

40

シクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^a} を有する。)、

アリール、O-アリール、 $O-CH_2$ -アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 CO -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -(アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -(アリール- C_1-C_4 -アルキル) または SO_2 -(ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル) (最後に挙げた18の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^d} を有する。)であり、な

50

らびに

$R^{x a}$ は、 $R^{1 a}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、 $R^{x b}$ は、 $R^{1 b}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、ならびに $R^{x d}$ は、 $R^{1 d}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

Y は、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $N(R^{y \#})-CH_2$ もしくは $N(R^{y \#})-CH_2-CH_2$ であり、または、 R^4 が存在しない場合、 $CH=CH-CH=$ であり、6つの上述の部分において、1または2個の水素原子が、基 R^y で置き換えられていてもよく、

R^y は、互いに独立して、水素、OH、SH、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 $COOH$ 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ（最後に挙げた4つの基は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および／または1、2もしくは3つの置換基 $R^{y a}$ を有していてもよい。）

10

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- O （最後に挙げた3つの基の中のシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの $R^{y b}$ 基を有していてもよく、ならびにシクロアルキル部分の1または2つの CH_2 -基は、 O 、 NH または S で置き換えられていてもよい。）

アリール、ヘタリール、 O -アリール、 CH_2 -アリール、 $O-CH_2$ -アリール（最後に挙げた4つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4つの基 $R^{y d}$ を担持していてもよい。）

20

$COOR^{y 1}$ 、 $CONR^{y 2}R^{y 3}$ 、 $SO_2NR^{y 2}R^{y 3}$ 、 $-NH-SO_2-R^{y 4}$ 、 $NH-CO-R^{y 5}$ 、 $SO_2-R^{y 4}$ 、

$-(CH_2)_p-NR^{y 6}R^{y 7}$ ($p=0, 1, 2, 3, 4, 5$ または 6 である。) および

$O-(CH_2)_q-NR^{y 6}R^{y 7}$ ($q=2, 3, 4, 5$ または 6 である。) から選択され、

$R^{y a}$ は、 $R^{1 a}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y b}$ は、 $R^{1 b}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y d}$ は、 $R^{1 d}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

30

$R^{y 1}$ は、 $R^{c 1}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y 2}$ は、 $R^{c 2}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y 3}$ は、 $R^{c 3}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y 4}$ は、 $R^{c 4}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y 5}$ は、 $R^{c 5}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y 6}$ は、 $R^{c 6}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、ならびに

$R^{y 7}$ は、 $R^{c 7}$ に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y \#}$ は、互いに独立して、水素、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ（最後に挙げた4つの基は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、および／または1、2もしくは3つの置換基 $R^{y a}$ を有していてもよい。）

40

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- O （最後に挙げた3つの基のシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの $R^{y b}$ 基を有していてもよく、ならびにシクロアルキル部分の1または2つの CH_2 -基は、 O 、 NH または S で置き換えられていてもよい。）

アリール、ヘタリール、 O -アリール、 CH_2 -アリール、 $O-CH_2$ -アリール（最後に挙げた4つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4つの基 $R^{y d}$ を担持していてもよい。）

$COOR^{y 1}$ 、 $CONR^{y 2}R^{y 3}$ 、 $SO_2NR^{y 2}R^{y 3}$ 、 $-NH-SO_2-R^{y 4}$ 、

50

$\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{\text{y}5}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{\text{y}4}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{\text{y}6}\text{R}^{\text{y}7}$ ($p=0、1、2、3、4、5$ または 6 である。) およ
 び
 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{\text{y}6}\text{R}^{\text{y}7}$ ($q=2、3、4、5$ または 6 である。) から選択さ
 れる)。

【請求項2】

AがC=Oである、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項3】

Qが CH_2 または CH_2CH_2 である、請求項1または2に記載のカルボキサミド化
 合物。

10

【請求項4】

R^1 が、
 C_3-C_{10} -アルキル（非置換であり、または部分的もしくは完全にハロゲン化されて
 いてもよく、および／または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有していてもよい。）
 、
 フェニル- C_1-C_4 -アルキルおよびヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた
 2つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であってよく、または1、2、3も
 しくは4個の、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持していてもよい。）
 から選択される、請求項1から3のいずれかに記載のカルボキサミド化合物。

【請求項5】

20

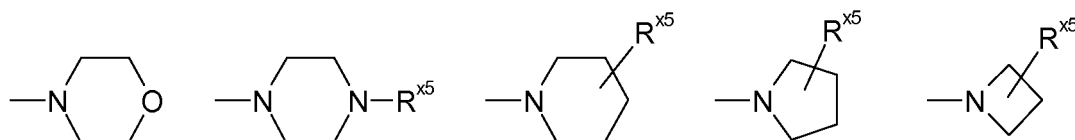
R^2 が、フェニル（非置換であり、または1、2、3もしくは4つの、同一であるも
 しくは異なる基 R^{2b} を担持している。）である、請求項1から4のいずれかに記載のカル
 ボキサミド化合物。

【請求項6】

式Iの中のXが、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{x}3}$ 基であり、
 $\text{R}^{\text{x}2}$ は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-
 C_6 -アルキル（1、2もしくは3個の置換基 $\text{R}^{\text{x}a}$ を有する。）、 C_2-C_6 -アルケ
 ニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアル
 キル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキ
 ル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、ヘタリール、アリール
 - C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの
 基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換
 基 $\text{R}^{\text{x}d}$ を有する。）であり、ならびに
 $\text{R}^{\text{x}3}$ は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキルまたは C_1-C_6 -ア
 ルキル（1、2もしくは3つの置換基 $\text{R}^{\text{x}a}$ を有する。）、または
 $\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{x}3}$ は、以下の式の窒素複素環：

30

【化3】



40

（式中、 $\text{R}^{\text{x}5}$ は、水素であり、または $\text{R}^{\text{x}b}$ に対して請求項1で示した意味を有する。
 ）

である、請求項1から5のいずれかに記載のカルボキサミド化合物。

【請求項7】

Xが $\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ である、請求項6に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項8】

Xが $\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{\text{x}2}$ であり、 $\text{R}^{\text{x}2}$ は、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -
 C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 $\text{R}^{\text{x}a}$ を有する

50

。)、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 $R^{x d}$ を有する。）である、請求項6に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項9】

$R^{x 2}$ が、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルであり、最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールが、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 $R^{x d}$ を有し、ならびにヘタリールが、環員として、O、SおよびNから選択される、1もしくは2個のヘテロ原子を有する、5もしくは6員のヘテロ芳香族基である、請求項8に記載のカルボキサミド化合物。

10

【請求項10】

R^4 が、水素である、請求項1から9のいずれかに記載のカルボキサミド化合物。

【請求項11】

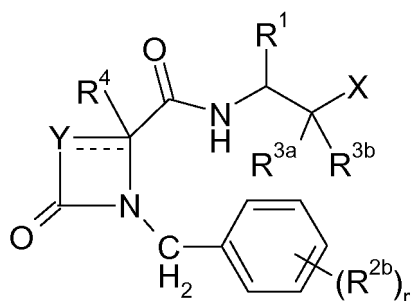
基 R^4 を担持している炭素原子が、主にR立体配置である、請求項10に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項12】

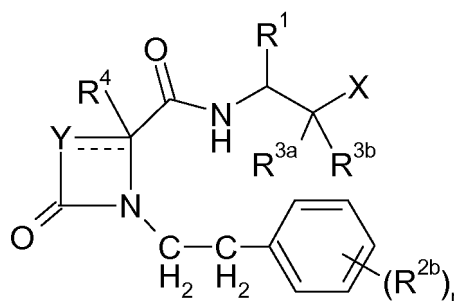
式I-aまたはI-b

20

【化4】



(Ia)



(Ib)

30

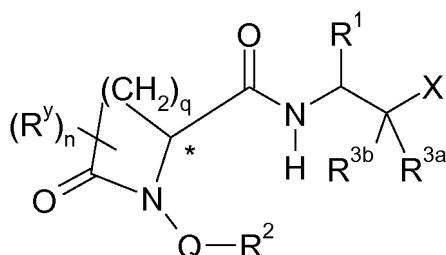
（式中、X、Y、 R^1 、 $R^{2 b}$ 、 $R^{3 a}$ 、 $R^{3 b}$ および R^4 は、上述の意味を有し、ならびにrは、0、1、2、3または4である。）に相当する、請求項1から11のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、この互変異性体または薬学的に適切なこの塩。

【請求項13】

式I-A

【化5】

40



(I-A)

（式中、X、Q、 R^1 、 R^2 、 $R^{3 a}$ 、 $R^{3 b}$ および R^y は、上述の意味を有し、nは、0、1または2であり、qは、2または3であり、ならびにアステリスク（*）は、キラリティーの中心を示す。）に相当する、請求項1から12のいずれかに記載のカルボキサ

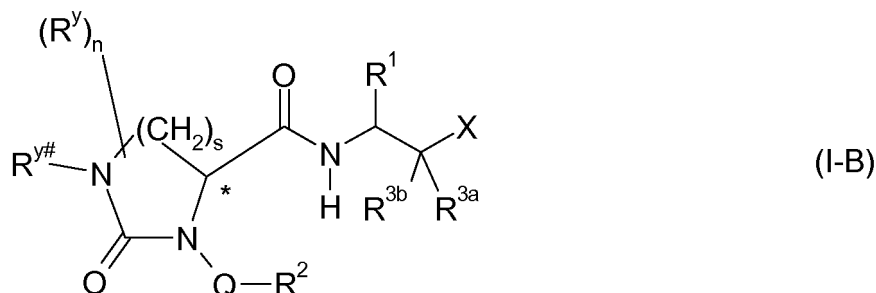
50

ミド化合物、この互変異性体または薬学的に適切なこの塩。

【請求項 14】

式 I-B

【化 6】



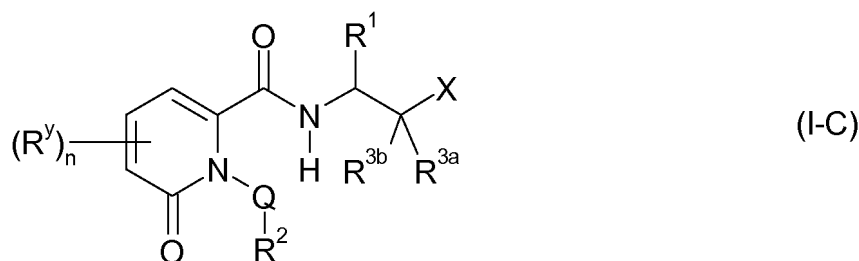
10

(式中、X、Q、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^y および $R^{y\#}$ は、上述の意味を有し、 n は、0、1または2であり、 s は、1または2であり、ならびにアステリスク(*)は、キラリティーの中心を示す。)に相当する、請求項1から12のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、この互変異性体または薬学的に適切なこの塩。

【請求項 15】

式 I-C

【化 7】



20

(式中、X、Q、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^y は、上述の意味を有し、 n は、0、1または2である。)に相当する、請求項1から12のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、この互変異性体または薬学的に適切なこの塩。

30

【請求項 16】

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-

50

- 1- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1-ベンジル
 -6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-
 1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (3-シ
 アノベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-
 1- [2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -ピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1-ベンジル 10
 -4-メチル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- {3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- [(ピリジン-2-イルメ
 チル) アミノ] ブタン-2-イル} -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- [4- (エチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-
 2-イル] -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (3, 5
 -ジメトキシベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-
 1- (ピリジン-4-イルメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (3, 5 20
 -ジフルオロベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (メチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-
 2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (プロピルアミノ) ブタン
 -2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (シクロプロピルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニル
 ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (イソブチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタ
 ン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (シクロブチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブ 30
 タン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (メトキシアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン
 -2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (2- (ピリジン-2-イル
 エチルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (3- (ピリジン-2-イル
 プロピルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド
 、
 1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (3-フェニルプロピルア
 ミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、 40
 1-ベンジル-N- (4- (エチル (メチル) アミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニ
 ルブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 1-ベンジル-N- (4- (2-クロロベンジルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェ
 ニルブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 N- (4- (シクロプロピルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)
 -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カル
 ボキサミド、
 N- (4- (エチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5
 -オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミ
 ド、 50

N- (4- (ベンジルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (4- (イソプロピルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (2- (ピリジン-2-イル) エチルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (3- (ピリジン-2-イル) プロピルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

10

N- (4- (エチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (ピリジン-2-イルメチルアミノ) ブタン-2-イル) -1- (2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (4- (ベンジルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

20

N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (2- (ピリジン-2-イル) エチルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

1- (2-クロロベンジル) -N- (4- (シクロプロピルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1- (2-クロロベンジル) -N- (4- (エチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (4- (シクロプロピルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

30

1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -N- (4- (エチルアミノ) -3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-1- [2-メトキシ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル] ピロリジン-2-カルボキサミド、

N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -5-オキソ-1- (2, 6-ジフルオロベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (2-フェニルエチルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキサミド、

N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド、および

N- (4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル) -2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

からなる群から選択される、請求項1から15のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、またはこの互変異性体もしくは薬学的に許容されるこの塩。

【請求項17】

1-ベンジル-N- (3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4- (チアゾール-5-イル

50

メチルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
N-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(4-モルホリノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(4-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

N-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(4-(4-フルオロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-((R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、および
 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項1から16のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、またはこの互変異性体もしくは薬学的に許容されるこの塩。

【請求項18】

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

10

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

20

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、

30

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-シアノベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、

40

(2RS,4S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-{3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ブタン-2-イル}-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-[4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5

50

- オキソ - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピロリジン 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1
 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (メチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニ
 ルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (プロピルアミ
 ノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1
 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (イソブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェ
 ニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (シクロブチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 -
 フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェ
 ニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - (ピリジ
 ン - 2 - イル) エチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボ
 キキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (3 - (ピリジ
 ン - 2 - イル) プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カル
 ボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (3 - フェニル
 プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (エチル (メチル) アミノ) - 3, 4 - ジオキソ -
 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (2 - クロロベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ
 - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタ
 ン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン
 - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 -
 イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カ
 ルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2
 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 -
 カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (イソプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン
 - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン -
 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル)
 エチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (3 - (ピリジン - 2 - イル)
 プロピルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 -
 イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - オキソピロ
 リジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルア
 ミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル

10

20

30

40

50

-) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (ベンジルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - (2 - クロロベンジル) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - (2 - クロロベンジル) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - フェニルエチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チアゾール - 5 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - モルホリノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - (シクロヘキシルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (2 - ベンゾイルヒドラジニル) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チオフェン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2 R) - N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

、
(2R)-1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(4-フルオロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(4R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキサミド、および

(3R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

からなる群から選択される、請求項1から17のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、またはこの互変異性体もしくは薬学的に許容されるこの塩。

【請求項19】

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(イソブチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン

10

20

30

40

50

ー 2 - カルボキサミド、

(2R) - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、および

(2R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 から 17 のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、またはこの互変異性体もしくは薬学的に許容されるこの塩。

【請求項 20】

少なくとも 1 つの、請求項 1 から 19 のいずれかに記載のカルボキサミド化合物、この互変異性体または薬学的に適切な塩の有効量を、薬学的に適切な担体と組み合わせて含む、高いカルpain 活性に伴う障害機能障害、損傷または状態の治療用の医薬組成物。

【請求項 21】

前記障害、機能障害または状態が、神経変性障害または神経変性機能障害、脳への慢性的な供給不足、虚血もしくは外傷が関与した結果起こる神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症およびこれに伴う神経系の損傷、てんかん、疼痛、感染症、スローチャネル型先天性筋無力症、ミトコンドリア経路を介した興奮毒性 DNA 断片化、心虚血後の心臓の損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、ジストロフィー筋肉におけるネクロシスプロセス、平滑筋細胞の増殖の結果として起こる損傷、冠血管攣縮、脳血管痙攣、黄斑変性症、眼の白内障、血管形成後の血管の再狭窄、高いインターロイキン - I、TNF または A β 濃度に伴う障害または機能障害から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記障害、機能障害または状態が、腎虚血後の腎臓の損傷および腎疾患から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

腫瘍およびこの転移の化学療法用の、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

HIV 患者の治療用の、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 21、22、23 または 24 のいずれかに記載の疾患、状態または機能障害の治療用の医薬の製造における、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なカルボキサミド化合物および薬剤を製造するためのこれらの使用に関する。カルボキサミド化合物は、カルpain (カルシウム依存性システインプロテアーゼ) 阻害剤である。したがって、本発明はまた、高いカルpain 活性に伴う障害を治療するためのこれらのカルボキサミド化合物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

カルpain は、システインプロテアーゼ群の細胞内タンパク質分解酵素であり、多くの細胞内に見出される。酵素カルpain は、高いカルシウム濃度によって活性化され、 μ モル濃度のカルシウムイオンにより活性化されるカルpain I または μ - カルpain と、m モル濃度のカルシウムイオンで活性化されるカルpain II または m - カルpain とに区別される。現在では、さらなるカルpain アイソザイムも想定されている (M. E. Saez et al., Drug Discovery Today, 2006 年、11 (19/20)、917-923 頁、K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995 年、376 (9)、523-529 頁)。

【0003】

カルパインは、様々な生理的プロセスにおいて重要な役割を果たしている。これらのプロセスには、プロテインキナーゼCなどの異なる調節タンパク質の切断、MAP2およびスペクトリンなどの細胞骨格タンパク質の切断、ならびに筋肉タンパク質の切断、関節リウマチにおけるタンパク質分解、血小板の活性化におけるタンパク質、ニューロペプチド代謝、有糸分裂におけるタンパク質およびM. J. Barrett et al.、Life Sci. 1991年、48、1659-69頁、K. Wang et al.、Trends in Pharmacol. Sci. 1994年、15、412-419頁に列挙されている他のものなどが含まれる。

【0004】

高いカルパインレベルは、様々な病態生理学的プロセス、例えば心臓（例えば心筋梗塞）、腎臓、肺、肝臓または中枢神経系（例えば卒中発作）の虚血、炎症、筋ジストロフィー、眼の白内障、糖尿病、HIV障害、中枢神経系の傷害（例えば頭部外傷）、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症（上記K. K. Wang参照）、およびマラリアなどの感染症（I. M. Medina et al.、Neuropath, and Appl. Neurobiol. 2007年、33、179-192頁）において測定されてきた。これらの疾患と、全般的または持続的に高い細胞内カルシウムレベルとの間には関連があると考えられている。これは、カルシウム依存性プロセスが、過剰活性化され、もはや正常な生理的制御の対象でなくなるという結果を生む。対応するカルパインの過剰活性化は、病態生理学的プロセスの引き金ともなり得る。

【0005】

この理由のため、カルパインの阻害剤は、これらの疾患を治療するのに有用となり得ると仮定された。この仮定は、様々な研究によって裏付けられた。よって、Seung-Chhyul Hong et al.、Stroke、1994年、25（3）、663-669頁、およびR. T. Bartus et al.、Neurological Res. 1995年、17、249-258頁は、カルパイン阻害剤は、例えば脳卒中後に起こる急性の神経変性機能障害または虚血において、神経保護効果を有することを実証した。K. E. Saatman et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1996年、93、3428-3433頁には、カルパイン阻害剤が、実験的な頭部外傷後のメモリー能力の欠陥および神経運動機能障害からの回復も改善させたことが記載されている。C. L. Edelstein et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1995年、92、7662-6頁は、カルパイン阻害剤が、低酸素症で損傷を受けた腎臓に対して保護効果を有することを見出した。Yoshida、Ken Ischi et al.、Jap. Circ. J. 1995年、59（1）、40-48頁は、虚血または再灌流によって生じた心臓の損傷後に、カルパイン阻害剤が好ましい効果を有することを指摘した。X. Li et al.、Mol. Biochem. Parasitol. 2007年、155（1）、26-32頁に示されているように、カルパイン阻害剤BDA-410は、マラリア病原のマウスモデルにおいて、マラリア感染の進行を遅らせた。

【0006】

より最近の研究では、J. Peltier et al.、J. Am. Soc. Nephrol. 2006年、17、3415-3423頁に示された実験的糸球体腎炎において、アンジオテンシンII誘発性高血圧の循環器リモデリングにおいて、J. S. Groshong et al.、J. Clin. Invest. 2007年、117（10）、2903-2912頁に示されたスローチャネル型先天性筋無力症におけるシナプス伝達障害において、J. Takano et al.、J. Biol. Chem. 2005年、280（16）、16175-16184頁に示された、ミトコンドリ経路を介した興奮毒性DNA断片化において、およびM. J. Spencer et al.、Hum. Mol. Gen. 2002年、11（21）、2645-2655頁に示されたジストロフィー筋肉のネクローシスプロセスにおいて、カルパインの天然阻害剤の発現が、活性化

カルパインの病態生理学的効果を有意に弱めることが、カルパスタチン遺伝子組み換え動物において示されている。

【0007】

近年、アルツハイマー発症に関与しているいくつかの重要なタンパク質の機能および代謝の両方が、カルパインにより調節されることが示された。様々な外的影響、例えば、興奮性毒素、酸化ストレスまたはアミロイドタンパク質の作用などが、神経細胞内のカルパインの過反応へとつながり、これによって、CNS特異性キナーゼcdk5の調節異常、続いて、いわゆるタウタンパク質の過剰リン酸化をカスケードのように生じる。タウタンパク質の実際の仕事は、微小管を安定化させ、よって細胞骨格を安定化させることからなるが、リン酸化したタウは、もはやこの機能を果たすことができず、細胞骨格が崩壊し、物質の軸索輸送が損なわれ、よって最終的に、神経細胞が退縮する（G. Patrick et al.、Nature、1999年、402、615-622頁、E. A. Monaco et al.、Curr. Alzheimer Res. 2004年、1(1)、33-38頁）。リン酸化したタウの蓄積は、いわゆる神経原線維変化(NFT)の形成にさらにつながり、これが周知のアミロイド斑と一緒にあって、アルツハイマー病の病理学的特徴を表す。タウタンパク質の同様の変化は、重要な特徴であるタウオパチーと一般的に呼ばれ、例えば、卒中発作、脳の炎症、パーキンソニズムなどの他の(神経)変性障害、正常圧水頭症およびクロイツフェルトヤコブ病などにおいてもまた観察されている。

10

【0008】

カルパインの特異的および天然阻害剤であるカルパスタチンの助けを借りて、遺伝子組み換えマウスの神経変性プロセスへのカルパインの関与が実証された（Higuchi et al.、J. Biol. Chem. 2005年、280(15)、15229-15237頁）。多発性硬化症のマウスモデルにおいて、カルパイン阻害剤の助けを借りて、急性自己免疫性脳脊髄炎の臨床徴候を顕著に低減させることが可能であった（F. Mokhtarian et al.、J. Neuroimmunology 2006年、180、135-146頁）。カルパイン阻害剤は、一方ではニューロンのA β 誘発性変性を遮断し（Park et al.、J. Neurosci. 2005年、25、5365-5375頁）、加えて β -アミロイド前駆タンパク質(β APP)放出を減少させることがさらに示されている（J. Higaki et al.、Neuron、1995年、14、651-659頁）。この背景により、十分なCNSの利用可能性を有するカルパイン阻害剤は、一般的には神経変性障害の治療に対して、具体的にはアルツハイマー病の治療に対しても新規な治療原理を表している。

20

30

【0009】

インターロイキン-1 α の放出も同様に、カルパイン阻害剤により阻害される（N. Watanabe et al.、Cytokine、1994年、6(6)、597-601頁）。カルパイン阻害剤が、腫瘍細胞への細胞毒性作用を示すこともさらに見出されている（E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res.、Sendai、Jp.、1994年9月25-28日、Int. J. Oncol. S(Suppl.)、1994年、381頁）。

40

【0010】

HIV障害へのカルパインの関与が、最近になってやっと示された。よって、HIV誘発性の神経毒性が、カルパインにより媒介されることが実証された（O'Donnell et al.、J. Neurosci. 2006年、26(3)、981-990頁）。HIVウイルスの複製へのカルパインの関与もまた示されている（Teranishi et al.；Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003年、303(3)、940-946頁）。

【0011】

最近の調査は、カルパインが、いわゆる侵害受容である痛みの知覚において部分的役割を担っていることを示している。カルパイン阻害剤は、様々な前臨床的な疼痛関連モデル

50

において、例えばラットの温熱誘発性痛覚過敏症において (Kunz et al., Pain, 2004年、110、409-418頁)、タキソール誘発性ニューロパシーにおいて (Wang et al.; Brain, 2004年、127、671-679頁) ならびに急性および慢性の炎症プロセスにおいて (Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology, 2000年、157(6)、2065-2079頁)、明らかに有利な効果を示した。

【0012】

腎疾患、例えば糖尿病性腎症などの慢性腎疾患などの発症におけるカルパインの関与もまた最近示された。よって、動物モデルにおいて、Y. Shiらにより、天然のカルパイン阻害剤カルバスタチンが、腎臓の虚血再灌流の間下方制御されることが実証された (Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000年、279、509-517頁)。さらに、A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006年、215、146-157頁は、急性腎不全のモデルにおいて、カルバスタチンの過剰発現を介したカルパインの阻害が、DCVC誘発性腎臓傷害の進行を減少させることを示した。加えて、Pelletierらは、実験的糸球体腎炎において、カルパインの活性化および分泌が、糸球体傷害を促進することを実証した (J. Am. Soc. Nephrol. 2006年、17、3415-3423頁)。カルパイン阻害剤は、腎臓の虚血-再灌流により引き起こされる腎臓の機能不全および傷害を減少させるので、大動脈血管手術または腎移植に伴う腎臓の傷害に対する腎臓の耐性を強化するのに有用となり得ることも示された (P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005年、7、1121-1131頁)。

【0013】

カルパイン阻害剤のさらなる可能な用途は、M. E. Saez et al., Drug Discovery Today, 2006年、11(19/20)、917-923頁、N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design, 2006年、12、615-638頁、K. K. Wang et al., Drugs of the Future, 1998年、23(7)、741-749頁および Trends in Pharmacol. Sci. 1994年、15、412-419頁に詳述されている。

【0014】

これまで記載されてきたカルパイン阻害剤について、不可逆性阻害剤と可逆性阻害剤との間で、およびペプチド阻害剤と非ペプチド阻害剤との間で一般的な区別がなされている。

【0015】

不可逆性阻害剤は通常、アルキル化合物である。これらは、第一に非選択的に反応すること、および／または体内で不安定であるという不都合を有する。よって、相当する阻害剤は、毒性などの望ましくない副作用を示す場合が多く、したがってその用途は著しく制限される。不可逆性阻害剤として、例えばE64、 α -ハロケトンおよびジスルフィドなどのエポキシドが挙げられる。

【0016】

多くの既知の可逆性カルパイン阻害剤は、ペプチドアルデヒドであり、これらは、特にジペプチドまたはトリペプチド、例えば、Z-Val-Phe-H (MDL 28170) などに由来する。構造的にアルデヒドに由来する誘導体およびプロドラッグもまた記載されており、特に対応するアセタールおよびヘミアセタール (例えばヒドロキシテトラヒドロフラン、ヒドロキシオキサゾリンジン、ヒドロキシモルフォリンなど) ばかりでなく、イミンまたはヒドラゾンもまた記載されている。しかし、生理的条件下で、ペプチドアルデヒドおよび関連する化合物は通常、これらの反応性により、不安定である場合が多く、急速に代謝され、同様に毒性作用の原因となり得る非特異性反応を起こす傾向にあるという不都合を有する (J. A. Fehrentz and B. Castro, Synt

hesis、1983年、676-78頁）。

【0017】

近年において、アミン部分内にβ-ケト官能基を有し、カルバインを阻害するいくつかの非ペプチドカルボキサミドが記載された。よって、WO98/16512は、3-アミノ-2-オキソカルボン酸誘導体について記載しており、これら誘導体のアミノ基は、4-ピペリジンカルボン酸化合物でアミド化されている。WO99/17775は、同様の化合物について記載しており、これらはキノリンカルボン酸でアミド化されている。WO98/25883、WO98/25899およびWO99/54294は、3-アミノ-2-オキソカルボン酸誘導体について記載しており、これら誘導体のアミノ基は、置換安息香酸でアミド化されている。WO99/61423は、3-アミノ-2-オキソカルボン酸誘導体について記載しており、これら誘導体のアミノ基は、テトラヒドロキノリン/イソキノリンおよび2,3-ジヒドロインドール/イソインドール残基を担持する芳香族カルボン酸でアミド化されている。芳香族カルボン酸残基が、リンカーを介して場合によって接続されているヘテロシクロアルキル基または（ヘテロ）アリール基を担持している類似の化合物が、WO99/54320、WO99/54310、WO99/54304およびWO99/54305に記載されている。同様に、WO08/080969は、ピリジン環の2位の位置で、窒素原子を介して置換ピラゾールに連結している3-アミノ-2-オキソカルボン酸誘導体のニコチンアミドについて記載している。WO03/080182は、肺疾患の治療のための上述のアミドの使用について記載している。本明細書中に言及されている非ペプチドカルバイン阻害剤はまた、いくつかの不都合を有し、特に様々なカテプシンなどの関連するシステインプロテアーゼに対して選択性が低いまたは欠如していることにより、同様に望ましくない副作用が生じる可能性がある。

【0018】

WO07/016589およびWO08/106130は、Nアシル化2-ピロリジンカルボキシルアミド基を3位の位置で担持している2-オキソカルボン酸誘導体について記載している。また、C型肝炎ウイルス感染症を治療するためのこれらの使用も開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】国際公開第98/16512号

【特許文献2】国際公開第99/17775号

【特許文献3】国際公開第98/25883号

【特許文献4】国際公開第98/25899号

【特許文献5】国際公開第99/54294号

【特許文献6】国際公開第99/61423号

【特許文献7】国際公開第99/54320号

【特許文献8】国際公開第99/54310号

【特許文献9】国際公開第99/54304号

【特許文献10】国際公開第99/54305号

【特許文献11】国際公開第08/080969号

【特許文献12】国際公開第03/080182号

【特許文献13】国際公開第07/016589号

【特許文献14】国際公開第08/106130号

【非特許文献】

【0020】

【非特許文献1】M. E. Saez et al., Drug Discovery Today, 2006年、11(19/20)、917-923頁

【非特許文献2】K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995年、376(9)、523-529頁

- 【非特許文献3】M. J. Barrett et al.、Life Sci. 1991年、48、1659-69頁、
- 【非特許文献4】K. Wang et al.、Trends in Pharmacol. Sci. 1994年、15、412-419頁
- 【非特許文献5】I. M. Medana et al.、Neuropath. and Appl. Neurobiol. 2007年、33、179-192頁
- 【非特許文献6】Seung-Chyul Hong et al.、Stroke、1994年、25(3)、663-669頁
- 【非特許文献7】R. T. Bartus et al.、Neurological Res. 1995年、17、249-258頁 10
- 【非特許文献8】K. E. Saatman et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1996年、93、3428-3433頁
- 【非特許文献9】C. L. Edelstein et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1995年、92、7662-6頁
- 【非特許文献10】Yoshida、Ken Ischi et al.、Jap. Circ. J. 1995年、59(1)、40-48頁
- 【非特許文献11】X. Li et al.、Mol. Biochem. Parasitol. 2007年、155(1)、26-32頁
- 【非特許文献12】J. Peltier et al.、J. Am. Soc. Nephrol. 2006年、17、3415-3423頁 20
- 【非特許文献13】J. S. Groshong et al.、J. Clin. Invest. 2007年、117(10)、2903-2912頁
- 【非特許文献14】J. Takano et al.、J. Biol. Chem. 2005年、280(16)、16175-16184頁に
- 【非特許文献15】M. J. Spencer et al.、Hum. Mol. Gen. 2002年、11(21)、2645-2655頁
- 【非特許文献16】G. Patrick et al.、Nature、1999年、402、615-622頁、E. A. Monaco et al.、Curr. Alzheimer Res. 2004年、1(1)、33-38頁
- 【非特許文献17】Higuchi et al.、J. Biol. Chem. 2005年、280(15)、15229-15237頁 30
- 【非特許文献18】F. Mokhtarian et al.、J. Neuroimmunology 2006年、180、135-146頁
- 【非特許文献19】Park et al.、J. Neurosci. 2005年、25、5365-5375頁
- 【非特許文献20】J. Higaki et al.、Neuron、1995年、14、651-659頁
- 【非特許文献21】N. Watanabe et al.、Cytokine、1994年、6(6)、597-601頁
- 【非特許文献22】E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res.、Sendai、Jp.、1994年9月25-28日、Int. J. Oncol. S(Suppl.)、1994年、381頁 40
- 【非特許文献23】O'Donnell et al.、J. Neurosci. 2006年、26(3)、981-990頁
- 【非特許文献24】Teranishi et al.、Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003年、303(3)、940-946頁
- 【非特許文献25】Kunz et al.、Pain、2004年、110、409-418頁
- 【非特許文献26】Wang et al.、Brain、2004年、127、671-679頁 50

【非特許文献27】Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology、2000年、157(6)、2065-2079頁)

【非特許文献28】Y. Shi et al. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000年、279、509-517頁

【非特許文献29】A. Dnyanmote et al.、Toxicology and Applied Pharmacology 2006年、215、146-157頁

【非特許文献30】Peltier et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2006年、17、3415-3423頁

【非特許文献31】P. Chatterjee et al.、Biochem. Pharmacol. 2005年、7、1121-1131頁

【非特許文献32】N. O. Carragher、Curr. Pharm. Design、2006年、12、615-638頁、

【非特許文献33】K. K. Wang et al.、Drugs of the Future、1998年、23(7)、741-749頁

【非特許文献34】J. A. Fehrentz and B. Castro、Synthesis、1983年、676-78頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

よって本発明は、低い血清中濃度においても、特に選択的に、カルパインを阻害する化合物を提供する目的に基づく。この化合物は、カルパインの阻害に対して高い選択性を特に示すこと、すなわち他のシステインプロテアーゼ、例えばカテプシンなどはまったく阻害しないこと、またはより高い濃度でしか阻害しないことを意図するものであった。

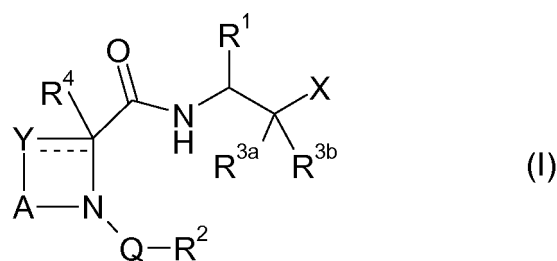
【課題を解決するための手段】

【0022】

本目的およびさらなる目的は、以下に記載の一般式 I のカルボキサミド化合物、この互変異性体および薬学的に適切なこの塩により達成される：

【0023】

【化1】



(式中、

【0024】

【化2】

は、一重結合を示し、またはR⁴が存在しない場合、二重結合を示し、

R¹は、水素、C₁-C₁₀-アルキル、C₂-C₁₀-アルケニル、C₂-C₁₀-アルキニル（最後に挙げた3つの基は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、および／または1、2もしくは3つの置換基R^{1a}を有していてもよい。）、

C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル（最後に挙げた2つの基の中のシクロアルキル部分のCH₂基は、O、NH、またはSで置き

換えられていてもよく、または2個の隣接するC原子が二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は、1、2、3もしくは4つの基 R^{1b} をさらに有していてもよい。)、アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_6 -アルキル、アリール- C_2-C_6 -アルケニル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_2-C_6 -アルケニル(最後に挙げた6つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であってもよく、または1、2、3もしくは4つの同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持していてもよい。)であり、

R^{1a} は、互いに独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_3-C_7 -シクロアルキルオキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $COOR^{a1}$ 、 $CONR^{a2}$ 、 R^{a3} 、 $SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$ 、 $NR^{a2}-CO-R^{a5}$ 、 SO_2-R^{a4} および $NR^{a6}R^{a7}$ から選択され、

R^{1b} は、互いに独立して、OH、SH、COOH、CN、 OCH_2COOH 、ハロゲン、フェニル(1、2または3つの置換基 R^{1d} を場合によって有する。)、

C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ(最後に挙げた3つの置換基の中のアルキル部分は、部分的もしくは完全に、ハロゲン化されていてもよく、および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。)、

$COOR^{b1}$ 、 $CONR^{b2}R^{b3}$ 、 $SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$ 、 $NR^{b2}-CO-R^{b5}$ 、 SO_2-R^{b4} および $NR^{b6}R^{b7}$ から選択され、

加えて、2つの R^{1b} 基が一緒になって、 C_1-C_4 -アルキレン基を形成してもよく、または、シクロアルキルの隣接するC原子に結合した2つの R^{1b} 基が、これらが結合している炭素原子と一緒に、ベンゼン環も形成してもよく、

R^{1c} は、互いに独立して、OH、SH、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、CN、COOH、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ(最後に挙げた4つの置換基の中のアルキル部分は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有していてもよい。)、

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキルオキシ(最後に挙げた3つの基の中のシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの R^{1b} 基を有していてもよく、シクロアルキル部分の中の1または2つの CH_2 -基は、O、NHまたはSで置き換えられていてもよい。)、

アリール、ヘタリール、O-アリール、O- CH_2 -アリール(最後に挙げた3つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4つの基 R^{1d} を担持していてもよい。)、

$COOR^{c1}$ 、 $CONR^{c2}R^{c3}$ 、 $SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$ 、 $NR^{c2}-CO-R^{c5}$ 、 SO_2-R^{c4} 、 $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ ($p=0$ 、1、2、3、4、5または6である。))および

O- $(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ ($q=2$ 、3、4、5または6である。))から選択され、

R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル(1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル(最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。)であり、

R^{a2} 、 R^{b2} および R^{c2} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル(1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

R^{a3} 、 R^{b3} および R^{c3} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有し、または2つの基 R^{a2} と R^{a3} 、または R^{b2} と R^{b3} または R^{c2} と R^{c3} は、N原子と一緒に、3から7員の、場合によって置換されている窒素複素環（環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよい。）を形成する。）であり、

R^{a4} 、 R^{b4} および R^{c4} は、互いに独立して、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

R^{a5} 、 R^{b5} および R^{c5} は、互いに独立して、 R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} に対して言及された意味のうちの1つを有し、

R^{a6} 、 R^{b6} および R^{c6} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、アリール、ヘタリール、O-アリール、 OCH_2 -アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）、 CO -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）、 $CO-O$ -アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）、 $CO-O$ -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）または SO_2 -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）（最後に挙げた18の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有する。）であり、

R^{a7} 、 R^{b7} および R^{c7} は、互いに独立して、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルであり（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{1d} を有し、または2つの基 R^{a6} と R^{a7}

10

20

30

40

50

、または R^{b6} と R^{b7} または R^{c6} と R^{c7} は、N原子と一緒にあって、3から7員の、場合によって置換されている窒素複素環（環員として、O、NおよびSの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよい。）を形成し、

または隣接するC原子と結合した2つの基 R^{1b} もしくは R^{1c} は、これらが結合しているC原子と一緒にあって、4、5、6または7員の、場合によって置換されている炭素環、または場合によって置換されている複素環（環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一であるヘテロ原子を有する。）を形成し、

R^{1d} は、ハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、CHO、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、および $SO_2-C_1-C_6$ -アルキルから選択され、または隣接する炭素原子に結合した2つの基 R^{1d} は、一緒にあって、部分 $-O-Alk''-O-$ （ Alk'' は、直鎖の C_1-C_2 -アルカンジイル（非置換であり、または1もしくは2個の水素原子がフッ素、塩素またはメチルで置き換えられていてもよく、例えば Alk'' は、 CH_2 、 CF_2 、 CHF 、 $CHCH_3$ 、または $C(CH_3)_2$ 、特に CH_2 である。）である。）を形成してもよく、

R^2 は、 C_3-C_7 -シクロアルキル（シクロアルキル部分の中の CH_2 基は、O、NH、もしくはSで置き換えられていてもよく、または2つの隣接するC原子が二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は、1、2、3もしくは4つの R^{2a} 基をさらに有していてもよい。）、アリール、またはヘタリール（アリールおよびヘタリールは非置換であってよく、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる R^{2b} 基を担持していてもよい。）であり、

R^{2a} は、 R^{1b} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{2b} は、 R^{1c} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{3a} および R^{3b} は、互いに独立して、ヒドロキシまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、またはこれらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C=O$ もしくは $C=NR^3$ であり、または、

R^{3a} および R^{3b} は、一緒にあって、部分 $S-Alk-S$ 、 $O-Alk-S$ または $O-Alk-O$ を形成し、 Alk は、直鎖の C_2-C_5 -アルカンジイル（非置換であってよく、または C_1-C_4 -アルキルもしくはハロゲンから選択される、1、2、3もしくは4つの基で置換されていてもよい。）であり、

R^3 は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキルオキシまたは C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルオキシであり、

R^4 は、存在せず、または水素を示し、

Aは、 $C=O$ 、 $S(=O)$ または $S(=O)_2$ であり、

Qは、一重結合または部分 $Alk'-Z$ であり、

Zは、 R^2 に結合しており、一重結合、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ および NR^q （ R^q は、水素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルから選択される。）から選択され、

Alk' は、直鎖の C_1-C_3 -アルカンジイル（1、2または3個の水素原子は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたはハロゲンで置き換えられていてもよい。）であり、

Xは、水素または式 $C(=O)-O-R^{x1}$ 、 $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ 、 $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6$ -アルキレン)- $NR^{x2}R^{x3}$ または $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ の基であり、

10

20

30

40

50

R^{x1} は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた6つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）であり、またはアリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有する。）であり、

10

R^{x2} は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $O-C_1-C_6$ -アルキル（最後に挙げた10の基の中のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、

アリール、O-アリール、 $O-CH_2$ -アリール、ヘタリール、 $O-CH_2$ -ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）、 CO -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）、 $CO-O$ -アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）、 $CO-O$ -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -（アリール- C_1-C_4 -アルキル）または SO_2 -（ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル）（最後に挙げた19の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有する。）であり、

20

R^{x3} は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた6つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、

30

アリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、ヘタリールまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル（最後に挙げた4つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有する。）であり、

または2つの基 R^{x2} および R^{x3} は、N原子と一緒にあって、3から7員の窒素複素環（環員として、O、N、Sの群からの、1、2または3個の、異なるまたは同一である、さらなるヘテロ原子を場合によって有していてもよく、1、2または3つの置換基 R^{xb} を有していてもよい。）を形成し、

40

R^{x4} は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル（1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル（後に挙げた9つの基の中のアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。）

50

、
 アリール、 O -アリール、 $O-CH_2$ -アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -
 アルキル、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、 CO -アリール、 CO -ヘタリール、 CO -
 (O -アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 CO -(O -ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -
 アリール、 $CO-O$ -ヘタリール、 $CO-O$ -(O -アリール- C_1-C_4 -アルキル)、 $CO-O$ -
 (O -ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)、 SO_2 -アリール、 SO_2 -ヘタリール、 SO_2 -
 (O -アリール- C_1-C_4 -アルキル)または SO_2 -(O -ヘタリール- C_1-C_4 -アルキル)
 (最後に挙げた18の基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{x^d} を有する。)であり、
 R^{x^a} は、 R^{1^a} に対して示された意味のうちの1つを有し、 R^{x^b} は、 R^{1^b} に対して
 示された意味のうちの1つを有し、 R^{x^d} は、 R^{1^d} に対して示された意味のうちの1つ
 を有し、

10

Y は、 CH_2 、 CH_2-CH_2 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $N(R^{y^{\#}})-CH_2$ もしくは
 $N(R^{y^{\#}})-CH_2-CH_2$ であり、または、 R^4 が存在しない場合、部分 $CH=CH-CH=$
 であり、6つの上述の部分において、1または2個の水素原子が、基 R^y で置
 き換えられていてもよく、

R^y は、互いに独立して、水素、 OH 、 SH 、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、
 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 $COOH$ 、 OCH_2
 $COOH$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ-
 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ(最後に挙げた4つの基は、部分的ま
 たは完全にハロゲン化されていてもよく、および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{y^a}
 を有していてもよい。)、

20

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3 -
 C_7 -シクロアルキル- O (最後に挙げた3つの基の中のシクロアルキル部分は、1
 、2、3または4つの R^{y^b} 基を有していてもよく、シクロアルキル部分の1または2つ
 の CH_2 -基は、 O 、 NH または S で置き換えられていてもよい。)、

アリール、ヘタリール、 O -アリール、 CH_2 -アリール、 $O-CH_2$ -アリール(最後
 に挙げた4つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4
 つの基 R^{y^d} を担持していてもよい。)、

$COOR^{y^1}$ 、 $CONR^{y^2}R^{y^3}$ 、 $SO_2NR^{y^2}R^{y^3}$ 、 $-NH-SO_2-R^{y^4}$ 、
 $NH-CO-R^{y^5}$ 、 $SO_2-R^{y^4}$ 、
 $-(CH_2)_p-NR^{y^6}R^{y^7}$ ($p=0, 1, 2, 3, 4, 5$ または6である。)およ
 び

30

$O-(CH_2)_q-NR^{y^6}R^{y^7}$ ($q=2, 3, 4, 5$ または6である。)から選択さ
 れ、

R^{y^a} は、 R^{1^a} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^b} は、 R^{1^b} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^d} は、 R^{1^d} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^1} は、 R^{c^1} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^2} は、 R^{c^2} に対して示された意味のうちの1つを有し、

40

R^{y^3} は、 R^{c^3} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^4} は、 R^{c^4} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^5} は、 R^{c^5} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^6} は、 R^{c^6} に対して示された意味のうちの1つを有し、

R^{y^7} は、 R^{c^7} に対して示された意味のうちの1つを有し、

$R^{y^{\#}}$ は、互いに独立して、水素、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、
 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、
 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキルチオ(最後に挙げた4つの基は、部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、
 および/または1、2もしくは3つの置換基 R^{y^a} を有していてもよい。)、

50

C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル-O（最後に挙げた3つの基のシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの R^{yb} 基を有していてもよく、シクロアルキル部分の1または2つの CH_2 -基は、O、NHまたはSで置き換えられていてもよい。）、アリール、ヘタリール、O-アリール、 CH_2 -アリール、O- CH_2 -アリール（最後に挙げた4つの基は、アリール部分において非置換であり、または1、2、3もしくは4つの基 R^{yd} を担持していてもよい。）、 $COOR^{y1}$ 、 $CONR^{y2}R^{y3}$ 、 $SO_2NR^{y2}R^{y3}$ 、 $-NH-SO_2-R^{y4}$ 、 $NH-CO-R^{y5}$ 、 SO_2-R^{y4} 、 $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ （ $p=0、1、2、3、4、5$ または6である。）および
 $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ （ $q=2、3、4、5$ または6である。）から選択される。）。

10

【0025】

したがって本発明は、一般式Iのカルボキサミド化合物、これらの互変異性体およびカルボキサミド化合物Iの薬学的に適切な塩に関する。

【0026】

本発明の式Iのカルボキサミド化合物、これらの塩およびこれらの互変異性体は、低濃度でもカルpainを効果的に阻害する。これら化合物は、カテプシンB、カテプシンK、カテプシンLおよびカテプシンSなどの他のシステインプロテアーゼと比較して、カルpainの阻害に対する高い選択性によりさらに区別される。

20

【0027】

したがって、本発明の式Iのカルボキサミド化合物、これらの塩およびこれらの互変異性体は、生物、特に人間において、高いカルpain活性に伴う障害および状態を治療するのに特に適している。

【0028】

したがって本発明はまた、薬剤、特に高いカルpain活性に伴う障害または状態の治療に適した薬剤を製造するための、式Iのカルボキサミド化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用にも関する。

【0029】

本発明は、薬剤、特に高いカルpain活性に伴う障害または状態の治療に適した薬剤にさらに関する。この薬剤は、本明細書中に記載されている式Iの少なくとも1つのカルボキサミド化合物、化合物Iの互変異性体または薬学的に適切な塩を含む。

30

【0030】

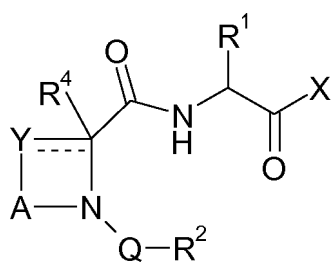
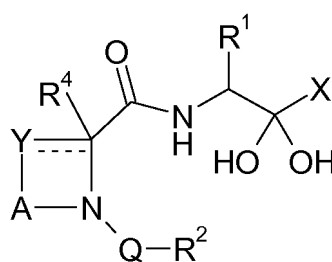
式Iのカルボキサミド化合物は、 β -ケト化合物の形態であってよく、すなわち式Iの化合物の基 R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、スキームAの左の式に示しているカルボニル基を形成する。本発明の化合物はまた、水和物の形態であってよく、すなわち基 R^{3a} および R^{3b} は、スキームAの右の式に示されているように、それぞれOHである。スキームAの R^1 、 R^2 、 R^4 、Q、X、AおよびYは、上述の意味を有する。

【0031】

40

【化 3】

スキーム A:

(I) : $R^{3a}/R^{3b} = O$ の場合(I) : $R^{3a} = R^{3b} = OH$ の場合

水の存在下、特に生理的条件下では、通常、 β -ケト形態と水和物形態の両形態が、混合物中に存在する。

【0032】

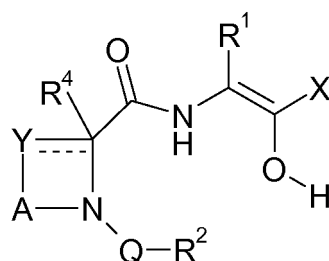
β -ケト形態のみが以下の式および記載で示されている場合、これは、別途示されていない限り、水和物、および β -ケト形態とのこの混合物も含むことを意図する。水和物および β -ケト形態は、カルpain阻害剤として同等に適している。

【0033】

本発明の式 I のカルボキサミド化合物はまた、 R^{3a} および R^{3b} が、これらが結合している炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成する場合、互変異性体を形成することができる。これらの互変異性体は、カルpain阻害剤として同等に適している。言及されるべき互変異性体の具体例は、式 I-T の化合物である。

【0034】

【化 4】



(I-T)

【0035】

式 I-T の R^1 、 R^2 、 R^4 、Q、A、X および Y は、上述の意味を有する。

【0036】

本発明の式 I のカルボキサミド化合物はまた、アルカノールと共にヘミアセタール、ヘミケタール、アセタールもしくはケタールを形成することができ、または一級アミンもしくはアンモニアと共にイミンを形成することもできる。これらの化合物は、 $CR^{3a}R^{3b}$ がカルボニル基（すなわち $C=O$ ）または $C(OH)_2$ である化合物 I のプロドラッグである場合、カルpain阻害剤として同等に適している。したがって、基 R^{3a} および R^{3b} のうち的一方または両方が、 C_1-C_4 -アルコキシ由来の基である化合物も本発明に従い使用することができる。

【0037】

プロドラッグという用語は、本明細書で使用する場合、代謝条件下で式 I の化合物に変換される化合物を指す。上述のヘミアセタール、ヘミケタール、アセタールおよびケタールとは別に、化合物 I のプロドラッグは、式 I の化合物（式中、 R^{3a} および R^{3b} は、一緒になって、基 $O-Alk-O$ 、 $S-Alk-O$ または $S-Alk-S$ を形成し、Alk は、直鎖 C_2-C_5 -アルカンジイルであり、この C_2-C_5 -アルカンジイルは、非

10

20

30

40

50

置換であってもよく、または C_1-C_4 -アルキルまたはハロゲンから選択される1、2、3または4つの基で置換されていてもよい。)を含み、このような基の例として、 $O(CH_2)_2O$ 、 $O(CH_2)_5O$ 、 $O(CH_2)_4O$ 、 $S(CH_2)_2O$ 、 $S(CH_2)_5O$ 、 $S(CH_2)_4O$ 、などが挙げられる。さらに化合物Iのプロドラッグは、式Iの化合物(式中、 R^{3a} および R^{3b} は、炭素原子と一緒にあって、基 $C=NR^3$ を形成し、 R^3 は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキルオキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルオキシから選択される。)を含む。代謝条件下で、上述のプロドラッグは、相当する式Iの β -ケト化合物($CR^{3a}R^{3b}$ は $C=O$ である。)、またはこの水和物($CR^{3a}R^{3b}$ は $C(OH)_2$ である。)へ変換される。同様に、 R^{3a} および R^{3b} が C_1-C_4 -アルコキシである化合物も、プロドラッグとして有用である。

10

【0038】

式Iのカルボキサミド化合物、これらの互変異性体またはこれらのプロドラッグの薬学的に適切な塩、特に生理学的に許容される有機酸または無機酸との酸付加塩を使用することも同等に可能である。適切な生理学的に許容される有機酸および無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、1から12個の炭素原子を有する有機スルホン酸、例えばメタンスルホン酸などの C_1-C_4 -アルキルスルホン酸など、脂環式スルホン酸、例えば $S-(+)-10$ -カンファースルホン酸など、および芳香族スルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸など、ジカルボン酸およびトリカルボン酸ならびに2から10個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、粘液酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸およびアジピン酸、ならびに cis -桂皮酸および $trans$ -桂皮酸、フラン-2-カルボン酸および安息香酸などがある。さらに適切な酸は、「*Fortsschritte der Arzneimittelforschung*」、Volume 10、224頁、et seq.、Birkhauser Verlag、Basel and Stuttgart、1966年に記載されている。式Iの化合物の生理学的に許容される塩は、一、二、三または四塩の形態であってもよく、これは、これらの塩が、式Iの分子1個当たり上述の酸分子を1、2、3または4個含み得ることを意味している。これらの酸分子は、これらの酸性の形態またはアニオンとして存在し得る。

20

30

【0039】

本発明の化合物は、ジアステレオマー混合物の形態、または2つのジアステレオマーのうち的一方が豊富に含まれるジアステレオマー混合物の形態、または基本的にジアステレオマーとして純粋な化合物の形態(ジアステレオ異性体過剰率、 $de > 90\%$)であってもよい。化合物は、基本的にジアステレオマーとして純粋な化合物の形態(ジアステレオマー過剰率、 $de > 90\%$)が好ましい。さらに本発明の化合物Iは、エナンチオマー混合物の形態(例えばラセミ体として)、2つのエナンチオマーのうち的一方が豊富に含まれるエナンチオマー混合物の形態、または基本的にエナンチオマーとして純粋な化合物の形態(エナンチオマー過剰率、 $ee > 90\%$)であってもよい。しかし、本発明の化合物は、基 R^1 を担持する炭素原子の立体配置に対して異性化しやすいことが多く、この炭素原子に対して混合物がしばしば得られるようになる、またはこのC原子に対して均一な立体配置を示す化合物が生理的条件下で混合物を形成するようになる。しかし、他の立体中心およびこれに伴うエナンチオマーおよびジアステレオマーの出現に対して、エナンチオマーとして純粋な化合物またはジアステレオマーとして純粋な化合物を使用することが好ましい。特に、

40

【0040】

【化5】

が、一重結合を示す式 I の化合物は、 R^4 を担持する炭素原子の位置でキラリティーの中心を有することになる。

【0041】

本記載の文脈において、別途述べられていない限り、「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」という用語およびこれら由来の基は、それぞれ、分枝していないおよび分枝した「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」および「アルキレン」の両方を常に含む。

【0042】

$C_n - C_m$ という接頭辞は、炭化水素単位の中のそれぞれの炭素数を示している。別途示されていない限り、ハロゲン化された置換基は、1 から 5 個の、同一であるまたは異なるハロゲン原子、特にフッ素原子または塩素原子を有することが好ましい。 C_0 - アルキレンまたは $(CH_2)_0$ または類似の発現は、本記載の文脈において、別途示されていない限り、一重結合を意味する。

【0043】

「ハロゲン」という用語は、それぞれの場合において、フッ素、臭素、塩素またはヨウ素、具体的にはフッ素、塩素または臭素を意味する。

【0044】

他の意味の例は以下の通りである：

アルキル、および例えばアルコキシ、アルキルチオ、アリールアルキル、ヘタリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアルコシアルキルの中のアルキル部分：1 つ以上の C 原子、例えば 1 から 4 個、1 から 6 個または 1 から 10 個の炭素原子を有する、飽和した、直鎖または分枝の炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピルなどの $C_1 - C_6$ - アルキルである。本発明の一実施形態において、アルキルは、 $C_1 - C_4$ - アルキルなどの小さいアルキル基を表す。本発明の別の実施形態において、アルキルは、 $C_5 - C_{10}$ - アルキルなどのより大きいアルキル基を表す。

【0045】

ハロアルキル：水素原子が、フッ素、塩素、臭素および／またはヨウ素などのハロゲン原子によって、部分的または完全に置き換えられている、上述されている、通常 1 から 6 個または 1 から 4 個の C 原子を有するアルキル基、例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-クロロ-2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジクロロ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、2, 3-ジフルオロプロピル、2-クロロプロピル、3-クロロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、2-ブロモプロピル、3-ブロモプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、3, 3, 3-トリクロロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエチル、1-(クロロメチル)-2-クロロエチル、1-(ブロモメチル)

－2－ブロモエチル、4－フルオロブチル、4－クロロブチル、4－ブロモブチルおよびノナフルオロブチルなどである。

【0046】

シクロアルキル、および例えばシクロアルコキシまたはシクロアルキル－C₁－C₆－アルキルの中のシクロアルキル部分：3個以上のC原子、例えば3、4、5、6または7個の炭素環員を有する、単環式の、飽和した炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどである。

【0047】

アルケニル、および例えばアリール－(C₂－C₆)－アルケニルの中のアルケニル部分：2個以上のC原子、例えば2から4個、2から6個または2から10個の炭素原子および任意の位置で1つの二重結合を有するモノ不飽和の、直鎖または分枝の炭化水素基、例えばエテニル、1－プロペニル、2－プロペニル、1－メチルエテニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－ブテニル、1－メチル－1－プロペニル、2－メチル－1－プロペニル、1－メチル－2－プロペニル、2－メチル－2－プロペニル、1－ペンテニル、2－ペンテニル、3－ペンテニル、4－ペンテニル、1－メチル－1－ブテニル、2－メチル－1－ブテニル、3－メチル－1－ブテニル、1－メチル－2－ブテニル、2－メチル－2－ブテニル、3－メチル－2－ブテニル、1－メチル－3－ブテニル、2－メチル－3－ブテニル、3－メチル－3－ブテニル、1, 1－ジメチル－2－プロペニル、1, 2－ジメチル－1－プロペニル、1, 2－ジメチル－2－プロペニル、1－エチル－1－プロペニル、1－エチル－2－プロペニル、1－ヘキセニル、2－ヘキセニル、3－ヘキセニル、4－ヘキセニル、5－ヘキセニル、1－メチル－1－ペンテニル、2－メチル－1－ペンテニル、3－メチル－1－ペンテニル、4－メチル－1－ペンテニル、1－メチル－2－ペンテニル、2－メチル－2－ペンテニル、3－メチル－2－ペンテニル、4－メチル－2－ペンテニル、1－メチル－3－ペンテニル、2－メチル－3－ペンテニル、3－メチル－3－ペンテニル、4－メチル－3－ペンテニル、1－メチル－4－ペンテニル、2－メチル－4－ペンテニル、3－メチル－4－ペンテニル、4－メチル－4－ペンテニル、1, 1－ジメチル－2－ブテニル、1, 1－ジメチル－3－ブテニル、1, 2－ジメチル－1－ブテニル、1, 2－ジメチル－2－ブテニル、1, 2－ジメチル－3－ブテニル、1, 3－ジメチル－1－ブテニル、1, 3－ジメチル－2－ブテニル、1, 3－ジメチル－3－ブテニル、2, 2－ジメチル－3－ブテニル、2, 3－ジメチル－1－ブテニル、2, 3－ジメチル－2－ブテニル、2, 3－ジメチル－3－ブテニル、3, 3－ジメチル－1－ブテニル、3, 3－ジメチル－2－ブテニル、1－エチル－1－ブテニル、1－エチル－2－ブテニル、1－エチル－3－ブテニル、2－エチル－1－ブテニル、2－エチル－2－ブテニル、2－エチル－3－ブテニル、1, 1, 2－トリメチル－2－プロペニル、1－エチル－1－メチル－2－プロペニル、1－エチル－2－メチル－1－プロペニル、1－エチル－2－メチル－2－プロペニルなどのC₂－C₆－アルケニルである。

【0048】

アルキニル：2個以上のC原子、例えば2から4個、2から6個または2から10個の炭素原子および任意の位置であるが隣接していない位置で、1つまたは2つの三重結合を有する、直鎖または分枝の炭化水素基、例えばエチニル、1－プロピニル、2－プロピニル、1－ブチニル、2－ブチニル、3－ブチニル、1－メチル－2－プロピニル、1－ペンチニル、2－ペンチニル、3－ペンチニル、4－ペンチニル、1－メチル－2－ブチニル、1－メチル－3－ブチニル、2－メチル－3－ブチニル、3－メチル－1－ブチニル、1, 1－ジメチル－2－プロピニル、1－エチル－2－プロピニル、1－ヘキシニル、2－ヘキシニル、3－ヘキシニル、4－ヘキシニル、5－ヘキシニル、1－メチル－2－ペンチニル、1－メチル－3－ペンチニル、1－メチル－4－ペンチニル、2－メチル－3－ペンチニル、2－メチル－4－ペンチニル、3－メチル－1－ペンチニル、3－メチル－4－ペンチニル、4－メチル－1－ペンチニル、4－メチル－2－ペンチニル、1, 1－ジメチル－2－ブチニル、1, 1－ジメチル－3－ブチニル、1, 2－ジメチル－3

10

20

30

40

50

ーブチニル、2, 2-ジメチル-3-ブチニル、3, 3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-エチル-3-ブチニル、1-エチル-1-メチル-2-プロピニルなどのC₂-C₆-アルキニルである。

【0049】

アルコキシ、または例えばアルコシアルキルの中のアルコキシ部分：O原子を介して連結している、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する、上に定義されたようなアルキル：例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシまたは1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシまたは1-エチル-2-メチルプロポキシなどである。

【0050】

ハロアルコキシ：これらの基の水素原子が、部分的または完全にハロゲン原子で置き換えられている、上述のようなアルコキシすなわち、例えばクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロフルオロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-クロロ-2-フルオロエトキシ、2-クロロ-2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2-ジクロロ-2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、2, 2-ジフルオロプロポキシ、2, 3-ジフルオロプロポキシ、2-クロロプロポキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、2-ブロモプロポキシ、3-ブロモプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、3, 3, 3-トリクロロプロポキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエトキシ、1-(クロロメチル)-2-クロロエトキシ、1-(ブロモメチル)-2-ブロモエトキシ、4-フルオロブトキシ、4-クロロブトキシ、4-ブロモブトキシ、ノナフルオロブトキシ、5-フルオロ-1-ペントキシ、5-クロロ-1-ペントキシ、5-ブロモ-1-ペントキシ、5-ヨード-1-ペントキシ、5, 5, 5-トリクロロ-1-ペントキシ、ウンデカフルオロペントキシ、6-フルオロ-1-ヘキソキシ、6-クロロ-1-ヘキソキシ、6-ブロモ-1-ヘキソキシ、6-ヨード-1-ヘキソキシ、6, 6, 6-トリクロロ-1-ヘキソキシまたはドデカフルオロヘキソキシ、具体的には、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシなどのC₁-C₆-ハロアルコキシである。

【0051】

アルコシアルキル：1個の水素原子が通常1から6個または1から4個のC原子を有するアルコキシ基で置き換えられている、通常1から4個のC原子を有するアルキル基。これらの例は、CH₂-OCH₃、CH₂-OC₂H₅、n-プロポキシメチル、CH₂-OCH(CH₃)₂、n-ブトキシメチル、(1-メチルプロポキシ)メチル、(2-メチルプロポキシ)メチル、CH₂-OC(CH₃)₃、2-(メトキシ)エチル、2-(エトキシ)エチル、2-(n-プロポキシ)エチル、2-(1-メチルエトキシ)エチル、2-(n-ブトキシ)エチル、2-(1-メチルプロポキシ)エチル、2-(2-メチルプロポキシ)エチル、2-(1, 1-ジメチルエトキシ)エチル、2-(メトキシ)プロピル、2-(エトキシ)プロピル、2-(n-プロポキシ)プロピル、2-(1-メ

10

20

30

40

50

チルエトキシ) プロピル、2-(n-ブトキシ) プロピル、2-(1-メチルプロポキシ) プロピル、2-(2-メチルプロポキシ) プロピル、2-(1, 1-ジメチルエトキシ) プロピル、3-(メトキシ) プロピル、3-(エトキシ) プロピル、3-(n-プロポキシ) プロピル、3-(1-メチルエトキシ) プロピル、3-(n-ブトキシ) プロピル、3-(1-メチルプロポキシ) プロピル、3-(2-メチルプロポキシ) プロピル、3-(1, 1-ジメチルエトキシ) プロピル、2-(メトキシ) ブチル、2-(エトキシ) ブチル、2-(n-プロポキシ) ブチル、2-(1-メチルエトキシ) ブチル、2-(n-ブトキシ) ブチル、2-(1-メチルプロポキシ) ブチル、2-(2-メチルプロポキシ) ブチル、2-(1, 1-ジメチルエトキシ) ブチル、3-(メトキシ) ブチル、3-(エトキシ) ブチル、3-(n-プロポキシ) ブチル、3-(1-メチルエトキシ) ブチル、3-(n-ブトキシ) ブチル、3-(1-メチルプロポキシ) ブチル、3-(2-メチルプロポキシ) ブチル、3-(1, 1-ジメチルエトキシ) ブチル、4-(メトキシ) ブチル、4-(エトキシ) ブチル、4-(n-プロポキシ) ブチル、4-(1-メチルエトキシ) ブチル、4-(n-ブトキシ) ブチル、4-(1-メチルプロポキシ) ブチル、4-(2-メチルプロポキシ) ブチル、4-(1, 1-ジメチルエトキシ) ブチルなどである。

10

【0052】

アルキルチオ：S原子を介して連結している、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する、上で定義された通りのアルキル、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオなどである。

20

【0053】

ハロアルキルチオ：S原子を介して連結している、好ましくは1から6個または1から4個のC原子を有する、上に定義された通りのハロアルキル、例えばフルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2, 2-ジフルオロエチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、2, 2-ジフルオロプロピルチオ、2, 3-ジフルオロプロピルチオおよびペンタフルオロプロピルチオなどである。

【0054】

アリール：フェニルまたはナフチルなどの単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素基、特にフェニルである。

30

【0055】

ヘテロシクリル：通常3、4、5、6、7または8個の環原子を有し、通常この環原子の1、2、3または4個、特に1、2または3個が、炭素原子に加えて、環員としてのN、SまたはOなどのヘテロ原子である、飽和または部分的に不飽和であってよい複素環式基である。

【0056】

飽和した複素環の例は、特に以下の通りである。

【0057】

ヘテロシクロアルキル：すなわち通常3、4、5、6または7個の環原子を有し、この環原子の通常1、2または3個が、炭素原子に加えて、環員としてのN、SまたはOなどのヘテロ原子である、飽和した複素環式基である。これらは例えば以下を含む：

40

C結合した、3-4員の飽和した環、例えば2-オキシラニル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-アジリジニル、3-チエタニル、1-アゼチジニル、2-アゼチジニルなど。

【0058】

C結合した、5員の飽和した環、例えばテトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロピロール-2-イル、テトラヒドロピロール-3-イル、テトラヒドロピラゾール-3-イル、テトラヒドロピラゾール-4-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-

50

3-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-4-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-5-イル、1, 2-オキサチオラン-3-イル、1, 2-オキサチオラン-4-イル、1, 2-オキサチオラン-5-イル、テトラヒドロイソチアゾール-3-イル、テトラヒドロイソチアゾール-4-イル、テトラヒドロイソチアゾール-5-イル、1, 2-ジチオラン-3-イル、1, 2-ジチオラン-4-イル、テトラヒドロイミダゾール-2-イル、テトラヒドロイミダゾール-4-イル、テトラヒドロオキサゾール-2-イル、テトラヒドロオキサゾール-4-イル、テトラヒドロオキサゾール-5-イル、テトラヒドロチアゾール-2-イル、テトラヒドロチアゾール-4-イル、テトラヒドロチアゾール-5-イル、1, 3-ジオキサラン-2-イル、1, 3-ジオキサラン-4-イル、1, 3-オキサチオラン-2-イル、1, 3-オキサチオラン-4-イル、1, 3-オキサチオラン-5-イル、1, 3-ジチオラン-2-イル、1, 3-ジチオラン-4-イル、1, 3, 2-ジオキサチオラン-4-イルなど。

10

【0059】

C結合した、6員の飽和した環、例えばテトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1, 3-ジオキサン-2-イル、1, 3-ジオキサン-4-イル、1, 3-ジオキサン-5-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、1, 3-ジチアン-2-イル、1, 3-ジチアン-4-イル、1, 3-ジチアン-5-イル、1, 4-ジチアン-2-イル、1, 3-オキサチアン-2-イル、1, 3-オキサチアン-4-イル、1, 3-オキサチアン-5-イル、1, 3-オキサチアン-6-イル、1, 4-オキサチアン-2-イル、1, 4-オキサチアン-3-イル、1, 2-ジチアン-3-イル、1, 2-ジチアン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-2-イル、ヘキサヒドロピリミジン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-5-イル、ヘキサヒドロピラジン-2-イル、ヘキサヒドロピリダジン-3-イル、ヘキサヒドロピリダジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジン-2-イル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジン-5-イル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジン-6-イル、テトラヒドロ-1, 3-チアジン-2-イル、テトラヒドロ-1, 3-チアジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 3-チアジン-5-イル、テトラヒドロ-1, 3-チアジン-6-イル、テトラヒドロ-1, 4-チアジン-2-イル、テトラヒドロ-1, 4-チアジン-3-イル、テトラヒドロ-1, 4-オキサジン-2-イル、テトラヒドロ-1, 4-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジン-5-イル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジン-6-イルなど。

20

30

【0060】

N結合した、5員の飽和した環、例えばテトラヒドロピロール-1-イル、テトラヒドロピラゾール-1-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-2-イル、テトラヒドロイソチアゾール-2-イル、テトラヒドロイミダゾール-1-イル、テトラヒドロオキサゾール-3-イル、テトラヒドロチアゾール-3-イルなど。

【0061】

N結合した、6員の飽和した環、例えばピペリジン-1-イル、ヘキサヒドロピリミジン-1-イル、ヘキサヒドロピラジン-1-イル、ヘキサヒドロピリダジン-1-イル、テトラヒドロ-1, 3-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1, 3-チアジン-3-イル、テトラヒドロ-1, 4-チアジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 4-オキサジン-4-イル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジン-2-イルなど。

40

【0062】

通常4、5、6または7個の環原子を有し、この環原子の通常1、2または3個が、炭素原子に加えて、環員としてのN、SまたはOなどのヘテロ原子である不飽和の複素環式基である。これらは、例えば以下を含む：

C結合した、5員の、部分的に不飽和の環、例えば2, 3-ジヒドロフラン-2-イル

50

、2, 3-ジヒドロフラン-3-イル、2, 5-ジヒドロフラン-2-イル、2, 5-ジヒドロフラン-3-イル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、4, 5-ジヒドロフラン-3-イル、2, 3-ジヒドロチエン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエン-3-イル、2, 5-ジヒドロチエン-2-イル、2, 5-ジヒドロチエン-3-イル、4, 5-ジヒドロチエン-2-イル、4, 5-ジヒドロチエン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-3-イル、3, 4-ジヒドロ-5H-ピロール-2-イル、3, 4-ジヒドロ-5H-ピロール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、4, 5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロイソチアゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロイソチアゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロイソチアゾール-3-イル、2, 3-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロイソチアゾール-5-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロオキサゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-イル、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロチアゾール-4-イル、4, 5-ジヒドロチアゾール-5-イル、2, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロチアゾール-4-イル、2, 5-ジヒドロチアゾール-5-イル、2, 3-ジヒドロチアゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロチアゾール-4-イル、2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル、1, 3-ジオキサール-2-イル、1, 3-ジオキサール-4-イル、1, 3-ジオキサチオール-2-イル、1, 3-ジオキサチオール-4-イル、1, 3-ジオキサチオール-5-イルなど。

【0063】

C結合した、6員の、部分的に不飽和の環、例えば2H-3, 4-ジヒドロピラン-6-イル、2H-3, 4-ジヒドロピラン-5-イル、2H-3, 4-ジヒドロピラン-4-イル、2H-3, 4-ジヒドロピラン-3-イル、2H-3, 4-ジヒドロピラン-2-イル、2H-3, 4-ジヒドロチオピラン-6-イル、2H-3, 4-ジヒドロチオピラン-5-イル、2H-3, 4-ジヒドロチオピラン-4-イル、2H-3, 4-ジヒドロチオピラン-3-イル、2H-3, 4-ジヒドロチオピラン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-6-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-3-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-2-イル、2H-5, 6

ージヒドロピランー2-イル、2H-5, 6-ジヒドロピランー3-イル、2H-5, 6-
 ージヒドロピランー4-イル、2H-5, 6-ジヒドロピランー5-イル、2H-5, 6-
 ージヒドロピランー6-イル、2H-5, 6-ジヒドロチオピランー2-イル、2H-5
 , 6-ジヒドロチオピランー3-イル、2H-5, 6-ジヒドロチオピランー4-イル、
 2H-5, 6-ジヒドロチオピランー5-イル、2H-5, 6-ジヒドロチオピランー6-
 ーイル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジンー2-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒ
 ドロピリジンー3-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジンー4-イル、1, 2,
 5, 6-テトラヒドロピリジンー5-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジンー6-
 ーイル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジンー2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロピリジンー3-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジンー4-イル、2, 3,
 4, 5-テトラヒドロピリジンー5-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジンー6-
 ーイル、4H-ピランー2-イル、4H-ピランー3-イル、4H-ピランー4-イル、
 4H-チオピランー2-イル、4H-チオピランー3-イル、4H-チオピランー4-イ
 ル、1, 4-ジヒドロピリジンー2-イル、1, 4-ジヒドロピリジンー3-イル、1,
 4-ジヒドロピリジンー4-イル、2H-ピランー2-イル、2H-ピランー3-イル、
 2H-ピランー4-イル、2H-ピランー5-イル、2H-ピランー6-イル、2H-チ
 オピランー2-イル、2H-チオピランー3-イル、2H-チオピランー4-イル、2H-
 チオピランー5-イル、2H-チオピランー6-イル、1, 2-ジヒドロピリジンー2-
 ーイル、1, 2-ジヒドロピリジンー3-イル、1, 2-ジヒドロピリジンー4-イル、
 1, 2-ジヒドロピリジンー5-イル、1, 2-ジヒドロピリジンー6-イル、3, 4-
 ジヒドロピリジンー2-イル、3, 4-ジヒドロピリジンー3-イル、3, 4-ジヒドロ
 ピリジンー4-イル、3, 4-ジヒドロピリジンー5-イル、3, 4-ジヒドロピリジン
 ー6-イル、2, 5-ジヒドロピリジンー2-イル、2, 5-ジヒドロピリジンー3-イ
 ル、2, 5-ジヒドロピリジンー4-イル、2, 5-ジヒドロピリジンー5-イル、2,
 5-ジヒドロピリジンー6-イル、2, 3-ジヒドロピリジンー2-イル、2, 3-ジヒ
 ドロピリジンー3-イル、2, 3-ジヒドロピリジンー4-イル、2, 3-ジヒドロピ
 リジンー5-イル、2, 3-ジヒドロピリジンー6-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1,
 2-オキサジンー3-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー4-イル、
 2H-5, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー5-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1
 , 2-オキサジンー6-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー3-イル、
 2H-5, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー4-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1,
 2-チアジンー5-イル、2H-5, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー6-イル、4H-
 ー5, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー3-イル、4H-5, 6-ジヒドロー1, 2-
 オキサジンー4-イル、4H-5, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー5-イル、4
 H-5, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー6-イル、4H-5, 6-ジヒドロー1,
 2-チアジンー3-イル、4H-5, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー4-イル、4H-
 ー5, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー5-イル、4H-5, 6-ジヒドロー1, 2-
 チアジンー6-イル、2H-3, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー3-イル、2H-
 3, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー4-イル、2H-3, 6-ジヒドロー1, 2-
 オキサジンー5-イル、2H-3, 6-ジヒドロー1, 2-オキサジンー6-イル、2H
 ー3, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー3-イル、2H-3, 6-ジヒドロー1, 2-
 チアジンー4-イル、2H-3, 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー5-イル、2H-3
 , 6-ジヒドロー1, 2-チアジンー6-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-オキ
 サジンー3-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-オキサジンー4-イル、2H-3
 , 4-ジヒドロー1, 2-オキサジンー5-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-オ
 キサジンー6-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-チアジンー3-イル、2H-3
 , 4-ジヒドロー1, 2-チアジンー4-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-チア
 ジンー5-イル、2H-3, 4-ジヒドロー1, 2-チアジンー6-イル、2, 3, 4,
 5-テトラヒドロピリダジンー3-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジンー4
 ーイル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジンー5-イル、2, 3, 4, 5-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロピリダジン-6-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-4-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-4-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-5-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-6-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリダジン-4-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-オキサジン-2-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-オキサジン-4-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-オキサジン-5-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-オキサジン-6-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-チアジン-2-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-チアジン-4-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-チアジン-5-イル、4H-5, 6-ジヒドロ-1, 3-チアジン-6-イル、3, 4, 5-6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-5-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-6-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チアジン-2-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チアジン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チアジン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チアジン-6-イル、2H-1, 3-オキサジン-2-イル、2H-1, 3-オキサジン-4-イル、2H-1, 3-オキサジン-5-イル、2H-1, 3-オキサジン-6-イル、2H-1, 3-チアジン-2-イル、2H-1, 3-チアジン-4-イル、2H-1, 3-チアジン-5-イル、2H-1, 3-チアジン-6-イル、4H-1, 3-オキサジン-2-イル、4H-1, 3-オキサジン-4-イル、4H-1, 3-オキサジン-5-イル、4H-1, 3-オキサジン-6-イル、4H-1, 3-チアジン-2-イル、4H-1, 3-チアジン-4-イル、4H-1, 3-チアジン-5-イル、4H-1, 3-チアジン-6-イル、6H-1, 3-オキサジン-2-イル、6H-1, 3-オキサジン-4-イル、6H-1, 3-オキサジン-5-イル、6H-1, 3-オキサジン-6-イル、6H-1, 3-チアジン-2-イル、6H-1, 3-オキサジン-4-イル、6H-1, 3-オキサジン-5-イル、6H-1, 3-チアジン-6-イル、2H-1, 4-オキサジン-2-イル、2H-1, 4-オキサジン-3-イル、2H-1, 4-オキサジン-5-イル、2H-1, 4-オキサジン-6-イル、2H-1, 4-チアジン-2-イル、2H-1, 4-チアジン-3-イル、2H-1, 4-チアジン-5-イル、2H-1, 4-チアジン-6-イル、4H-1, 4-オキサジン-2-イル、4H-1, 4-オキサジン-3-イル、4H-1, 4-チアジン-2-イル、4H-1, 4-チアジン-3-イル、1, 4-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 4-ジヒドロピリダジン-4-イル、1, 4-ジヒドロピリダジン-5-イル、1, 4-ジヒドロピリダジン-6-イル、1, 4-ジヒドロピラジン-2-イル、1, 2-ジヒドロピラジン-2-イル、1, 2-ジヒドロピラジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピラジン-5-イル、1, 2-ジヒドロピラジン-6-イル、1, 4-ジヒドロピリミジン-2-イル、1, 4-ジヒドロピリミジン-4-イル、1, 4-ジヒドロピリミジン-5-イル、1, 4-ジヒドロピリミジン-6-イル、3, 4-ジヒドロピリミジン-2-イル、3, 4-ジヒドロピリミジン-4-イル、3, 4-ジヒドロピリミジン-5-イルまたは3, 4-ジヒドロピリミジン-6-イルなど。

【0064】

N結合した、5員の、部分的に不飽和の環、例えば2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2, 5-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、2, 5-ジヒドロイソチアゾール-2-イ

10

20

30

40

50

ル、2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2, 3-ジヒドロオキサゾール-3-イル、2, 3-ジヒドロチアゾール-3-イルなど。

【0065】

N結合した、6員の、部分的に不飽和の環、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、2H-5, 6-ジヒドロ-1, 2-オキサジン-2-イル、2H-5, 6-ジヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル、2H-3, 6-ジヒドロ-1, 2-オキサジン-2-イル、2H-3, 6-ジヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル、2H-3, 4-ジヒドロ-1, 2-オキサジン-2-イル、2H-3, 4-ジヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-2-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-1-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-2-イル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリダジン-1-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-3-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-3-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チアジン-4-イル、2H-1, 2-オキサジン-2-イル、2H-1, 2-チアジン-2-イル、4H-1, 4-オキサジン-4-イル、4H-1, 4-チアジン-4-イル、1, 4-ジヒドロピリダジン-1-イル、1, 4-ジヒドロピラジン-1-イル、1, 2-ジヒドロピラジン-1-イル、1, 4-ジヒドロピリミジン-1-イルまたは3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イルなど。

【0066】

ヘタリール：通常1, 2, 3もしくは4個の窒素原子または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子、場合によって、環員としての炭素原子に加えて、環員としての1, 2または3個の窒素原子を有する5または6員の芳香族複素環式基、例えば

1, 2, 3もしくは4個の窒素原子または酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を有し、適切な場合には、環員として1, 2または3個の窒素原子を有する、C結合した、5員のヘテロ芳香族基、例えば2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-イル、1, 2, 3-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4, 5-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イルなど。

【0067】

環員として、1, 2, 3または4個の窒素原子を有する、C結合した、6員のヘテロ芳香族基、例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピラジン-2-イル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-5-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル、1, 2, 4, 5-テトラジン-3-イルなど。

【0068】

環員として1, 2, 3または4個の窒素原子を有する、N結合した、5員のヘテロ芳香

10

20

30

40

50

族基、例えばピロールー1ーイル、ピラゾールー1ーイル、イミダゾールー1ーイル、1, 2, 3-トリアゾールー1ーイル、1, 2, 4-トリアゾールー1ーイル、テトラゾールー1ーイルなどである。

【0069】

ヘテロシクリルはまた、上述の5または6員の複素環式環のうちの1つと、これに縮合したさらなる飽和、不飽和または芳香族炭素環、例えばベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセンまたはシクロヘキサジエン環など、またはこれに縮合したさらなる5または6員の複素環式環（後者は、同様に飽和、不飽和または芳香族であってよい。）とを有する二環式複素環も含む。これらは、例えばキノリニル、イソキノリニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ [b] チアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリルおよびベンズイミダゾリルを含む。縮合ベンゼン環を含む5から6員のヘテロ芳香族化合物の例として、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、クロメニルおよびクロマニルが挙げられる。

10

【0070】

アリールアルキル：アルキレン基を介して、特にメチレン、1, 1-エチレンまたは1, 2-エチレン基を介して連結している、上で定義されたようなアリール基、例えばベンジル、1-フェニル-エチルおよび2-フェニルエチルである。

【0071】

アリールアルケニル：アルケニレン基を介して、特に1, 1-エテニル、1, 2-エテニルまたは1, 3-プロペニル基を介して連結している、上で定義されたようなアリール基、例えば2-フェニルエテン-1-イルおよび1-フェニルエテン-1-イルなどである。

20

【0072】

シクロアルコキシ：酸素原子を介して連結している、上で定義されたようなシクロアルキル基、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシなどである。

【0073】

シクロアルキルアルキル：アルキレン基を介して、特にメチレン、1, 1-エチレンまたは1, 2-エチレン基を介して連結している、上で定義されたようなシクロアルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルまたはシクロヘキシルメチルなどである。

30

【0074】

ヘテロシクリルアルキルおよびヘタリールアルキル：アルキレン基を介して、特にメチレン、1, 1-エチレンまたは1, 2-エチレン基を介して連結している、上で定義されたようなヘテロシクリルまたはヘタリール基である。

【0075】

「場合によって置換されている」という表現は、本発明の文脈において、それぞれの部分が置換されている、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、OH、SH、CN、 CF_3 、 $O-CF_3$ 、 $COOH$ 、 $O-CH_2-COOH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $CON-(C_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $SO_2N-(C_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $NH-SO_2-C_1-C_6-アルキル$ 、 $NH-CO-C_1-C_6-アルキル$ 、 $SO_2-C_1-C_6-アルキル$ 、 $O-フェニル$ 、 $O-CH_2-フェニル$ 、 $CONH-フェニル$ 、 $SO_2NH-フェニル$ 、 $CONH-ヘタリール$ 、 $SO_2NH-ヘタリール$ 、 $SO_2-フェニル$ 、 $NH-SO_2-フェニル$ 、 $NH-CO-フェニル$ 、 $NH-SO_2-ヘタリール$ および $NH-CO-ヘタリール$ から選択される1、2もしくは3つ、特に1つの置換基を有することを意味し、最後に挙げた11の基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび

40

50

C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される、1、2または3つの置換基を有していてもよい。

【0076】

カルバイン阻害剤としてのこれらの使用に対して、変数 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Q 、 A 、 Y および X は、好ましくは以下の意味を有し、この場合、これらは、単独および互いの組合せの両方において考慮されて、式Iの化合物の特別な実施形態を表す：

R^1 は、 C_1-C_{10} -アルキル、好ましくは C_3-C_{10} -アルキル（部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよい、および／または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有していてもよい。）、特に非置換の C_1-C_{10} -アルキル、具体的には非置換の C_3-C_{10} -アルキルまたは C_3-C_{10} -アルキル（部分的もしくは完全にハロゲン化されてあり、および／または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有する。）、

C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、具体的には C_3-C_7 -シクロアルキルメチル、1-（ C_3-C_7 -シクロアルキル）エチルまたは2-（ C_3-C_7 -シクロアルキル）エチル（このシクロアルキル部分は、1、2、3または4つの基 R^{1b} を有していてもよい。）、極めて具体的には、シクロヘキシルメチル、

フェニル- C_1-C_4 -アルキルおよびヘタリール- C_1-C_4 -アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘタリールメチル、1-ヘタリールエチル、2-ヘタリールエチル、例えばチエニルメチル、ピリジニルメチルなどであり、最後に挙げた基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であってよく、または1、2、3もしくは4個の、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持していてもよい。

【0077】

これらの中で好ましいのは、 R^1 が、 C_3-C_{10} -アルキル（非置換であり、または部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、および／または1、2もしくは3つの置換基 R^{1a} を有していてもよい。）、特に C_3-C_{10} -アルキルおよび最も好ましくは C_3-C_8 -アルキルである一般式Iの化合物である。

【0078】

同様にこれらの中で好ましいのは、 R^1 がフェニル- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルである一般式Iの化合物であり、最後に挙げた2つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持している。ヘタリール- C_1-C_4 -アルキルにおいて、ヘタリール部分は、ピリジルまたはチエニルが好ましい。

【0079】

ある特定の好ましい実施形態において、 R^1 は、フェニル- C_1-C_4 -アルキルであり、最も好ましくはベンジルであり、このフェニル- C_1-C_4 -アルキルまたはベンジルのフェニル環は、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持している。

【0080】

これに関連して、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は、存在する場合、上述の意味を有する。特に：

R^{1a} は、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシであり、

R^{1b} は、ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシであり、

R^{1c} は、ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、OH、SH、CN、COOH、O-CH₂-COOH、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、COO- C_1-C_6 -アルキル、CONH₂、CONH- C_1-C_6 -アルキル、SO₂NH- C_1-C_6 -アルキル、CON-（ C_1-C_6 -アルキル）₂、SO₂N-（ C_1-C_6 -アルキル）₂、NH-SO₂- C_1-C_6 -アルキル、NH-CO- C_1-C_6 -アルキル、SO₂- C_1-C_6 -アルキル、O-フェニル、O-CH₂-フェニル、CONH-フェニル、SO₂NH-フェニル、CONH-ヘタリール、SO₂NH-ヘタリール、SO₂-フ

エニル、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ -フェニル、 $\text{NH}-\text{CO}$ -フェニル、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ -ヘタリール、 $\text{NH}-\text{CO}$ -ヘタリール（最後に挙げた11の基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される、1、2もしくは3つの置換基を有していてもよい。））、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ ($p=0、1、2、3、4、5$ または6、特に0である。)および $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ ($q=2、3、4、5$ または6、特に2である。)であり、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}7}$ は、互いに独立して、水素または C_1-C_6 -アルキルであり、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、最後に挙げた5つの基は、非置換であり、または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシもしくは C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2、3もしくは4つの基を担持していてもよい。 $\text{R}^{\text{c}1}$ は、特にハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、特に C_1-C_2 -フルオロアルキル、例えば CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、特に CF_3 など、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシ、特に C_1-C_2 -フルオロアルコキシ、例えば $\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $\text{O}-\text{CHF}_2$ または $\text{O}-\text{CH}_2\text{F}$ 、特に OCF_3 などである。

【0081】

R^2 は、特に：

アリールまたはヘタリールであり、最後に挙げた2つの基の中のアリールおよびヘタリールは、非置換であってよく、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} を担持していてもよい。

【0082】

これらの中で好ましいのは、 R^2 が、アリールおよびヘタリールから選択され、具体的にはフェニル、ナフチル、チエニルおよびピリジルから選択され、最も好ましくはフェニルおよびナフチルから選択される一般式Iの化合物であり、アリールおよびヘタリール（またはフェニル、ナフチル、チエニルおよびピリジル）は、非置換であってよく、または1、2、3もしくは4つの、特に1もしくは2つの、同一もしくは異なる基 R^{2b} を担持していてもよい。

【0083】

これに関連して、 R^{2b} は、存在する場合、上述の意味を有する。特に：
 R^{2b} は、ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 OH 、 SH 、 CN 、 CF_3 、 $\text{O}-\text{CF}_3$ 、 COOH 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{CON}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})_2$ 、 $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ 、 $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ 、 O -フェニル、 $\text{O}-\text{CH}_2$ -フェニル、 CONH -フェニル、 SO_2NH -フェニル、 CONH -ヘタリール、 SO_2NH -ヘタリール、 SO_2 -フェニル、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ -フェニル、 $\text{NH}-\text{CO}$ -フェニル、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ -ヘタリール、 $\text{NH}-\text{CO}$ -ヘタリール（最後に挙げた11の基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される、1、2もしくは3つの置換基を有していてもよい。））、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ ($p=0、1、2、3、4、5$ または6、特に0である。)および $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ ($q=2、3、4、5$ または6、特に2である。)であり、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}7}$ は、互いに独立して、水素または C_1-C_6 -アルキルであり、またはこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、最後に挙げた5つの基は、非置換であり、または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシもしくは C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2、3もしくは4つの基を担持していてもよい。

【0084】

R^{3a} 、 R^{3b} は、特にOHであり、または基 $CR^{3a}R^{3b}$ は、カルボニル基であり、後者が最も好ましい。

【0085】

Qは、一重結合または部分Alk'-Zであり、
Zは、 R^2 に結合しており、好ましくは、一重結合、O、SおよびNR^q (R^q は、水素、 C_1-C_4 -アルキルおよび C_1-C_4 -ハロアルキルから選択され、Alk'は、好ましくは、直鎖状 C_1-C_3 -アルカンジイルである。)から選択される。

【0086】

Qが一重結合、 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、具体的には CH_2 または CH_2-CH_2 である、式Iの化合物が特に好ましい。

10

【0087】

Xは、基 $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ であり、 R^{x2} および R^{x3} は、上述の意味のうちの1つを有する。これらの中で好ましい化合物が、以下の化合物である：

R^{x2} は、H、OH、CN、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル (1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。)、または C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、またはヘタリール- C_1-C_4 -アルキル (最後に挙げた4の基の中のアリール、ヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有する。)。特に R^{x2} は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル (C_1-C_6 -アルキルは、1または2つの置換基 R^{xa} を有する。))であり、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、アリール、ヘタリール、アリール- C_1-C_4 -アルキル、またはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルである。

20

R^{x3} は、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する C_1-C_6 -アルキルである。特に R^{x3} は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、1もしくは2つの置換基 R^{xa} を有する C_1-C_6 -アルキルである。 R^{x3} は、極めて特に好ましくは水素である。

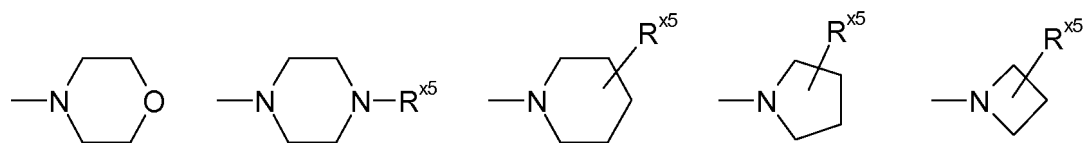
30

【0088】

同様に好ましい式Iの化合物は、基 $NR^{x2}R^{x3}$ が、以下の式の窒素複素環である化合物である：

【0089】

【化6】



40

(式中、 R^{x5} は、水素であり、または R^{xb} に対して示された意味を有する。特に、 R^{x5} は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルキル (1、2もしくは3つの置換基 R^{xa} を有する。)、または C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、もしくは $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $CON-(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $SO_2N-(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $CONH$ -フェニル、 SO_2NH -フェニル、 $CONH$ -ヘタリール、 SO_2NH -ヘタリールであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2もしくは3つの置換

50

基を有していてもよい)。特に、 R^{x5} は、水素または C_1-C_4 -アルキルである。この実施形態において、基 $NR^{x2}R^{x3}$ は、好ましくはモルホリン-4-イルである。

【0090】

本発明の特に好ましい実施形態において、Xは、 $C(O)-NH_2$ である。

【0091】

本発明の別の特に好ましい実施形態において、Xは、 $C(O)-NHR^{x22}$ であり、 R^{x22} は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルコキシ、フェニル（フェニルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの基 R^{xd} で置換されている。）
、フェニル- C_1-C_4 -アルキル（フェニル- C_1-C_4 -アルキルのフェニル部分は、非置換であり、または1、2もしくは3つの基 R^{xd} で置換されている。）ヘタリール、 C_3-C_7 -シクロアルキルおよび C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルから好ましくは選択される。本発明の別の特に好ましい実施形態において、Xは、 $C(O)-NHR^{x22}$ であり、 R^{x22} は、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルであり、ヘテロシクリルは、環員として、O、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を有する5、6または7員の複素環式基であり、ヘタリールは、環員として、O、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロ芳香族基であり、ヘタリール- C_1-C_4 -アルキルのヘタリール部分は、非置換であり、または1、2もしくは3つの基 R^{xd} で置換されている。 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキルの好ましい例として、テトラヒドロフラン-2-イルメチルまたはテトラヒドロフラン-2-イルエチルがある。ヘタリール- C_1-C_4 -アルキルの好ましい例として、ピリジン2-イルメチル、ピリジン3-イルメチル、ピリジン4-イルメチル、ピリジン2-イルエチル、ピリジン3-イルエチル、ピリジン4-イルエチル、ピリジン2-イルプロピル、ピリジン3-イルプロピル、ピリジン4-イルプロピル、チオフェン-2-イルメチル、チオフェン-2-イルエチル、フラン-2-イルメチル、フラン-2-イルエチル、オキサゾール-2-イルメチル、オキサゾール-2-イルエチル、チアゾール-5-イルメチル、チアゾール-2-イルメチル、チアゾール-5-イルエチル、チアゾール-2-イルエチル、チアゾール-4-イルメチル、チアゾール-4-イルメチル、ベンゾチアゾール-2-イルメチルまたはベンゾチアゾール-2-イルエチルがある。

【0092】

特に R^{x22} は、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、フェニル、フェニル- C_1-C_4 -アルキルまたはヘタリール- C_1-C_4 -アルキルであり、最後に挙げた3つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有し、ヘタリールは、環員として、O、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロ芳香族基であり、ヘテロシクリルは、環員として、O、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を有する、5、6または7員の複素環式基である。 R^{xd} は、好ましくは、塩素またはフッ素などのハロゲン、 C_1-C_4 -ハロアルキル、特に C_1-C_2 -フルオロアルキルであり、このようなトリフルオロメチルまたは C_1-C_4 -アルキル、例えばメチルまたはエチルなど、または隣接するC原子に結合した2つの基 R^{xd} は、一緒になって、部分 $-O-CH_2-O-$ を形成する。

【0093】

特に好ましいのは、 R^{x22} は、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ベンジル、2-クロロベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-2-イルエチル、ピリジン2-イルプロピル、ピリジン-4-イルメチル、チオフェン-2-イルメチル、フラン-2-イルメチル、オキサゾール-2-イルメチル、チアゾール-5-イルメチル、チアゾール-2-イルメチル、ベンゾチアゾール-2-イルメチル、オキサゾール-2-イルメチルまたはテトラヒ

ドロフラン-2-イルである式 I の化合物である。

【0094】

本発明の別の実施形態において、Xは、 $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ であり、 R^{x4} は、好ましくは水素または C_1-C_6 -アルキルであり、特に水素である。この実施形態において、 R^{x3} は、好ましくは水素である。 R^{x2} は、好ましくは CO -アリアルであり、特にベンゾイルまたはアリアル- C_1-C_4 -アルキルであり、特にベンジルである。

【0095】

本発明の別の実施形態において、Xは水素である。

【0096】

本発明の別の実施形態において、Xは、 $C(O)OR^{x1}$ であり、 R^{x1} は、上述の意味を有する。特に、 R^{x1} は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、1、2または3つの置換基 R^{xa} を有する C_1-C_6 -アルキルであり、または C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、アリアル、ヘタリアル、アリアル- C_1-C_4 -アルキルもしくはヘタリアル- C_1-C_4 -アルキルがあり、最後に挙げた4つの基の中のアリアルおよびヘタリアルは、非置換であり、または1、2もしくは3つの置換基 R^{xd} を有する。

【0097】

これに関連して、 R^{xa} は、上述の意味を有し、特にOH、 C_1-C_4 -アルコキシ、または C_1-C_4 -ハロアルコキシである。これに関連して、 R^{xd} は、上述の意味を有し、好ましくはF、Cl、OH、COOH、 $C(O)NH_2$ 、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキルチオ、 C_1-C_4 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_4$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $NH-C_1-C_4$ -アルキル、 $NH-C(O)C_1-C_4$ -アルキルまたは $SO_2-C_1-C_4$ -アルキルである。

【0098】

Aは、 $C=O$ 、 $S(=O)$ および $S(=O)_2$ から選択される。

【0099】

本発明の好ましい実施形態において、Aは $C=O$ である。

【0100】

R^4 は水素である。本発明の好ましい実施形態において、基 R^4 を担持している炭素原子は、主にR立体配置を有する。

【0101】

本発明の別の好ましい実施形態において、 R^4 は存在しない。

【0102】

Yは、部分 CH_2-CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $N(R^{y\#})-CH_2$ または $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ であり、または、 R^4 が存在しない場合、部分 $CH=CH-CH=$ であり、これら部分のそれぞれにおいて、1または2個の水素原子が基 R^y で置き換えられていてもよく、基 R^y は、同一でありまたは異なっているとしてもよく、基 $R^{y\#}$ は、上述の意味のうちの1つを有する。

【0103】

本発明の好ましい実施形態において、Yは、部分 CH_2-CH_2 または $CH_2CH_2CH_2$ であり、特に好ましくは、部分 CH_2-CH_2 であり、これら部分のそれぞれにおいて、1または2個の水素原子が、基 R^y で置き換えられていてもよく、基 R^y は、同一でありまたは異なっているとしてもよく、それぞれが、上述の意味のうちの1つを有する。

【0104】

本発明の別の好ましい実施形態において、Yは、部分 $N(R^{y\#})-CH_2$ または $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ であり、これら部分のそれぞれにおいて、1または2個の水素

10

20

30

40

50

原子が基 R^Y で置き換えられていてもよく、基 R^Y は、同一でありまたは異なっているとしてもよく、基 $R^{Y\#}$ は、上述の意味のうちの1つを有する。好ましくは、 $N(R^{Y\#})-CH_2$ および $N(R^{Y\#})-CH_2-CH_2$ は、それぞれ、窒素原子を介して変数 A に結合している。

【0105】

本発明の好ましい実施形態において、Y は、1 または 2 個の水素原子が基 R^Y で置き換えられていてもよい、部分 $CH=CH-CH=$ であり、基 R^Y は、同一でありまたは異なってもよく、それぞれ、上述の意味のうちの1つを有する。

【0106】

変数 Y を含む式 I の環状基は、好ましくは、0、1 または 2 個の、同一であるまたは異なる、水素以外の置換基 R^Y を有し、より好ましくは、0 または 1 つの、水素以外の置換基 R^Y を有する。特に好ましいのは、すべての置換基 R^Y が水素である式 I の化合物である。

【0107】

水素ではない置換基 R^Y が存在する場合、置換基 R^Y は、OH、F、Cl、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CONR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $NH-SO_2-R^{Y4}$ 、 $-(CH_2)_p-NR^{Y6}R^{Y7}$ 、 $NH-CO-R^{Y5}$ 、(p は、0、1、2、3、4、または 5 であり、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} 、 R^{Y5} 、 R^{Y6} 、 R^{Y7} は、上述の意味を有し、好ましくは以下に好ましいと言及された意味を有し、特に H および C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジルおよび O -ベンジルであり、ここで最後に挙げた 3 つの基の中のフェニル環は、ハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、CHO、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、および $SO_2-C_1-C_6$ -アルキルから選択される、1、2 または 3 つの置換基を有していてもよい。) から選択されるのが好ましい。

【0108】

特に、水素でない R^Y は、OH、F、Cl、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CONH-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2N(C_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $(CH_2)_p-N(C_1-C_6-アルキル)_2$ (p は、2、3 または 4 である。) である。

【0109】

水素でない R^Y は、特に好ましくは F、Cl、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ または C_1-C_3 -アルキルである。

【0110】

水素でない置換基 $R^{Y\#}$ が存在する場合、置換基 $R^{Y\#}$ は、 NH_2 、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CONR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $NH-SO_2-R^{Y4}$ 、 $-(CH_2)_p-NR^{Y6}R^{Y7}$ 、 $NH-CO-R^{Y5}$ (p

10

20

30

40

50

は、0、1、2、3、4、または5であり、 R^{y2} 、 R^{y3} 、 R^{y4} 、 R^{y5} 、 R^{y6} 、 R^{y7} は、上述の意味を有し、好ましくは以下で好ましいとして言及された意味を有し、特にHおよび C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジルおよびO-ベンジルであり、最後に挙げた3つの基の中のフェニル環は、ハロゲン、OH、SH、 NO_2 、 $COOH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 CHO 、 CN 、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_1-C_6 -ハロアルキルチオ、 $CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CO-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $NHCHO$ 、 $NH-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、および $SO_2-C_1-C_6$ -アルキルから選択される、1、2または3つの置換基を有していてもよい。)から選択されるのが好ましい。

10

【0111】

特に、水素でない $R^{y\#}$ は、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルキルアミノ、 C_1-C_6 -ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、イミダゾリル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 $CONH-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2N(C_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $(CH_2)_p-N(C_1-C_6-アルキル)_2$ (p は2、3または4である。)である。

【0112】

水素でない $R^{y\#}$ は、特に好ましくは CF_3 、 CHF_2 または C_1-C_3 -アルキルである。

20

【0113】

より好ましいのは、

Yは、部分 CH_2-CH_2 または $CH_2-CH_2-CH_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、

Aは $C=O$ であり、

R^1 は、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持するフェニル- C_1-C_4 -アルキルであり、

30

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 $CONH_2$ または $CONHR^{x22}$ であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $CR^{3a}R^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

【0114】

またより好ましいのは、

Yは、部分 CH_2-CH_2 または $CH_2-CH_2-CH_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

40

Qは、一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、

Aは $C=O$ であり、

R^1 は、 C_3-C_8 -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 $CONH_2$ または $CONHR^{x22}$ であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $CR^{3a}R^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

【0115】

またより好ましいのは、

50

Yは、部分 $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持するフェニル- $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$ であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

10

【0116】

またより好ましいのは、

Yは、部分 $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 $\text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$ であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

20

【0117】

またより好ましいのは、

Yは、部分 $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2$ または $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持するフェニル- $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 CONH_2 または CONHR^{x2} であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

30

【0118】

さらにより好ましいのは、

Yは、部分 $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2$ または $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、このそれぞれの部分は、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、 $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2$ および $\text{N}(\text{R}^{y\#}) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ は、それぞれ、好ましくは窒素原子を介して変数Aに結合しており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されていてもよく、

40

50

Xは、 CONH_2 または CONHR^{x22} であり、
 R^{3a} および R^{3b} は、それぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

【0119】

またより好ましいのは、

Yは、部分 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 、であり、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、非置換であり、または1、2、3もしくは4つの、同一であるもしくは異なる基 R^{1c} を担持するフェニル- C_1-C_4 -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 CONH_2 または CONHR^{x22} であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

【0120】

またより好ましいのは、

Yは、部分 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 、であり、1または2個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられており、

Qは、一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、

Aは $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^1 は、 C_3-C_8 -アルキルであり、

R^2 は、フェニルまたはナフチルであり、フェニルおよびナフチルは、非置換であり、または1もしくは2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} で置換されており、

Xは、 CONH_2 または CONHR^{x22} であり、

R^{3a} および R^{3b} はそれぞれOHであり、または基 $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ は、カルボニル基である式Iの化合物である。

【0121】

さもなければ、基 R^{ya} 、 R^{yb} 、 R^{yd} 、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{y1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{y2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{y3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{y4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{y5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{y6} 、 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} および R^{y7} は、別途示されていない限り、互いに独立して、好ましくは以下の意味のうちの1つを有する：

R^{ya} ： C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシ。

R^{yb} ：ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシ。

R^{yd} ：F、Cl、OH、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、CN、 NH_2 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 C_1-C_4 -アルキルチオ、 C_1-C_4 -ハロアルキルチオ、 $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキルまたは $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル。

【0122】

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{y1} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチルであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3つの置換基を有する。

【0123】

R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{y2} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、

フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチルであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3つの置換基を有する。

【0124】

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{y3} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキルであり、または R^{a2} と R^{a3} （同様に R^{b2} と R^{b3} 、 R^{c2} と R^{c3} および R^{y2} と R^{y3} ）は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、最後に挙げた5つの基は、非置換であり、または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される、1、2、3または4つの基を担持しているもよい。

10

【0125】

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{y4} は、互いに独立して、 C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチルであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3つの置換基を有する。

【0126】

R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{y5} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチルであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3つの置換基を有する。

20

【0127】

R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{y6} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、フェニル、ベンジル、ヘタリールおよびヘタリールメチルであり、最後に挙げた4つの基の中のフェニルおよびヘタリールは、非置換であり、またはハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシおよび C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2または3つの置換基を有する。

30

【0128】

R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 、 R^{y7} は、互いに独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキルであり、または R^{a6} と R^{a7} （同様に R^{b6} と R^{b7} 、 R^{c6} と R^{c7} および R^{y6} と R^{y7} ）は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジンまたはピペラジン残基であり、最後に挙げた5つの基は、非置換であり、または C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシまたは C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される、1、2、3または4つの基を担持しているもよい。

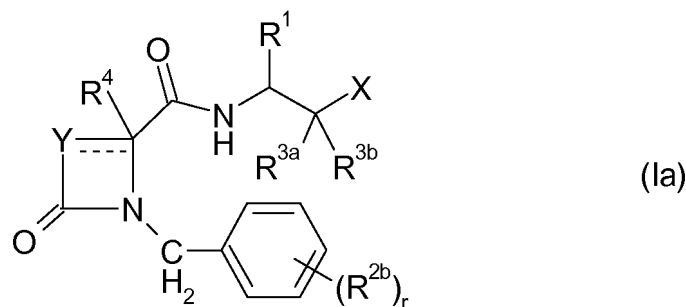
【0129】

本発明の式Iのカルボキサミ化合物の中で好ましいのは、一般式Iaに相当する化合物である

40

【0130】

【化 7】



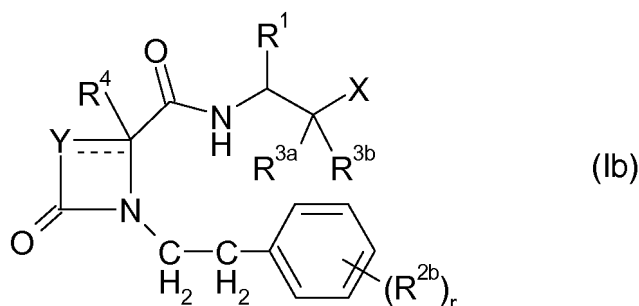
(式中、X、Y、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^{2b} は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有し、 r は、0から4、好ましくは0から2、特に0から1の整数である。) 式I aにおいて、変数Yは、好ましくは、部分 CH_2-CH_2 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $N(R^{y\#})-CH_2$ 、 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ または $CH=CH-CH=$ であり、それぞれ、1または2個、好ましくは1個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられている。また好ましいのは、I aの互変異性体、薬学的に適切なその塩およびその互変異性体である。

【0131】

本発明の式Iのカルボキサミド化合物の中で好ましいのはまた、一般式I bに相当する化合物である

【0132】

【化 8】



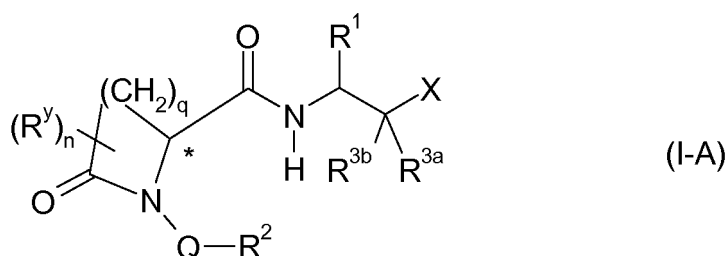
(式中、X、Y、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^{2b} は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有し、 r は、0から4、好ましくは0から2、特に0から1の整数である。) 式I bにおいて、変数Yは、好ましくは、部分 CH_2-CH_2 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $N(R^{y\#})-CH_2$ 、 $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ または $CH=CH-CH=$ であり、それぞれ、1または2個、好ましくは1個のH原子が、同一であるまたは異なる基 R^y で場合によって置き換えられている。また好ましいのは、I bの互変異性体、薬学的に適切なこの塩およびこの互変異性体である。

【0133】

本発明の式Iのカルボキサミド化合物の中で好ましいのはまた、一般式I-Aに相当する化合物である

【0134】

【化 9】



10

20

30

40

50

(式中、X、Q、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^y は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有し、変数nは、0、1または2、好ましくは0または1であり、変数qは、2または3、好ましくは2である。)式I-Aでは、Qは、好ましくは一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、特に好ましいのは、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 である。変数 R^2 は、好ましくはフェニルであり、このフェニルは、非置換であり、または1から4つ、好ましくは1から2つの、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} を担持している。式I-Aの好ましい化合物において、アスタリスクと共に示されている炭素原子は、主にR立体配置を有する。また好ましいのは、I-Aの互変異性体、薬学的に適切なこの塩およびこの互変異性体である。

【0135】

10

式I-Aの化合物において、アスタリスク(*)付で示された炭素原子は、キラリティーの中心である。よって、化合物I-Aは、このキラリティーの中心に対してR立体配置またはS立体配置を有していてもよい。この中央がR立体配置を有する化合物と、この中央がS立体配置を有する化合物とをほとんど同じ量で含有する、I-Aの立体異性体の混合物を、rac-化合物として命名し、一方の立体配置がかなり優位を占める化合物を、それぞれR化合物およびS化合物と命名する。

【0136】

式I-Aの化合物の好ましい例は以下を含む：

rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

20

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

30

rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

(2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

、
(2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

50

- rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-2-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-ピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-シアノベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

50

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-フェニルプロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(4-(エチル(メチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(エチル(メチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(4-(エチル(メチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(4-(2-クロロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-クロロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(4-(2-クロロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-

50

カルボキサミド、

rac-N-(4-(イソプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(イソプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(イソプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

10

rac-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

20

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

30

(2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2

50

－イル)－1－(2－メトキシ－6－(トリフルオロメチル)ベンジル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2S)－N－(4－(ベンジルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－1－(2－メトキシ－6－(トリフルオロメチル)ベンジル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－N－(3,4－ジオキソ－1－フェニル－4－(2－(ピリジン－2－イル)エチルアミノ)ブタン－2－イル)－5－オキソ－1－(2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン－2－カルボキサミド、

(2R)－N－(3,4－ジオキソ－1－フェニル－4－(2－(ピリジン－2－イル)エチルアミノ)ブタン－2－イル)－5－オキソ－1－(2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン－2－カルボキサミド、

10

(2S)－N－(3,4－ジオキソ－1－フェニル－4－(2－(ピリジン－2－イル)エチルアミノ)ブタン－2－イル)－5－オキソ－1－(2－(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2R)－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

20

(2S)－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2R)－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2S)－1－(2－クロロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

30

(2R)－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2S)－N－(4－(シクロプロピルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

40

(2R)－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

(2S)－1－(2,6－ジフルオロベンジル)－N－(4－(エチルアミノ)－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソピロリジン－2－カルボキサミド、

rac－N－(4－アミノ－3,4－ジオキソ－1－フェニルブタン－2－イル)－5－オキソ－1－[2－メトキシ－6－(トリフルオロメチル)ベンジル]ピロリジン－2－カルボキサミド、

50

(2 R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

rac - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

rac - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - フェニルエチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - フェニルエチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (2 - フェニルエチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

rac - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チアゾール - 5 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

、
(2 R) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チアゾール - 5 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

(2 S) - 1 - ベンジル - N - (3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 4 - (チアゾール - 5 - イルメチルアミノ) ブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

rac - N - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

rac - 1 - ベンジル - N - (4 - モルホリノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 R) - 1 - ベンジル - N - (4 - モルホリノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - 1 - ベンジル - N - (4 - モルホリノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、

rac - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 R) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、

(2 S) - N - (4 - (エチルアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(4-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(4-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジ

10

20

30

40

50

オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジ
 オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 (2S)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジ
 オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-
 イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-
 イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド
 、
 (2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-
 イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド
 、
 rac-1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジ
 オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 (2R)-1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-
 ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサ
 ミド、
 (2S)-1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-
 ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサ
 ミド、
 rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミノ)
)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミ
 ノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミノ)
)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-N-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-3,4-ジ
 オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリ
 ジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-N-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-
 3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロ
 リジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-N-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-
 3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロ
 リジン-2-カルボキサミド、
 rac-1-ベンジル-N-(4-(4-フルオロベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ
 -1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2R)-1-ベンジル-N-(4-(4-フルオロベンジルアミノ)-3,4-ジオキ
 ソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 (2S)-1-ベンジル-N-(4-(4-フルオロベンジルアミノ)-3,4-ジオキ
 ソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、
 rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(トリフル
 オロメチル)ベンジルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボ
 キキサミド、
 (2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル) ベンジルアミノ) ブタン-2-イル) -5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

10

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

20

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(4-(S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

30

rac-1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

40

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

(2S)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド、

rac-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリ

フルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミドおよび

(2S)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタ

50

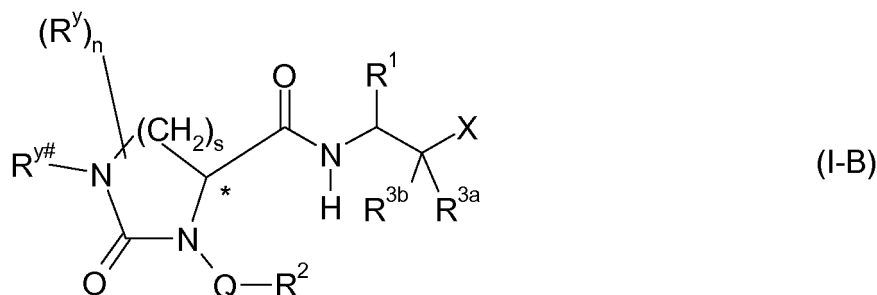
ン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド。

【0137】

本発明の式 I のカルボキサミド化合物の中で好まれるのはまた、一般式 I-B に相当する化合物である

【0138】

【化10】



10

(式中、X、Q、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^yおよびR^{y#}は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有し、変数nは、0、1または2、好ましくは0または1であり、変数sは、1または2、好ましくは1である。)式 I-Bでは、Qは、好ましくは一重結合、部分CH₂またはCH₂-CH₂であり、特に好ましいのは、部分CH₂またはCH₂-CH₂である。変数R²は、好ましくはフェニルであり、このフェニルは、非置換であり、または1から4個、好ましくは1から2個の、同一であるもしくは異なる基R^{2b}を担持している。式 I-Bの好ましい化合物において、アステリスクと共に示されている炭素原子は、主にR立体配置を有する。また好ましいものは、I-Bの互変異性体、薬学的に適切なこの塩およびこの互変異性体である。

20

【0139】

式 I-B の化合物において、アステリスク (*) 付で示された炭素原子は、キラリティーの中心である。よって、化合物 I-B は、このキラリティーの中心に対してR立体配置またはS立体配置を有していてもよい。この中央がR立体配置を有する化合物と、この中央がS立体配置を有する化合物とをほとんど同じ量で含有する、I-Aの立体異性体の混合物を、rac-化合物として命名し、一方の立体配置がかなり優位を占める化合物を、それぞれR化合物およびS化合物と命名する。

30

【0140】

式 I-B の化合物の好ましい例は以下を含む：

rac-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキサミド、

(4R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキサミド、

(4S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキサミド。

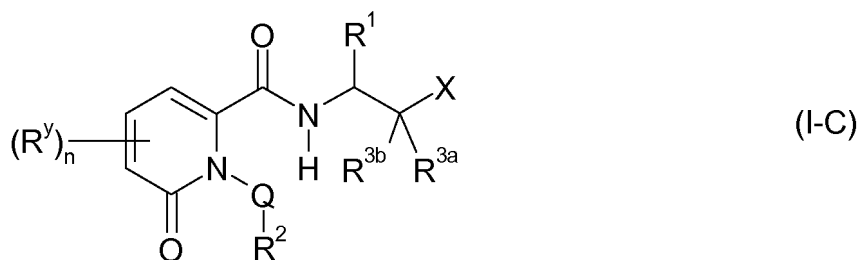
40

【0141】

本発明の式 I のカルボキサミド化合物の中で好ましいのはまた、一般式 I-C に相当する化合物である

【0142】

【化 1 1】



(式中、X、Q、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^y は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有し、変数nは、0、1または2、好ましくは0または1である。)。式I-Cでは、Qは、好ましくは一重結合、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 であり、特に好ましいのは、部分 CH_2 または CH_2-CH_2 である。変数 R^2 は、好ましくはフェニルであり、このフェニルは、非置換であり、または1から4個、好ましくは1から2個の、同一であるもしくは異なる基 R^{2b} を担持している。また好ましいのは、I-Cの互変異性体、薬学的に適切なこの塩およびこの互変異性体である。

10

【0143】

式I-Cの化合物の好ましい例は以下を含む：

N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド。

20

【0144】

式Iの化合物の好ましい例は、Yが CH_2-CH_2 であり、Aが SO_2 でありQが CH_2 である場合、以下を含む：

N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド1, 1-ジオキシド、

(3R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド1, 1-ジオキシド、および

(3S)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド1, 1-ジオキシド。

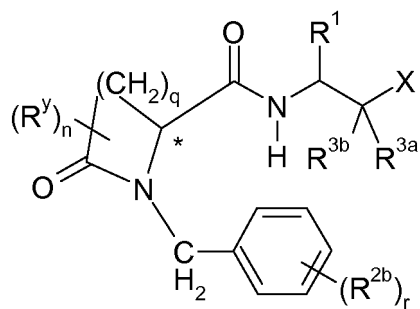
【0145】

30

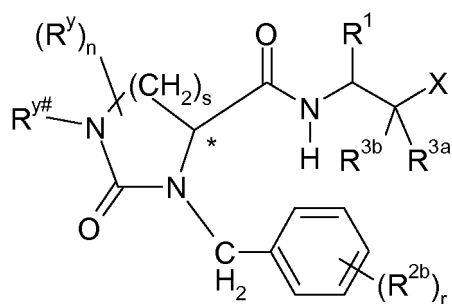
次に、本発明の式I-Aのカルボキサミド化合物の中で好ましいのは、一般式Ia-A、Ia-BまたはIa-Cに相当する化合物である

【0146】

【化 1 2】

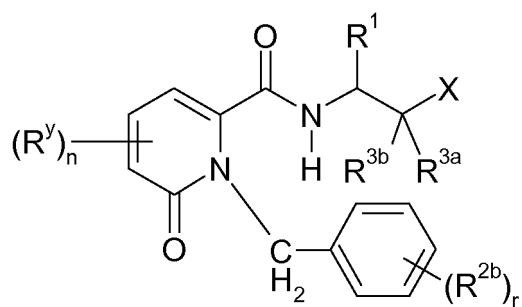


(Ia-A)



(Ia-B)

10



(Ia-C)

20

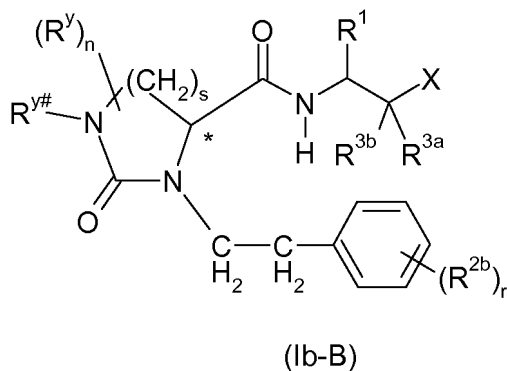
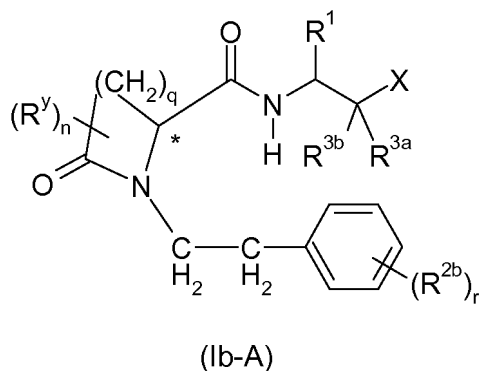
(式中、 n 、 q 、 s 、 r 、 R^y 、 $R^{y\#}$ 、 R^{2b} 、 X 、 R^1 、 R^{3a} および R^{3b} は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有する。)

【0147】

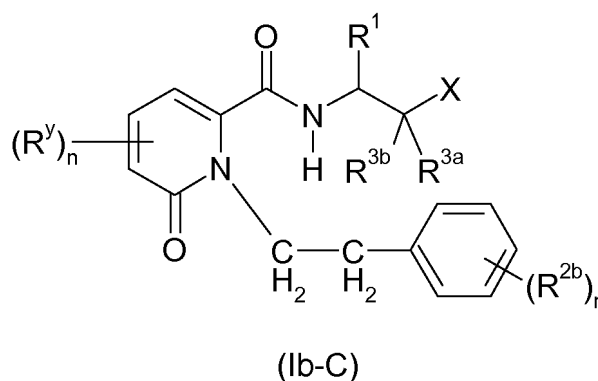
次に、本発明の式 I-B のカルボキサミド化合物の中で好ましいのは、一般式 I b-A、I b-B または I B-C に相当する化合物である

【0148】

【化 1 3】



10



20

(式中、 n 、 q 、 r 、 s 、 R^y 、 $R^{y\#}$ 、 R^{2b} 、 X 、 R^1 、 R^{3a} および R^{3b} は、上述の意味、特に好ましいとして言及された意味を有する。)

【0149】

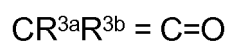
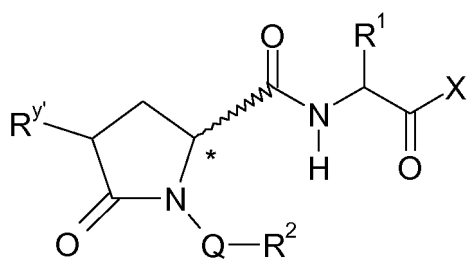
以下の表1から228に示されている、一般式I-A'、rac、I-A'、R、I-A''、rac、I-A''、R、I-B'、rac、I-B'、R、I-B''、rac、I-B''、RおよびI-C'の化合物(式中、 $CR^{3a}R^{3b}$ は、カルボニル官能基または $C(OH)_2$ 基である。)ならびにこれらの互変異性体、プロドラッグおよび薬学的に許容される塩は、それ自体、本発明の好ましい実施形態を表す。式I-A'、rac、I-A''、rac、I-B'、racおよびI-B''、racは、ジグザグ線で図解されているように、アステリスク付で示された炭素原子の位置で、主にR/S立体配置を有するカルボキサミド化合物I-AおよびI-Bを描いている。式I-A'、R、I-A''、R、I-B'、RおよびI-B''、Rは、他方では、破線くさび形の線で図解されているように、相当する炭素原子の位置で、主にR立体配置を有するカルボキサミド化合物I-AおよびI-Bを描いている。アステリスクは、立体中心を示す。以下の表Aに示されている R^1 および R^2 の意味は、本発明の実施形態を表し、これら実施形態は、互いに独立して、特に組合せにより、同様に好ましい。

30

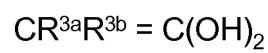
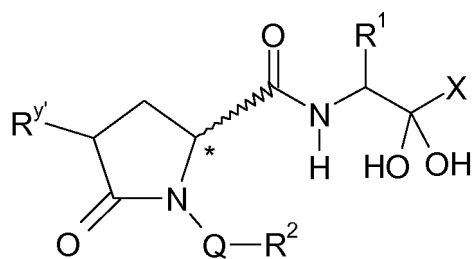
【0150】

40

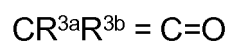
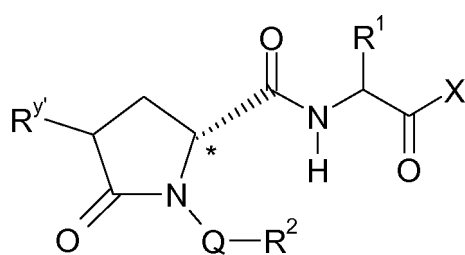
【化 1 4】



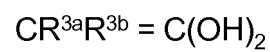
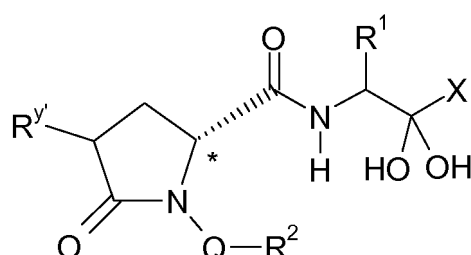
(I-A'.rac)



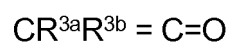
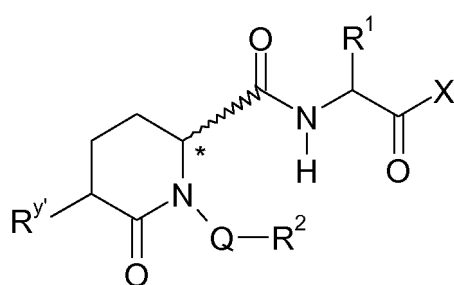
10



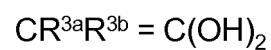
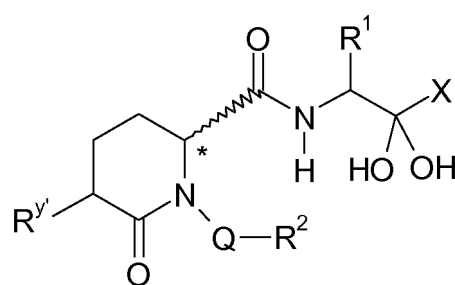
(I-A'.R)



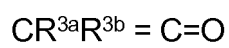
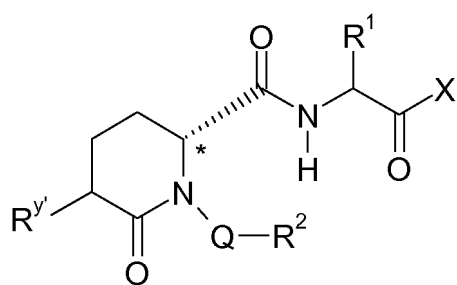
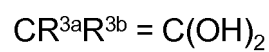
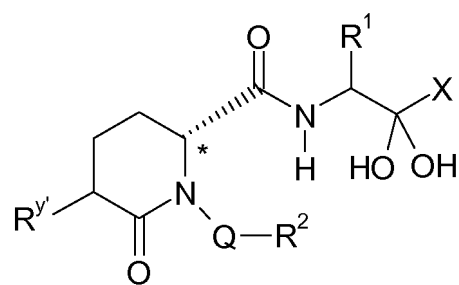
20



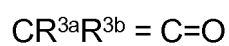
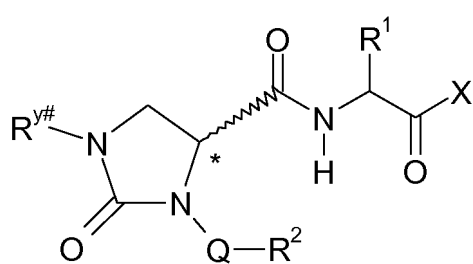
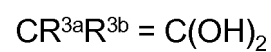
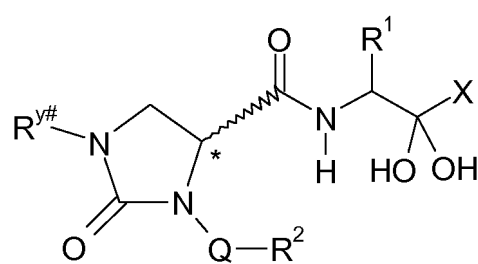
(I-A''.rac)



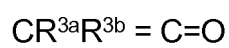
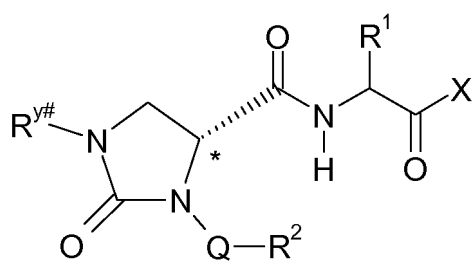
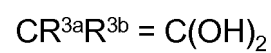
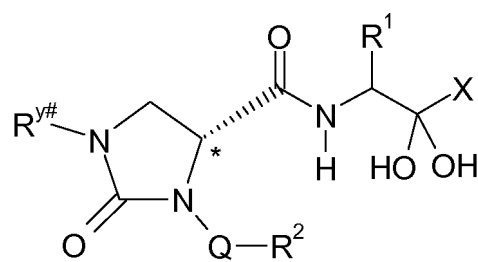
30

(I-A'').*R*)

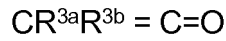
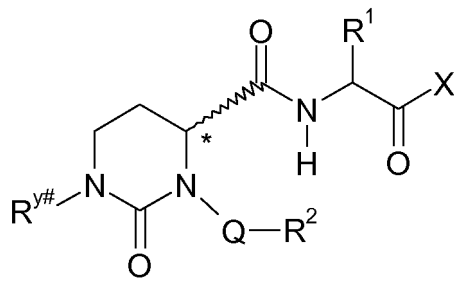
10

(I-B').*rac*)

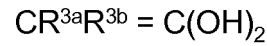
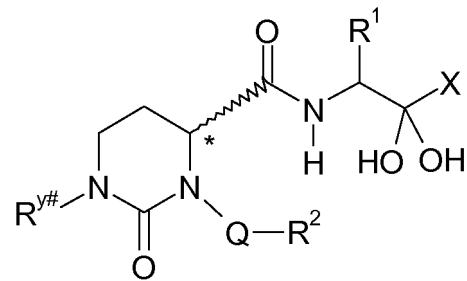
20

(I-B').*R*)

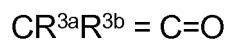
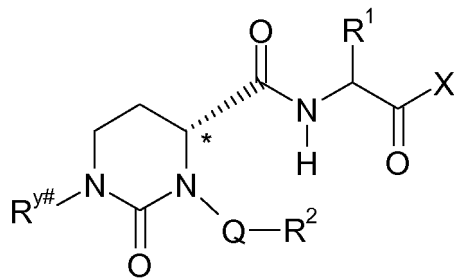
30



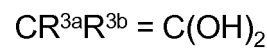
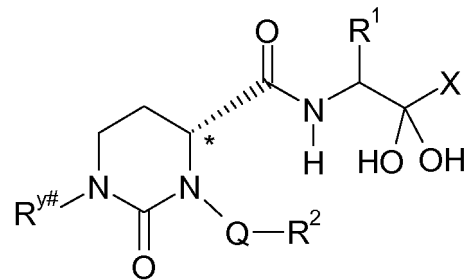
(I-B'').rac)



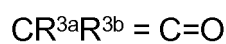
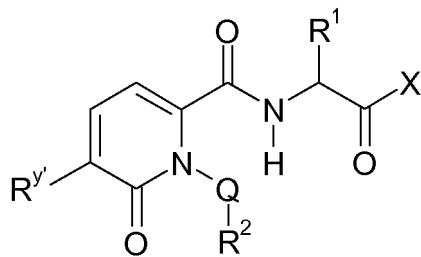
10



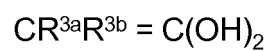
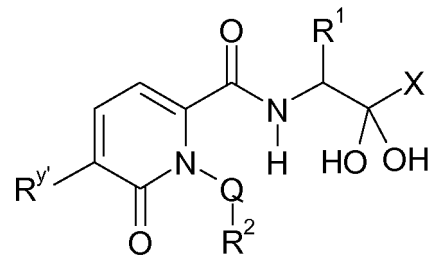
(I-B'').R)



20



(I-C')



30

【0151】

表 1

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X がカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0152】

表 2

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X がカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、

40

50

$I-A''$. rac、 $I-A''$. R、 $I-B'$. rac、 $I-B'$. R、 $I-B''$. rac、 $I-B''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0153】

表3

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. R、 $I-B'$. rac、 $I-B'$. R、 $I-B''$. rac、 $I-B''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0154】

10

表4

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0155】

表5

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

20

【0156】

表6

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. R、 $I-B'$. rac、 $I-B'$. R、 $I-B''$. rac、 $I-B''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0157】

表7

30

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. R、 $I-B'$. rac、 $I-B'$. R、 $I-B''$. rac、 $I-B''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0158】

表8

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. R、 $I-B'$. rac、 $I-B'$. R、 $I-B''$. rac、 $I-B''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

40

【0159】

表9

基C ($R^3a R^3b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$. rac、 $I-A'$. R、 $I-A''$. rac、 $I-A''$. Rおよび $I-C'$ の化合物。

【0160】

表10

50

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0161】

表11

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

10

【0162】

表12

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0163】

表13

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0164】

表14

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

30

【0165】

表15

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 $R^{y'}$ がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0166】

表16

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

40

【0167】

表17

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I

50

—B". rac、I—B". RおよびI—C'の化合物。

【0168】

表18

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが—C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". R、I—B'. rac、I—B'. R、I—B". rac、I—B". RおよびI—C'の化合物。

【0169】

表19

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが—C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". RおよびI—C'の化合物。

【0170】

表20

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが—C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". RおよびI—C'の化合物。

【0171】

表21

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". R、I—B'. rac、I—B'. R、I—B". rac、I—B". RおよびI—C'の化合物。

【0172】

表22

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". R、I—B'. rac、I—B'. R、I—B". rac、I—B". RおよびI—C'の化合物。

【0173】

表23

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". R、I—B'. rac、I—B'. R、I—B". rac、I—B". RおよびI—C'の化合物。

【0174】

表24

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I—A'. rac、I—A'. R、I—A". rac、I—A". RおよびI—C'の化合物。

【0175】

表25

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}がFであり、

10

20

30

40

50

QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0176】

表26

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

10

【0177】

表27

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0178】

表28

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0179】

表29

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

30

【0180】

表30

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0181】

表31

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

40

【0182】

表32

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

50

【0183】

表33

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0184】

表34

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

10

【0185】

表35

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、R^{y'}がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0186】

表36

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0187】

表37

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

30

【0188】

表38

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

40

【0189】

表39

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0190】

表40

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^{y'}がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せ

50

表 4 8

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれCNであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0199】

表 4 9

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 R^y' がClであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

10

【0200】

表 5 0

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが $-C(O)NHCH_3$ であり、 R^y' がFであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0201】

表 5 1

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0202】

表 5 2

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

30

【0203】

表 5 3

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれCNであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0204】

表 5 4

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 R^y' がClであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

40

【0205】

表 5 5

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xがカルバモイルであり、 R^y' がFであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". r

50

a c、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0206】

表56

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^y'およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0207】

表57

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^y'およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0208】

表58

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^y'およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0209】

表59

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^y'がClであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0210】

表60

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHCH₃であり、R^y'がFであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0211】

表61

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、R^y'およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0212】

表62

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、R^y'およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0213】

表63

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0214】

表64

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピル₃であり、 $R^{y'}$ がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

10

【0215】

表65

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0216】

表66

基C ($R^3^a R^3^b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0217】

表67

基C ($R^3^a R^3^b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

30

【0218】

表68

基C ($R^3^a R^3^b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0219】

表69

基C ($R^3^a R^3^b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

40

【0220】

表70

基C ($R^3^a R^3^b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

50

【0221】

表71

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0222】

表72

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

10

【0223】

表73

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0224】

表74

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0225】

表75

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

30

【0226】

表76

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

40

【0227】

表77

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0228】

表78

基C ($R^3 a R^3 b$) がC(OH)₂であり、Xが-C(O)NHシクロプロピルであ

50

り、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0229】

表 79

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C(OH)_2$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が Cl であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

10

【0230】

表 80

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C(OH)_2$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が F であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

【0231】

表 81

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C=O$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

20

【0232】

表 82

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C=O$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

30

【0233】

表 83

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C=O$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0234】

表 84

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C=O$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が Cl であり、Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

40

【0235】

表 85

基 C ($R^{3a}R^{3b}$) が $C=O$ であり、X が $-C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が F であり、Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

【0236】

50

表 8 6

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0237】

表 8 7

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

10

【0238】

表 8 8

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0239】

表 8 9

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が Cl であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0240】

表 9 0

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ シクロプロピルであり、 R^y' が F であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

30

【0241】

表 9 1

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0242】

40

表 9 2

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0243】

表 9 3

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する

50

する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0244】

表 9 4

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0245】

10

表 9 5

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0246】

表 9 6

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0247】

表 9 7

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0248】

30

表 9 8

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0249】

表 9 9

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0250】

表 100

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0251】

表 101

50

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0252】

表102

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

10

【0253】

表103

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

20

【0254】

表104

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . RおよびI-C'の化合物。

【0255】

表105

基C ($R^3 a R^3 b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . RおよびI-C'の化合物。

30

【0256】

表106

基C ($R^3 a R^3 b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0257】

表107

基C ($R^3 a R^3 b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

40

【0258】

表108

基C ($R^3 a R^3 b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれCNであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、

50

$I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0259】

表109

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0260】

表110

10

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0261】

表111

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0262】

表112

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0263】

表113

30

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0264】

表114

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0265】

表115

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0266】

表116

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル)であり、

50

R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0267】

表 117

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

10

【0268】

表 118

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0269】

表 119

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 R^y' が Cl であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0270】

表 120

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ベンジル) であり、 R^y' が F であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

30

【0271】

表 121

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0272】

表 122

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0273】

表 123

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac

50

、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0274】

表124

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0275】

表125

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

10

【0276】

表126

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0277】

表127

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0278】

表128

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

30

【0279】

表129

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0280】

表130

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0281】

表131

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2 であり、それぞ

50

れの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0282】

表 132

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C=O であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

10

【0283】

表 133

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C=O であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0284】

表 134

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C=O であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

20

【0285】

表 135

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C=O であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ が F であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R および I-C' の化合物。

【0286】

30

表 136

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C(OH)₂ であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

【0287】

表 137

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C(OH)₂ であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

40

【0288】

表 138

基 C ($R^3^a R^3^b$) が C(OH)₂ であり、X が C(O)NH (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . R および I-C' の化合物。

50

【0289】

表139

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}がClであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0290】

表140

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}がFであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

10

【0291】

表141

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0292】

表142

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

20

【0293】

表143

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

30

【0294】

表144

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}がClであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0295】

表145

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}がFであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

40

【0296】

表146

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(4-トリフルオロメチルベンジル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応

50

している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ 、 $I-B' \cdot rac$ 、 $I-B' \cdot R$ 、 $I-B'' \cdot rac$ 、 $I-B'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

【0297】

表147

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ 、 $I-B' \cdot rac$ 、 $I-B' \cdot R$ 、 $I-B'' \cdot rac$ 、 $I-B'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

10

【0298】

表148

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ 、 $I-B' \cdot rac$ 、 $I-B' \cdot R$ 、 $I-B'' \cdot rac$ 、 $I-B'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

【0299】

表149

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' が Cl であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

20

【0300】

表150

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (4-トリフルオロメチルベンジル) であり、 R^y' が F であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

30

【0301】

表151

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ 、 $I-B' \cdot rac$ 、 $I-B' \cdot R$ 、 $I-B'' \cdot rac$ 、 $I-B'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

【0302】

表152

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A' \cdot rac$ 、 $I-A' \cdot R$ 、 $I-A'' \cdot rac$ 、 $I-A'' \cdot R$ 、 $I-B' \cdot rac$ 、 $I-B' \cdot R$ 、 $I-B'' \cdot rac$ 、 $I-B'' \cdot R$ および $I-C'$ の化合物。

40

【0303】

表153

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A$

50

'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0304】

表154

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0305】

表155

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0306】

表156

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれ水素であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0307】

表157

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0308】

表158

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCNであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0309】

表159

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}がClであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0310】

表160

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル)であり、R^{y'}がFであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". RおよびI-C'の化合物。

【0311】

表161

基C(R^{3a}R^{3b})がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルメチル

10

20

30

40

50

）であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

【0312】

表 162

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

10

【0313】

表 163

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

【0314】

表 164

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' が Cl であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R および I-C' の化合物。

20

【0315】

表 165

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' が F であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R および I-C' の化合物。

30

【0316】

表 166

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

【0317】

表 167

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

40

【0318】

表 168

基 $C(R^3aR^3b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 I-A'、 rac 、I-A'、 R 、I-A''、 rac 、I-A''、 R 、I-B'、 rac 、I-B'、 R 、I-B''、 rac 、I-B''、 R および I-C' の化合物。

50

$I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0319】

表169

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0320】

表170

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

10

【0321】

表171

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0322】

表172

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0323】

表173

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

30

【0324】

表174

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ が Cl であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0325】

表175

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ が F であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0326】

表176

基 $C(R^{3a}R^{3b})$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル)であり、 $R^{y'}$ および $R^{y\#}$ がそれぞれ水素であり、 Q が CH_2-CH_2 であり

50

、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0327】

表 177

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

10

【0328】

表 178

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CN であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0329】

表 179

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' が Cl であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

20

【0330】

表 180

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルメチル) であり、 R^y' が F であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

【0331】

表 181

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (フェニルプロピル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ H であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

30

【0332】

表 182

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (フェニルプロピル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ H であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

40

【0333】

表 183

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (フェニルプロピル) であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ H であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表 A の 1 つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 rac 、 $I-A'$ 、 R 、 $I-A''$ 、 rac 、 $I-A''$ 、 R 、 $I-B'$ 、 rac 、 $I-B'$ 、 R 、 $I-B''$ 、 rac 、 $I-B''$ 、 R および $I-C'$ の化合物。

50

【0334】

表184

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

【0335】

表185

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれHであり、Qが CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

10

【0336】

表186

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれHであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

20

【0337】

表187

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

【0338】

表188

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

30

【0339】

表189

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

40

【0340】

表190

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、Xが $C(O)NH$ (フェニルプロピル)であり、 $R^y{}^{'}$ および $R^y{}^{\#}$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'.$ *rac*、 $I-A'.R$ 、 $I-A''.rac$ 、 $I-A''.R$ 、 $I-B'.rac$ 、 $I-B'.R$ 、 $I-B''.rac$ 、 $I-B''.R$ および $I-C'$ の化合物。

【0341】

50

表 1 9 1

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (フェニルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0342】

表 1 9 2

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (フェニルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

10

【0343】

表 1 9 3

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

20

【0344】

表 1 9 4

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれHであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0345】

表 1 9 5

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれHであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

30

【0346】

表 1 9 6

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

40

【0347】

表 1 9 7

基C (R^{3 a} R^{3 b}) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、R^{y'} およびR^{y#} がそれぞれHであり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0348】

表 1 9 8

50

基C ($R^3^a R^3^b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれHであり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0349】

表199

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

10

【0350】

表200

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0351】

20

表201

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0352】

表202

基C ($R^3^a R^3^b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

30

【0353】

表203

基C ($R^3^a R^3^b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

40

【0354】

表204

基C ($R^3^a R^3^b$) がC (OH)₂であり、XがC (O) NH (ピリジン-2-イルプロピル)であり、 R^y^* および $R^y^\#$ がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'. rac、I-A'. R、I-A". rac、I-A". R、I-B'. rac、I-B'. R、I-B". rac、I-B". RおよびI-C'の化合物。

【0355】

表205

基C ($R^3^a R^3^b$) がC=Oであり、XがC (O) NH (ピリジン-3-イルプロピル)

50

ル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それぞれの
場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'
' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B'
' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0356】

表206

基C(R^3aR^3b)がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピ
ル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが CH_2 であり、それぞれの場
合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'
' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、I-B'
' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

10

【0357】

表207

基C(R^3aR^3b)がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピ
ル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それ
ぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式
I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac
、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0358】

表208

基C(R^3aR^3b)がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イル
プロピル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それ
ぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式
I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac
、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

20

【0359】

表209

基C(R^3aR^3b)がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イル
プロピル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが CH_2 であり、それ
ぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I
-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、
I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

30

【0360】

表210

基C(R^3aR^3b)がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イル
プロピル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれHであり、Qが CH_2-CH_2 であり
、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応してい
る、式I-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' .
rac、I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

【0361】

表211

基C(R^3aR^3b)がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピ
ル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それ
ぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I
-A' . rac、I-A' . R、I-A'' . rac、I-A'' . R、I-B' . rac、
I-B' . R、I-B'' . rac、I-B'' . RおよびI-C'の化合物。

40

【0362】

表212

基C(R^3aR^3b)がC=Oであり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピ
ル)であり、 R^y' および $R^y\#$ がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2 であり、それぞれ

50

の場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

【0363】

表213

基C (R^3 a R^3 b) が $C=O$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

10

【0364】

表214

基C (R^3 a R^3 b) が $C(OH)_2$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれ CH_3 であり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

【0365】

表215

基C (R^3 a R^3 b) が $C(OH)_2$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

20

【0366】

表216

基C (R^3 a R^3 b) が $C(OH)_2$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-3-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれ CH_3 であり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

30

【0367】

表217

基C (R^3 a R^3 b) が $C=O$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれHであり、Qが一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

【0368】

表218

基C (R^3 a R^3 b) が $C=O$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれHであり、Qが CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$ 、 $I-A'$ 、 $I-A''$ 、 $I-A''$ 、 $I-B'$ 、 $I-B'$ 、 $I-B''$ 、 $I-B''$ の化合物。

40

【0369】

表219

基C (R^3 a R^3 b) が $C=O$ であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルプロピル)であり、 R^y ' および R^y # がそれぞれHであり、Qが CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式

50

$I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

【0370】

表220

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ H であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

【0371】

10

表221

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ H であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

【0372】

表222

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ H であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

20

【0373】

表223

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

30

【0374】

表224

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

【0375】

表225

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C=O$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が CH_2-CH_2 であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, rac , $I-B'$, R , $I-B''$, rac , $I-B''$, R および $I-C'$ の化合物。

40

【0376】

表226

基 $C(R^3{}^a R^3{}^b)$ が $C(OH)_2$ であり、 X が $C(O)NH$ (ピリジン-4-イルプロピル) であり、 $R^y{}'$ および $R^y{}^\#$ がそれぞれ CH_3 であり、 Q が一重結合であり、それぞれの場合の化合物に対する R^1 と R^2 の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式 $I-A'$, rac , $I-A'$, R , $I-A''$, rac , $I-A''$, R , $I-B'$, r

50

a c、I-B'、R、I-B''、rac、I-B''、RおよびI-C'の化合物。

【0377】

表227

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルプロピル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'、rac、I-A'、R、I-A''、rac、I-A''、R、I-B'、rac、I-B'、R、I-B''、rac、I-B''、RおよびI-C'の化合物。

【0378】

表228

10

基C(R^{3a}R^{3b})がC(OH)₂であり、XがC(O)NH(ピリジン-4-イルプロピル)であり、R^{y'}およびR^{y#}がそれぞれCH₃であり、QがCH₂-CH₂であり、それぞれの場合の化合物に対するR¹とR²の組合せが、表Aの1つの行に対応している、式I-A'、rac、I-A'、R、I-A''、rac、I-A''、R、I-B'、rac、I-B'、R、I-B''、rac、I-B''、RおよびI-C'の化合物。

【0379】

【表 1】

表A

番号	R ¹	R ²
A-1	n-ブチル	フェニル
A-2	n-ブチル	2-メチルフェニル
A-3	n-ブチル	2-メトキシフェニル
A-4	n-ブチル	2-クロロフェニル
A-5	n-ブチル	2-フルオロフェニル
A-6	n-ブチル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-7	n-ブチル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-8	n-ブチル	3-メチルフェニル
A-9	n-ブチル	3-メトキシフェニル
A-10	n-ブチル	3-クロロフェニル
A-11	n-ブチル	3-フルオロフェニル
A-12	n-ブチル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-13	n-ブチル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-14	n-ブチル	3-シアノフェニル
A-15	n-ブチル	3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル
A-16	n-ブチル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-17	n-ブチル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-18	n-ブチル	4-メチルフェニル
A-19	n-ブチル	4-(1-メチルエチル)フェニル
A-20	n-ブチル	4-メトキシフェニル
A-21	n-ブチル	4-クロロフェニル
A-22	n-ブチル	4-フルオロフェニル
A-23	n-ブチル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-24	n-ブチル	4-ジエチルアミノフェニル
A-25	n-ブチル	4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル
A-26	n-ブチル	4-シアノフェニル
A-27	n-ブチル	4-(ピペリジン-1-イル)フェニル
A-28	n-ブチル	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル
A-29	n-ブチル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-30	n-ブチル	4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル
A-31	n-ブチル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-32	n-ブチル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-33	n-ブチル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-34	n-ブチル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-35	n-ブチル	2, 4-ジクロロフェニル
A-36	n-ブチル	2, 6-ジクロロフェニル
A-37	n-ブチル	3, 5-ジクロロフェニル
A-38	n-ブチル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-39	n-ブチル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-40	n-ブチル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-41	n-ブチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-42	n-ブチル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル

10

20

30

40

A-43	n-ブチル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-44	n-ブチル	ナフタ-1-イル
A-45	n-ブチル	ナフタ-2-イル
A-46	n-ブチル	ピリジン-2-イル
A-47	n-ブチル	ピリジン-4-イル
A-48	n-ブチル	チエン-2-イル
A-49	n-ブチル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-50	イソブチル	フェニル
A-51	イソブチル	2-メチルフェニル
A-52	イソブチル	2-メトキシフェニル
A-53	イソブチル	2-クロロフェニル
A-54	イソブチル	2-フルオロフェニル
A-55	イソブチル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-56	イソブチル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-57	イソブチル	3-メチルフェニル
A-58	イソブチル	3-メトキシフェニル
A-59	イソブチル	3-クロロフェニル
A-60	イソブチル	3-フルオロフェニル
A-61	イソブチル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-62	イソブチル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-63	イソブチル	3-シアノフェニル
A-64	イソブチル	3-[(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-65	イソブチル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-66	イソブチル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-67	イソブチル	4-メチルフェニル
A-68	イソブチル	4-(1-メチルエチル) フェニル
A-69	イソブチル	4-メトキシフェニル
A-70	イソブチル	4-クロロフェニル
A-71	イソブチル	4-フルオロフェニル
A-72	イソブチル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-73	イソブチル	4-ジエチルアミノフェニル
A-74	イソブチル	4-[(ジエチルアミノ) メチル] フェニル
A-75	イソブチル	4-シアノフェニル
A-76	イソブチル	4-(ピペリジン-1-イル) フェニル
A-77	イソブチル	4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
A-78	イソブチル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-79	イソブチル	4-(1H-イミダゾール-1-イル) フェニル
A-80	イソブチル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-81	イソブチル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-82	イソブチル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-83	イソブチル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-84	イソブチル	2, 4-ジクロロフェニル
A-85	イソブチル	2, 6-ジクロロフェニル
A-86	イソブチル	3, 5-ジクロロフェニル
A-87	イソブチル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-88	イソブチル	2, 6-ジメトキシフェニル

10

20

30

40

A-89	イソブチル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-90	イソブチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-91	イソブチル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-92	イソブチル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-93	イソブチル	ナフター-1-イル
A-94	イソブチル	ナフター-2-イル
A-95	イソブチル	ピリジン-2-イル
A-96	イソブチル	ピリジン-4-イル
A-97	イソブチル	チエン-2-イル
A-98	イソブチル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-99	ベンジル	フェニル
A-100	ベンジル	2-メチルフェニル
A-101	ベンジル	2-メトキシフェニル
A-102	ベンジル	2-クロロフェニル
A-103	ベンジル	2-フルオロフェニル
A-104	ベンジル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-105	ベンジル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-106	ベンジル	3-メチルフェニル
A-107	ベンジル	3-メトキシフェニル
A-108	ベンジル	3-クロロフェニル
A-109	ベンジル	3-フルオロフェニル
A-110	ベンジル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-111	ベンジル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-112	ベンジル	3-シアノフェニル
A-113	ベンジル	3- [(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-114	ベンジル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-115	ベンジル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-116	ベンジル	4-メチルフェニル
A-117	ベンジル	4- (1-メチルエチル) フェニル
A-118	ベンジル	4-メトキシフェニル
A-119	ベンジル	4-クロロフェニル
A-120	ベンジル	4-フルオロフェニル
A-121	ベンジル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-122	ベンジル	4-ジエチルアミノフェニル
A-123	ベンジル	4- [(ジエチルアミノ) メチル] フェニル
A-124	ベンジル	4-シアノフェニル
A-125	ベンジル	4- (ピペリジン-1-イル) フェニル
A-126	ベンジル	4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
A-127	ベンジル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-128	ベンジル	4- (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル
A-129	ベンジル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-130	ベンジル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-131	ベンジル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-132	ベンジル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-133	ベンジル	2, 4-ジクロロフェニル
A-134	ベンジル	2, 6-ジクロロフェニル

10

20

30

40

A-135	ベンジル	3, 5-ジクロロフェニル
A-136	ベンジル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-137	ベンジル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-138	ベンジル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-139	ベンジル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-140	ベンジル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-141	ベンジル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-142	ベンジル	ナフター-1-イル
A-143	ベンジル	ナフター-2-イル
A-144	ベンジル	ピリジン-2-イル
A-145	ベンジル	ピリジン-4-イル
A-146	ベンジル	チエン-2-イル
A-147	ベンジル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-148	4-クロロベンジル	フェニル
A-149	4-クロロベンジル	2-メチルフェニル
A-150	4-クロロベンジル	2-メトキシフェニル
A-151	4-クロロベンジル	2-クロロフェニル
A-152	4-クロロベンジル	2-フルオロフェニル
A-153	4-クロロベンジル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-154	4-クロロベンジル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-155	4-クロロベンジル	3-メチルフェニル
A-156	4-クロロベンジル	3-メトキシフェニル
A-157	4-クロロベンジル	3-クロロフェニル
A-158	4-クロロベンジル	3-フルオロフェニル
A-159	4-クロロベンジル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-160	4-クロロベンジル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-161	4-クロロベンジル	3-シアノフェニル
A-162	4-クロロベンジル	3- [(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-163	4-クロロベンジル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-164	4-クロロベンジル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-165	4-クロロベンジル	4-メチルフェニル
A-166	4-クロロベンジル	4- (1-メチルエチル) フェニル
A-167	4-クロロベンジル	4-メトキシフェニル
A-168	4-クロロベンジル	4-クロロフェニル
A-169	4-クロロベンジル	4-フルオロフェニル
A-170	4-クロロベンジル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-171	4-クロロベンジル	4-ジエチルアミノフェニル
A-172	4-クロロベンジル	4- [(ジエチルアミノ) メチル] フェニル
A-173	4-クロロベンジル	4-シアノフェニル
A-174	4-クロロベンジル	4- (ピペリジン-1-イル) フェニル
A-175	4-クロロベンジル	4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
A-176	4-クロロベンジル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-177	4-クロロベンジル	4- (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル
A-178	4-クロロベンジル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-179	4-クロロベンジル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-180	4-クロロベンジル	2, 6-ジフルオロフェニル

10

20

30

40

A-181	4-クロロベンジル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-182	4-クロロベンジル	2, 4-ジクロロフェニル
A-183	4-クロロベンジル	2, 6-ジクロロフェニル
A-184	4-クロロベンジル	3, 5-ジクロロフェニル
A-185	4-クロロベンジル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-186	4-クロロベンジル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-187	4-クロロベンジル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-188	4-クロロベンジル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-189	4-クロロベンジル	2-クロロ-4-ホルホルン-4-イルフェニル
A-190	4-クロロベンジル	2-フルオロ-4-ホルホルン-4-イルフェニル
A-191	4-クロロベンジル	ナフタ-1-イル
A-192	4-クロロベンジル	ナフタ-2-イル
A-193	4-クロロベンジル	ピリジン-2-イル
A-194	4-クロロベンジル	ピリジン-4-イル
A-195	4-クロロベンジル	チエン-2-イル
A-196	4-クロロベンジル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-197	4-メトキシベンジル	フェニル
A-198	4-メトキシベンジル	2-メチルフェニル
A-199	4-メトキシベンジル	2-メトキシフェニル
A-200	4-メトキシベンジル	2-クロロフェニル
A-201	4-メトキシベンジル	2-フルオロフェニル
A-202	4-メトキシベンジル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-203	4-メトキシベンジル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-204	4-メトキシベンジル	3-メチルフェニル
A-205	4-メトキシベンジル	3-メトキシフェニル
A-206	4-メトキシベンジル	3-クロロフェニル
A-207	4-メトキシベンジル	3-フルオロフェニル
A-208	4-メトキシベンジル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-209	4-メトキシベンジル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-210	4-メトキシベンジル	3-シアノフェニル
A-211	4-メトキシベンジル	3- [(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-212	4-メトキシベンジル	3-ホルホルン-4-イルフェニル
A-213	4-メトキシベンジル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-214	4-メトキシベンジル	4-メチルフェニル
A-215	4-メトキシベンジル	4- (1-メチルエチル) フェニル
A-216	4-メトキシベンジル	4-メトキシフェニル
A-217	4-メトキシベンジル	4-クロロフェニル
A-218	4-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル
A-219	4-メトキシベンジル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-220	4-メトキシベンジル	4-ジエチルアミノフェニル
A-221	4-メトキシベンジル	4- [(ジエチルアミノ) メチル] フェニル
A-222	4-メトキシベンジル	4-シアノフェニル
A-223	4-メトキシベンジル	4- (ピペリジン-1-イル) フェニル
A-224	4-メトキシベンジル	4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
A-225	4-メトキシベンジル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-226	4-メトキシベンジル	4- (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル

10

20

30

40

A-227	4-メトキシベンジル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-228	4-メトキシベンジル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-229	4-メトキシベンジル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-230	4-メトキシベンジル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-231	4-メトキシベンジル	2, 4-ジクロロフェニル
A-232	4-メトキシベンジル	2, 6-ジクロロフェニル
A-233	4-メトキシベンジル	3, 5-ジクロロフェニル
A-234	4-メトキシベンジル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-235	4-メトキシベンジル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-236	4-メトキシベンジル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-237	4-メトキシベンジル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-238	4-メトキシベンジル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-239	4-メトキシベンジル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-240	4-メトキシベンジル	ナフター-1-イル
A-241	4-メトキシベンジル	ナフター-2-イル
A-242	4-メトキシベンジル	ピリジン-2-イル
A-243	4-メトキシベンジル	ピリジン-4-イル
A-244	4-メトキシベンジル	チエン-2-イル
A-245	4-メトキシベンジル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-246	シクロヘキシルメチル	フェニル
A-247	シクロヘキシルメチル	2-メチルフェニル
A-248	シクロヘキシルメチル	2-メトキシフェニル
A-249	シクロヘキシルメチル	2-クロロフェニル
A-250	シクロヘキシルメチル	2-フルオロフェニル
A-251	シクロヘキシルメチル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-252	シクロヘキシルメチル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-253	シクロヘキシルメチル	3-メチルフェニル
A-254	シクロヘキシルメチル	3-メトキシフェニル
A-255	シクロヘキシルメチル	3-クロロフェニル
A-256	シクロヘキシルメチル	3-フルオロフェニル
A-257	シクロヘキシルメチル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-258	シクロヘキシルメチル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-259	シクロヘキシルメチル	3-シアノフェニル
A-260	シクロヘキシルメチル	3- [(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-261	シクロヘキシルメチル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-262	シクロヘキシルメチル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-263	シクロヘキシルメチル	4-メチルフェニル
A-264	シクロヘキシルメチル	4- (1-メチルエチル) フェニル
A-265	シクロヘキシルメチル	4-メトキシフェニル
A-266	シクロヘキシルメチル	4-クロロフェニル
A-267	シクロヘキシルメチル	4-フルオロフェニル
A-268	シクロヘキシルメチル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-269	シクロヘキシルメチル	4-ジエチルアミノフェニル
A-270	シクロヘキシルメチル	4- [(ジエチルアミノ) メチル] フェニル
A-271	シクロヘキシルメチル	4-シアノフェニル
A-272	シクロヘキシルメチル	4- (ピペリジン-1-イル) フェニル

10

20

30

40

A-273	シクロヘキシルメチル	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル
A-274	シクロヘキシルメチル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-275	シクロヘキシルメチル	4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル
A-276	シクロヘキシルメチル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-277	シクロヘキシルメチル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-278	シクロヘキシルメチル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-279	シクロヘキシルメチル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-280	シクロヘキシルメチル	2, 4-ジクロロフェニル
A-281	シクロヘキシルメチル	2, 6-ジクロロフェニル
A-282	シクロヘキシルメチル	3, 5-ジクロロフェニル
A-283	シクロヘキシルメチル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-284	シクロヘキシルメチル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-285	シクロヘキシルメチル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-286	シクロヘキシルメチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-287	シクロヘキシルメチル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-288	シクロヘキシルメチル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-289	シクロヘキシルメチル	ナフタ-1-イル
A-290	シクロヘキシルメチル	ナフタ-2-イル
A-291	シクロヘキシルメチル	ピリジン-2-イル
A-292	シクロヘキシルメチル	ピリジン-4-イル
A-293	シクロヘキシルメチル	チエン-2-イル
A-294	シクロヘキシルメチル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-295	2-チエニルメチル	フェニル
A-296	2-チエニルメチル	2-メチルフェニル
A-297	2-チエニルメチル	2-メトキシフェニル
A-298	2-チエニルメチル	2-クロロフェニル
A-299	2-チエニルメチル	2-フルオロフェニル
A-300	2-チエニルメチル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-301	2-チエニルメチル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-302	2-チエニルメチル	3-メチルフェニル
A-303	2-チエニルメチル	3-メトキシフェニル
A-304	2-チエニルメチル	3-クロロフェニル
A-305	2-チエニルメチル	3-フルオロフェニル
A-306	2-チエニルメチル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-307	2-チエニルメチル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-308	2-チエニルメチル	3-シアノフェニル
A-309	2-チエニルメチル	3-[(フェニルメチル) オキシ] フェニル
A-310	2-チエニルメチル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-311	2-チエニルメチル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-312	2-チエニルメチル	4-メチルフェニル
A-313	2-チエニルメチル	4-(1-メチルエチル)フェニル
A-314	2-チエニルメチル	4-メトキシフェニル
A-315	2-チエニルメチル	4-クロロフェニル
A-316	2-チエニルメチル	4-フルオロフェニル
A-317	2-チエニルメチル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-318	2-チエニルメチル	4-ジエチルアミノフェニル

10

20

30

40

A-319	2-チエニルメチル	4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル
A-320	2-チエニルメチル	4-シアノフェニル
A-321	2-チエニルメチル	4-(ピペリジン-1-イル)フェニル
A-322	2-チエニルメチル	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル
A-323	2-チエニルメチル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-324	2-チエニルメチル	4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル
A-325	2-チエニルメチル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-326	2-チエニルメチル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-327	2-チエニルメチル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-328	2-チエニルメチル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-329	2-チエニルメチル	2, 4-ジクロロフェニル
A-330	2-チエニルメチル	2, 6-ジクロロフェニル
A-331	2-チエニルメチル	3, 5-ジクロロフェニル
A-332	2-チエニルメチル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-333	2-チエニルメチル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-334	2-チエニルメチル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-335	2-チエニルメチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-336	2-チエニルメチル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-337	2-チエニルメチル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-338	2-チエニルメチル	ナフター-1-イル
A-339	2-チエニルメチル	ナフター-2-イル
A-340	2-チエニルメチル	ピリジン-2-イル
A-341	2-チエニルメチル	ピリジン-4-イル
A-342	2-チエニルメチル	チエン-2-イル
A-343	2-チエニルメチル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル
A-344	ピリジン-3-イルメチル	フェニル
A-345	ピリジン-3-イルメチル	2-メチルフェニル
A-346	ピリジン-3-イルメチル	2-メトキシフェニル
A-347	ピリジン-3-イルメチル	2-クロロフェニル
A-348	ピリジン-3-イルメチル	2-フルオロフェニル
A-349	ピリジン-3-イルメチル	2-トリフルオロメチルフェニル
A-350	ピリジン-3-イルメチル	2-トリフルオロメトキシフェニル
A-351	ピリジン-3-イルメチル	3-メチルフェニル
A-352	ピリジン-3-イルメチル	3-メトキシフェニル
A-353	ピリジン-3-イルメチル	3-クロロフェニル
A-354	ピリジン-3-イルメチル	3-フルオロフェニル
A-355	ピリジン-3-イルメチル	3-トリフルオロメチルフェニル
A-356	ピリジン-3-イルメチル	3-トリフルオロメトキシフェニル
A-357	ピリジン-3-イルメチル	3-シアノフェニル
A-358	ピリジン-3-イルメチル	3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル
A-359	ピリジン-3-イルメチル	3-モルホリン-4-イルフェニル
A-360	ピリジン-3-イルメチル	3-ピロリジン-1-イルフェニル
A-361	ピリジン-3-イルメチル	4-メチルフェニル
A-362	ピリジン-3-イルメチル	4-(1-メチルエチル)フェニル
A-363	ピリジン-3-イルメチル	4-メトキシフェニル
A-364	ピリジン-3-イルメチル	4-クロロフェニル

10

20

30

40

A-365	ピリジン-3-イルメチル	4-フルオロフェニル
A-366	ピリジン-3-イルメチル	4-トリフルオロメチルフェニル
A-367	ピリジン-3-イルメチル	4-ジエチルアミノフェニル
A-368	ピリジン-3-イルメチル	4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル
A-369	ピリジン-3-イルメチル	4-シアノフェニル
A-370	ピリジン-3-イルメチル	4-(ピペリジン-1-イル)フェニル
A-371	ピリジン-3-イルメチル	4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル
A-372	ピリジン-3-イルメチル	4-ピロリジン-1-イルフェニル
A-373	ピリジン-3-イルメチル	4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル
A-374	ピリジン-3-イルメチル	4-モルホリン-4-イルフェニル
A-375	ピリジン-3-イルメチル	2, 4-ジフルオロフェニル
A-376	ピリジン-3-イルメチル	2, 6-ジフルオロフェニル
A-377	ピリジン-3-イルメチル	3, 5-ジフルオロフェニル
A-378	ピリジン-3-イルメチル	2, 4-ジクロロフェニル
A-379	ピリジン-3-イルメチル	2, 6-ジクロロフェニル
A-380	ピリジン-3-イルメチル	3, 5-ジクロロフェニル
A-381	ピリジン-3-イルメチル	2, 4-ジメトキシフェニル
A-382	ピリジン-3-イルメチル	2, 6-ジメトキシフェニル
A-383	ピリジン-3-イルメチル	3, 5-ジメトキシフェニル
A-384	ピリジン-3-イルメチル	2-クロロ-4-フルオロフェニル
A-385	ピリジン-3-イルメチル	2-クロロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-386	ピリジン-3-イルメチル	2-フルオロ-4-モルホリン-4-イルフェニル
A-387	ピリジン-3-イルメチル	ナフター-1-イル
A-388	ピリジン-3-イルメチル	ナフター-2-イル
A-389	ピリジン-3-イルメチル	ピリジン-2-イル
A-390	ピリジン-3-イルメチル	ピリジン-4-イル
A-391	ピリジン-3-イルメチル	チエン-2-イル
A-392	ピリジン-3-イルメチル	2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル

10

20

【0380】

30

本発明の一般式 I の化合物およびこれらを調製するために使用される、必要な出発物質は、例えば Houben-Weyl、「Methoden der Organischen Chemie」、Thieme-Verlag Stuttgart; Jerry March、「Advanced Organic Chemistry」、5th edition、Wiley & Sons およびこれに引用された文献；ならびに R. Larock、「Comprehensive Organic Transformations」、2nd edition、Weinheim、1999 年、およびこれに引用された文献など、有機化学の標準的研究に記載されているような既知の有機化学プロセスと同様に調製することができる。本発明の一般式 I の化合物は、以下および／または実験部門に記載の方法で調製するのが好都合である。

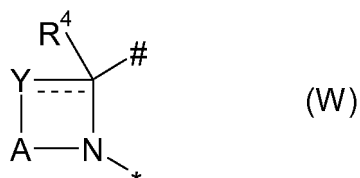
40

【0381】

以下において、変数 R¹、R²、Q、および X は、上述の意味を示し、変数 W は、ジラジカルを表す：

【0382】

【化 1 5】



(式中、 R^4 、YおよびAは、本明細書中に定義された通りであり、*は、Qへの結合点を示し、#は、カルボニル基への結合点を示す。)

【0383】

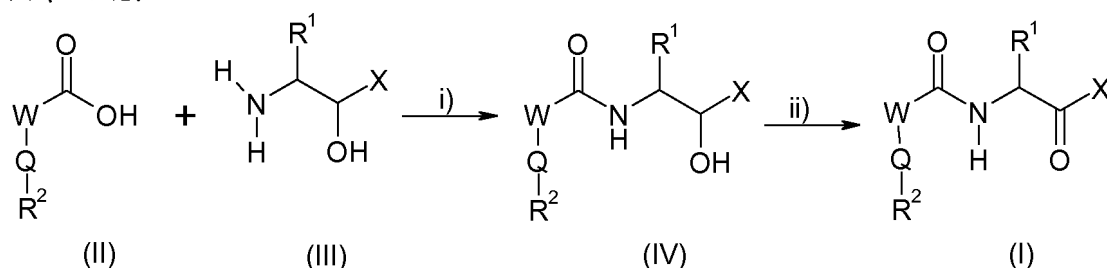
10

式Iの化合物は、WO99/54305およびWO2008/080969に記載されているスキームおよび方法と同様に調製することができる。

【0384】

【化 1 6】

スキーム1:



20

【0385】

スキーム1に示されているように、第1ステップi)において、カルボン酸IIは、アミノアルコールIIIとの反応により、対応するヒドロキシアミドIVへと変換される。これに関連して、従来のペプチドカップリング方法が、例えばR. C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publisher、1989年、972-976頁、またはHouben-Weyl、Methoden der organischen Chemie、4th edition、E5、Chap. Vなどに記載されているように通常使用される。カルボン酸IIを最初に活性化するのが有利となり得る。この目的のために、例えば、カルボン酸IIを、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)などと、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドの存在下で反応させることによって、活性化したエステルIIaを得る。ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)の使用の代替は、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)の使用である。例えば第三級アミンなどの塩基の存在下で活性化エステルIIaを調製することは、さらに有利となり得る。この活性化エステルIIaを、式IIIのアミノアルコールまたはそのハロゲン化水素塩と続いて反応させることによって、ヒドロキシアミドIVを得る。反応は、無水の不活性溶媒、例えばクロル化した炭化水素、例えばジクロロメタンまたはジクロロエタンなど、エーテル、例えばテトラヒドロフランまたは1, 4-ジオキサンなどまたはカルボキサミド、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリドンなどの中で通常実施する。ステップi)は、-20℃から+25℃の範囲の温度で通常行う。

30

40

【0386】

続いて、第2のステップii)において、ヒドロキシアミド化合物IVをカルボキサミド化合物Iに酸化させる。様々な従来の酸化反応が、これに適しており(R. C. Lar

50

ock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publisher、1989年、604頁、以下参照)、例えば、Swern酸化およびSwern類似の酸化(T. T. Tidwell、Synthesis、1990年、857-870頁)またはPfitzner-Moffatt酸化などが適している。適切な酸化剤は、ジメチルスルホキシド(DMSO)とジシクロヘキシルカルボジイミドもしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドとの組合せ、ジメチルスルホキシドとピリジン-SO₃錯体の組合せまたはジメチルスルホキシドと塩化オキサリルの組合せ、次亜塩素酸ナトリウム/TEMPO(S. L. Harbenson et al、J. Med. Chem. 1994年、37、2918-2929頁)、および超原子価ヨウ素試薬、例えば2-ヨードキシ安息香酸(IBX)(J. Org. Chem. 1995年、60、7272頁)など、Dess-Martin試薬(J. Org. Chem. 1983年、48、4155頁)またはポリマー担持IBX(H. S. Jang、Tetrahedron Lett. 2007年、48、3731-3734頁)である。使用する酸化剤に応じて、ヒドロキシアミド化合物IVの酸化は、-50から+25℃の温度で実施する。

【0387】

市販のものが無い場合、アミノアルコールIIIは、文献で開示されたプロセス(アミノヒドロキシカルボン酸誘導体に関しては、例えば、S. L. Harbenson et al、J. Med. Chem. 1994年、37、2918-2929頁またはJ. P. Burkhardt et al、Tetrahedron Lett. 1988年、29、3433-3436頁参照)またはWO2008/08969に記載の方法および手順で調製することができる。

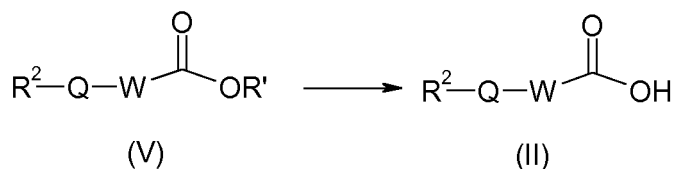
【0388】

カルボン酸IIは、スキーム2に従い、一般的に慣習的条件下でカルボン酸エステルVを酸または塩基で加水分解することにより調製することができる。加水分解は、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物などの塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを用いて、水性媒体または水と有機溶剤の混合物、例えばメタノールまたはエタノールなどのアルコール、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル中、室温または高い温度、例えば25-100℃などで行われるのが好ましい。

【0389】

【化17】

スキーム 2:



【0390】

スキーム2において、R²、QおよびWは、上述の意味を有する。式Vでは、R'は、例えばアルキル、アリールまたはアリールアルキル、好ましくはC₁-C₆-アルキルまたはベンジルである。

【0391】

一般的に、式IIのカルボン酸または式Vのエステルは、市販されており、または閉環のための標準的反応またはスキーム3、5および6に描かれているような適切な出発物質を使用したアルキル化またはアリール化のための一般的な方法を用いて調製することができる。

【0392】

10

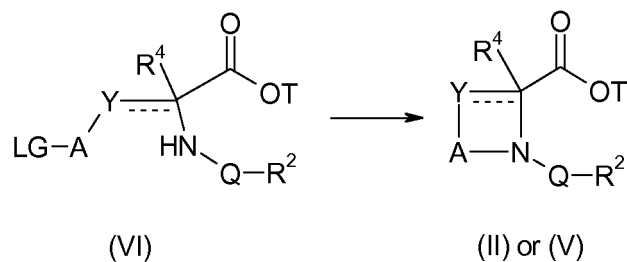
20

30

40

【化 18】

スキーム 3:



10

【0393】

スキーム 3 において、T は、水素または前に定義された変数 R' であり、A が CO、SO または SO₂ の場合、または A が CO、OH、OR'、O(C)O)R'、ハロゲンまたは N-イミダゾール の場合 (R' は、例えば以下に記載の活性エステルの活性化した基であり、R' は、例えばアルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、LG は、ハロゲンなどの脱離基を表す。A-LG が CO-OH の場合、標準的方法を用いてカルボン酸 VI を最初に活性化するのが有利となり得る。この目的のため、カルボン酸 VI は、例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドの存在下、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) または 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) などと反応させることによって、活性化したエステル VIa を得る。これを所望の化合物 V へと通常環化させる。代表的な環化反応は、例えば、H. McAlonan et al、Tetrahedron Asymmetry、1995 年、6 (1)、239-244 頁、S. Marchalin et al、Synthetic Communications 1998 年、28 (19)、3619-3624 頁、B. Debnath et al、Internet Electronic Journal of Molecular Design 2005 年、4 (6)、393-412 頁、S. Samant et al、Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004 年、12 (6)、1413-1423 頁、K. Srikanth et al、Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002 年、10 (7)、2119-2131 頁および D. Goswami et al、Pharmazie、2001 年、56 (5)、366-371 頁に記載されている。

20

30

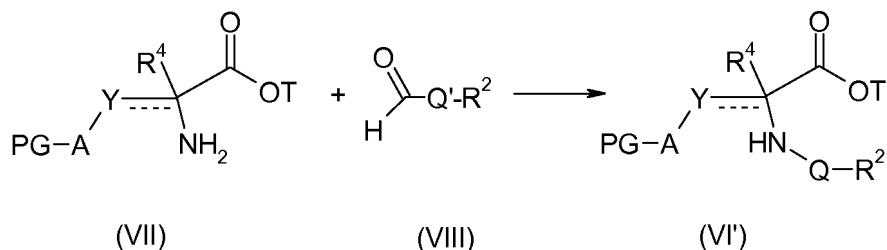
【0394】

Q が、前に定義されたような部分 Alk'-Z であり、Y が、CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂ または CH=CH-CH= である、式 VI' の化合物は、スキーム 4 に描かれている合成に従い調製することができる。

【0395】

【化 19】

スキーム 4:



40

【0396】

スキーム 4 において、PG は、適切な保護基であり、Q' は、部分 Alk'-Z (Alk' は、Alk からメチレン基を取ったものである。) を表す。スキーム 4 に示されてい

50

るように、2-アミノカルボン酸誘導体V I Iは、アルデヒドV I I Iでの還元的アミノ化により、 NaBH_4 などのような還元剤を用いて、第二級アミンV I 'へと変換される。反応は、1つのステッププロセスまたは、代替として、シッフ塩基である抽出物V I IおよびV I I Iを最初に形成し、続いて還元を行うという2つの別のステップにより行ってもよい。グルタミン酸などの式V I Iの適切な出発物質は、購入するか、または一般的に知られた方法で調製することができる。

【0397】

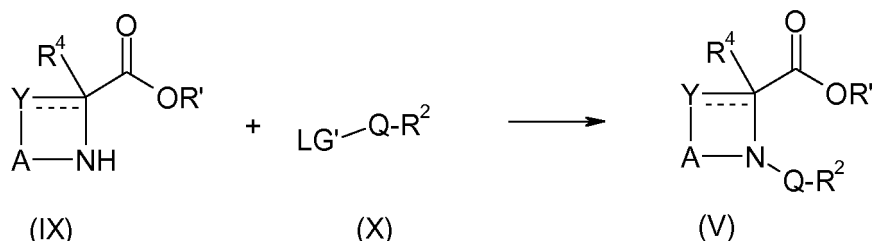
別法として、Qが前に定義されたような部分A l k ' - Zである、式Vのカルボン酸エステルは、スキーム5に概略が示されている通り、標準的な方法を用いて、前駆体I Xの

10

【0398】

【化20】

スキーム5:



20

【0399】

スキーム5において、変数L G 'は、脱離基、例えばハロゲン、トシラートまたはトリフラートなどを表す。一般的に有機塩基または無機塩基、例えばトリエチルアミン、D I P E A、K O t B u、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 またはN a Hなどの存在が必要である。例として、置換基Q - R ²がベンジルであるエステルVは、炭酸カリウムの存在下、D M F中、室温で、対応する第二級アミンI Xと臭化ベンジルXを反応させることで得ることができる。前駆体I Xの変換のための代表的な方法は、例えばT. S i m a n d a n e t a l、S y n t h C o m m u n 1996年、26(9)、1827頁、P. C a u l i e z e t a l.、J. H e t e r o c y c l i c C h e m. 1991年、28(4)、1143-1146頁、R. F. M e n e z e s e t a l.、T e t r a h e d r o n L e t t. 1989年、30(25)、3295-3298頁、T. I t o h e t a l.、T e t r a h e d r o n 2003年、59(19)、3527-3536頁およびT e t r a h e d r o n 2001年、57(34)、7277-7289頁に記載されている。

30

【0400】

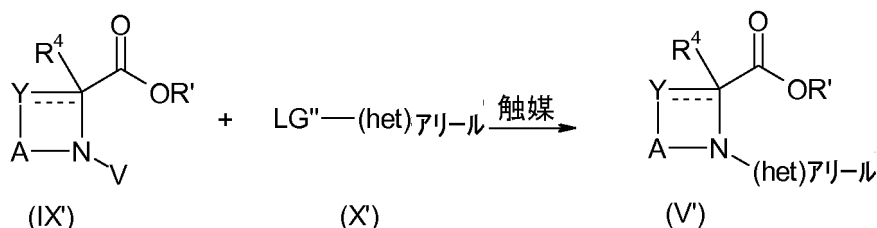
Qが、一重結合であり、R ²が、アリールまたはヘタリールであり、これ以降式V 'の化合物と称す式Vの化合物は、スキーム6に描かれているように、エステルI X 'および(h e t)アリール化合物X 'を使用して、遷移金属触媒されたC-Nカップリング反応を用いて調製することができる。

【0401】

40

【化21】

スキーム6:



【0402】

50

スキーム 6 において、LG” は、遷移金属触媒された反応において置き換え可能であることが知られている、ハロゲンまたはトリフラートなどの脱離基を表す。変数 V は、必要な相補基を表し、通常水素である。これらの反応に適した触媒は、例えば、Pd (0) または Pd (II) を含むパラジウム錯体およびホスフィン配位子、例えば 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (Xantphos) など、例えば Guram et al.、Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995 年、34、1348 頁に記載のものである。または、Cu (I) 錯体、例えば Cu (1, 10-フェナントロリン) (PPh₃) Br などのもこれらの反応を触媒するために使用することができ、例えば Gujadhur et al. Org. Lett. 2001 年、2、4315 頁などが知られている。触媒に加えて、スキーム 3 による反応は一般的に、カリウム t-ブトキシラートまたは炭酸セシウムなどの塩基も含み、通常高温で行われる。

10

【0403】

X が $-C(O)N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-アルキレン})-NR^{x2}R^{x3}$ または $-C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ (式中、 R^{x2} 、 R^{x3} および R^{x4} は、上述の意味を有する。) である式 I の化合物は、式 I の化合物 (式中、X は COOH である。) と、式 $NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ のヒドラジン化合物または式 $NH(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-アルキレン})-NR^{x2}R^{x3}$ のジアミンと反応させることによって、追加的に調製することができる。反応は、スキーム 1 のステップ i) のカップリング反応に対して記載されたものと類似の方法を用いて行うことができる。

20

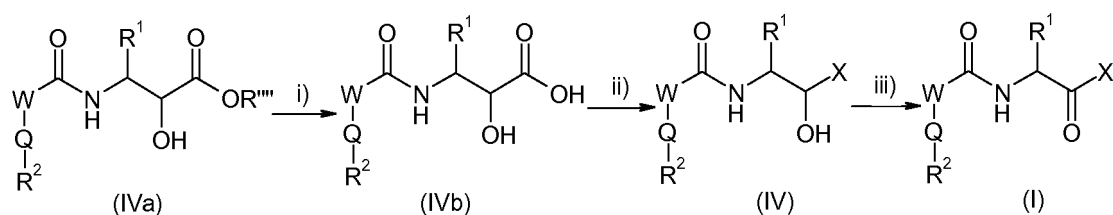
【0404】

別法として、X が $-C(O)-NR^{x2}R^{x3}$ 、 $-C(O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-アルキレン})-NR^{x2}R^{x3}$ または $-C(O)-N(R^{x4})-NR^{x2}R^{x3}$ である式 I の化合物はまた、スキーム 7 に従い調製することもできる。

【0405】

【化 2 2】

スキーム 7:



30

【0406】

スキーム 7 に示されている通り、第 1 のステップ i) において、スキーム 1 に従い調製した式 IV a のカルボン酸エステル (R''' は、例えばアルキル、アリールまたはアリールアルキル、好ましくは C₁-C₆-アルキルまたはベンジルである。) は、加水分解することによって、対応するカルボン酸 IV b となり、これをステップ ii) において、アミン $HNR^{x2}R^{x3}$ 、 $HN(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-アルキレン})-NR^{x2}R^{x3}$ または $HN(R^{x4})-NR^{x2}R^{x3}$ と反応させることによって、上述のような従来のカップリング方法を用いて一般式 IV のアミドとなる。上に概略が示されている通り、最終的な酸化 (ステップ iii) を遂行する。

40

【0407】

さらに、Y が部分 $N(R^{y\#})-CH_2$ または $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ である、式 V、IX または IX' のイミダゾリジノン誘導体は、例えば、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、2, 3-ジアミノプロピオン酸または 2, 4-ジアミノ酪酸由来の対応する前駆体と、ホスゲンまたはこの同等物とを反応させることによって調製することができる。確立した標準的手順を用いて、閉環反応の前後いずれかに、水素とは異なる置換基 R^{y#} を導入してもよい。化合物 VI' および VI へのこの合成経路に適した出発物質は、言及されたジアミノ酸前駆体ばかりでなく、2 つの異なるアミノ保護基または 1 つのみの

50

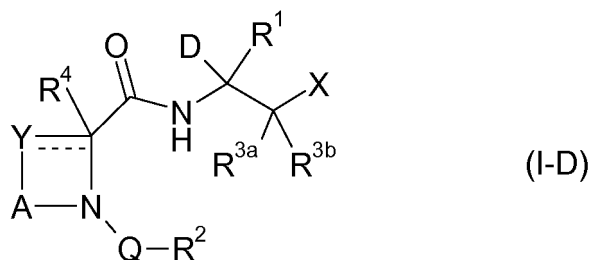
アミノ保護基を有するこれらの派生物もそうである。

【0408】

本発明の一態様によると、化合物 I の基 R^1 を担持する炭素原子に連結された水素原子は、以下の式 I-D に示されているように、重水素原子で置き換えられる。式 I-D の R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、A、Y、Q および X は、上述の意味を有する。

【0409】

【化23】



10

【0410】

式 I-D の化合物は、F. Maltais et al、J. Med. Chem. 2009 年、52 (24)、7993-8001 頁 (DOI 10.1021/jm901023f) に記載の方法と同様に調製することができる。前記位置での重水素化の程度は、通常 80% を上回り、好ましくは 90% を上回り、特に 95% を上回る。式 I-D の重水素化の化合物は、おそらく反応速度同位体効果により、式 I のこれらの対応物よりもラセミ化 (racematisation) に対して著しく高い安定性を示す場合が多い (F. Maltais et al.、J. Med. Chem. 2009 年、52 (24)、7993-8001 頁を参照)。

20

【0411】

従来の方式、例えば水との混合により、相を分離し、適切な場合には、クロマトグラフィーにより粗生成物を精製することによって、反応混合物の後処理がなされた。中間体および最終生成物は、無色または薄茶色がかった、粘性の油の形態が生じる結果となる場合もあるが、これらの油は、揮発性物質を取り除き、または減圧下および中程度の高温で精製する。中間体および最終生成物を固体として得た場合、再結晶または温浸により精製を行うこともできる。

30

【0412】

個々の化合物 I が、上述した経路で入手可能でない場合、これらは、他の化合物 I の誘導体化により調製することができる。

【0413】

本発明の化合物は、カルパインの阻害に対して極度に低い K_i 値を示し、よって低い血清レベルで、効果のあるカルパインの阻害、特にカルパイン I の阻害を可能にする。本発明の化合物は通常、カルパインの阻害に対して、インビトロで、 $<600 \text{ nM}$ 、特に $<100 \text{ nM}$ 、具体的に $<50 \text{ nM}$ の K_i 値を示す。したがって本発明の化合物は、高いカルパイン活性に伴う障害の治療に特に適している。

40

【0414】

加えて、本発明の化合物は、選択性のカルパイン阻害剤であり、すなわち他のシステインプロテアーゼ、例えばカテプシン B、カテプシン K、カテプシン L またはカテプシン S などの阻害は、カルパインの阻害に必要な濃度より明らかに高い濃度でのみ行う。したがって、本発明の化合物は、カルパインの阻害に関して比較的に非選択的であり、他のシステインプロテアーゼを同様に阻害する従来の化合物よりも明らかに少ない副作用を示すはずである。

【0415】

したがって、本発明による好ましい化合物は、カテプシン B の阻害に対して選択性を有し、これは、カテプシン B の阻害に対する K_i と、カルパインの阻害に対する K_i との比

50

率が、 >5 、好ましくは >10 および特に >30 であるという形で表現される。

【0416】

したがって、本発明による好ましい化合物は、カテプシンKの阻害に対して選択性を有し、これは、カテプシンKの阻害に対する K_i と、カルパインの阻害に対する K_i との比率が、 >5 、好ましくは >10 、特に >30 であるという形で表現される。

【0417】

したがって、本発明による好ましい化合物は、カテプシンLの阻害に対して選択性を有し、これは、カテプシンLの阻害に対する K_i と、カルパインの阻害に対する K_i との比率が、 >5 、好ましくは >10 、特に >30 であるという形で表現される。

【0418】

したがって、本発明による好ましい化合物は、カテプシンSの阻害に対して選択性を有し、これは、カテプシンSの阻害に対する K_i と、カルパインの阻害に対する K_i との比率が、 >10 、好ましくは >30 、特に >100 であるという形で表現される。

【0419】

加えて、本発明の化合物は、ヒト細胞のサイトゾル内での改善された安定性を特徴とするが、これは、これらの全体的代謝の優れた安定性に著しく貢献している。サイトゾル安定性は、例えば、本発明の化合物の溶液を、特定種（例えばラット、イヌ、サルまたはヒトの）からの肝臓サイトゾルと共に温置し、これらの条件下で化合物の半減期を求めることによって測定することができる。半減期がより大きいことから、化合物の代謝安定性が改善されていると結論付けることができる。ヒト肝臓サイトゾルの存在下での安定性は、ヒト肝臓における化合物の代謝分解を予想可能にすることから、特に興味深い。したがって、サイトゾル安定性が強化された化合物は、肝臓において、減速した速度で分解される可能性が高い。次に、肝臓におけるよりゆっくりとした代謝分解は、体内で、化合物のより高い濃度および／または長く持続する濃度（効果的レベル）をもたらすことができ、本発明の化合物の排出半減期が増加する。効果的レベルの増加および／またはより長い持続性は、様々なカルパイン依存性疾患の治療または予防において、化合物のより良い効力をもたらすことができる。この化合物は、腸に吸収された後、肝臓において代謝分解の対象が減少する（最初の通過効果と呼ぶ）ので、代謝安定性の改善は、経口投与後の生物学的利用度の増加をさらにもたらすことができる。経口の生物学的利用度の増加は、化合物濃度（効果的レベル）が増加されることから、経口投与後に、化合物がより良い効力を発揮することができる。

【0420】

したがって、これらの改善されたサイトゾル安定性により、本発明の化合物は、より長期間サイトゾル内に留まり、すなわちサイトゾルのクリアランスが低減され、したがってヒト薬物動態の強化を示すはずである。

【0421】

したがって本発明による好ましい化合物は、ヒトの肝臓サイトゾルにおけるサイトゾルのクリアランスが、 $<30 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ 、特に $<15 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ である。

【0422】

本発明による化合物の改善されたサイトゾル安定性は、おそらく第一に、ヒトおよびサルの肝臓サイトゾル内でカルボニル基を有する化合物の代謝分解を媒介するアルドーケト還元酵素（AKR）への感受性が低下したことが原因である。よって、式IのケトアミドのAKR触媒された還元は、より不安定なケトアミドのものよりも顕著でないはずである。それ故、親化合物の濃度、すなわち式Iのケトアミドの濃度と、代謝物の濃度、すなわちケトアミドから生じたヒドロキシアミドの濃度との比率は、本発明の化合物の安定性の目安である。

【0423】

したがって本発明による好ましい化合物は、ヒトの肝実質細胞内での4時間の温置後、ヒドロキシアミド代謝物とその対応する式Iの親化合物との濃度比率が、 ≤ 5 、特に ≤ 2 、具体的には ≤ 0.5 である。

10

20

30

40

50

【0424】

カルパインに対し阻害効果があり、他のシステインプロテアーゼよりもカルパインに対し選択性があるため、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体および薬学的に適切なこれらの塩は、例えば、最初に言及した従来技術に記載されているように、高いカルパイン活性に伴う障害または状態の治療に特に適している。

【0425】

高いカルパイン活性に伴う障害は、特に神経変性障害、特に、脳への慢性的な供給不足、虚血（卒中発作）、または外傷、例えば頭部外傷などの結果起こる神経変性障害、および神経変性障害のアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症およびハンチントン病であり、さらに多発性硬化症ならびにこれに伴う神経系の損傷、特に視神経（視神経炎）の損傷および眼の動作を制御する神経の損傷である。したがって本発明の好ましい実施形態は、神経変性障害、特に上述のヒト神経変性障害の治療に関し、ならびにこれら障害の治療のための薬剤を製造するための、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用に関する。

10

【0426】

高いカルパイン活性に伴う障害は、てんかんも含む。したがって、本発明の好ましい実施形態は、ヒトのてんかんの治療に関し、ならびにてんかんの治療のための薬剤を製造するための、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれら薬学的に適切な塩の使用に関する。

【0427】

高いカルパイン活性に伴う障害または状態はまた、疼痛および有痛性の状態も含む。したがって、本発明の好ましい実施形態は、哺乳動物、特にヒトにおける疼痛および有痛性状態の治療に関し、ならびに疼痛および有痛性状態の治療のための薬剤を製造するための、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用に関する。

20

【0428】

高いカルパイン活性に伴う障害または状態はまた、心虚血後の心臓の損傷、腎虚血後の腎臓の損傷、骨格筋の損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖を介して生じる損傷、冠血管攣縮、脳血管痙攣、黄斑変性症、眼の白内障、または血管形成後の血管の再狭窄も含む。したがって、本発明の好ましい実施形態は、哺乳動物、特にヒトにおける、心虚血後の心臓の損傷、腎虚血後の腎臓の損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖を介して生じる損傷、冠血管攣縮、脳血管痙攣、黄斑変性症、眼の白内障、または血管形成後の血管の再狭窄に伴う疾患または状態の治療に関し、これらの障害の治療のための薬剤を製造するための、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用に関する。

30

【0429】

カルパインの阻害が、腫瘍細胞に対して細胞毒性作用をもたらすことがさらに明らかになった。したがって、本発明の化合物は、腫瘍およびこれの転移の化学療法に適している。したがって、本発明の好ましい実施形態は、腫瘍および転移の療法における、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用に関し、ならびに腫瘍および転移の療法のための薬剤を製造するためのこれらの使用に関する。

40

【0430】

H I V 障害に伴う様々な機能障害、特に神経損傷（H I V 誘発性神経毒性）は、カルパインにより媒介されるので、カルパインの阻害によって、このような機能障害を治療することまたは緩和させることが可能となることがさらに見出された。したがって、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩は、H I V 患者の治療に適している。したがって、本発明の好ましい実施形態は、H I V に感染した患者を治療するため、特に H I V 誘発性神経毒性により引き起こされるような機能障害を治療するための、本発明の式 I の化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩の使用に関し、ならびに H I V 患者の治療のための薬剤を製造するためのこれらの使用に関

50

する。

【0431】

インターロイキン－I、TNFまたは β アミロイドペプチド（A β またはA β ペプチド）の放出は、カルパイン阻害剤により減少させることができる、または完全に阻害することができることがさらに見出された。したがって、高いインターロイキン－I、TNFまたはA β レベルに伴う機能障害または障害は、本発明の式Iの化合物、これらの互変異性体およびこれらの薬学的に適切な塩を用いることによって治療することができる。したがって、本発明の好ましい実施形態は、高いインターロイキン－I、TNFまたはA β レベルに伴う機能障害または障害、例えばリウマチ、関節リウマチなどを治療するための、本発明の式Iの化合物、これらの互変異性体、これらのプロドラッグおよびこれらの薬学的に許容される塩の使用に関し、このような機能障害または障害を治療のための薬剤を製造するためのこれらの使用に関する。

10

【0432】

一般式（I）の化合物は、特に優れた代謝安定性によっても区別される。化合物の代謝安定性は、例えばこの化合物の溶液を、特定種（例えばラット、イヌまたはヒト）からの肝ミクロソームと共に温置し、これらの条件下で化合物の半減期をもとめることによって測定できる（R S O b a c h、C u r r O p i n D r u g D i s c o v D e v e l. 2001年、4、36－44頁）。半減期がより大きいことから、化合物の代謝安定性が改善されていると結論付けることができる。ヒトの肝ミクロソームの存在下での安定性は、ヒトの肝臓における化合物の代謝分解を予測可能にすることから、特に興味深い。したがって、代謝安定性が増加した化合物は、肝臓においてよりゆっくりと分解される可能性も高い（肝ミクロソーム試験で測定）。肝臓におけるゆっくりとした代謝分解は、体内での化合物のより高い濃度および／またはより長く持続する濃度（効果的レベル）をもたらすことができ、本発明の化合物の排出半減期が増加する。効果的濃度の増加および／またはより長い持続性は、様々なカルパイン依存性疾患の治療または予防において、化合物のより良い効力をもたらすことができる。化合物は、腸で吸収された後、肝臓で対象となる代謝分解が減少する（最初の通過効果と呼ぶ）ので、改善された代謝安定性は、経口投与後の生物学的利用度の増加をさらにもたらすことができる。経口の生物学的利用度の増加は、化合物の濃度（効果的レベル）が増加するので、経口投与後の化合物のより良い効力をもたらすことができる。

20

30

【0433】

本発明の式Iの化合物は、従来技術で開示された式Iのカルボキサミド化合物と比較して、患者または関連する動物モデルにおいて改善された薬理学的活性を示すことによってさらに区別されるので、予後報告を治療で使うことが可能となる。

【0434】

本発明はまた、少なくとも1つの本発明の式Iの化合物または互変異性体または薬学的に適切なこの塩、および適切な場合には、1つ以上の適切な薬物担体を含む医薬組成物（すなわち薬剤）に関する。

【0435】

薬物担体は、医薬品形態および所望の投与方法に従い選択される。

40

【0436】

本発明の一般式Iの化合物、これらの互変異性体およびこれら化合物の薬学的に適切な塩は、経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、気管内、鼻腔内、経皮または直腸投与用の医薬組成物を製造するために使用することができ、上記機能障害または疾患の予防または治療のために、従来の医薬担体と混合して、単位剤形として動物またはヒトに投与することができる。

【0437】

適切な単位剤形として、経口投与用の形態、例えば錠剤、ゼラチンカプセル剤、散剤、顆粒剤および経口摂取用の溶液剤または懸濁剤など、舌下、口腔、気管内または鼻腔内投与用の形態、エアゾール剤、インプラント、皮下、筋肉内または静脈内投与用の形態なら

50

びに直腸投与用の形態が挙げられる。

【0438】

本発明の化合物は、局所投与用のクリーム剤、軟膏剤またはローション剤として使用することができる。

【0439】

所望の予防効果または治療効果を達成するために、活性基本成分の用量は、1日あたり、体重1kgにつき0.01から50mgの間で異なってもよい。

【0440】

各单位用量は、0.05から5000mg、好ましくは1から1000mgの活性成分を、薬学的担体と組み合わせて含んでいてもよい。この単位用量は、1日1回から5回投与することができ、したがって0.5から25000mg、好ましくは1から5000mgの1日量が投与される。

10

【0441】

固体組成物が、錠剤の形態で調製される場合、主成分は、薬学的担体、例えばゼラチン、デンプン、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素などと混合される。

【0442】

錠剤は、より長時間に渡る活性または後発性の活性を示すように、および所定量の活性基本成分を持続的に放出させるために、ショ糖、セルロース誘導体または別の適切な物質でコーティングしてもよく、または別の方法で処理してもよい。

20

【0443】

ゼラチンカプセル剤の形態の調製物は、活性成分と増量剤とを混合し、結果として得た混合物を軟質または硬質ゼラチンカプセル内に詰めることによって得られる。

【0444】

シロップ剤またはエリキシル剤の形態の調製物またはドロップ剤の形態で投与するための調製物は、活性成分を、好ましくはカロリーなしの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンまたはプロピルパラベン、香味剤および適切な着色剤と一緒に含んでもよい。

【0445】

水分散性散剤または顆粒剤は、分散化剤、湿潤剤、またはポリビニルピロリドンなどの懸濁化剤および甘味剤または味覚向上剤と混合した活性成分を含んでもよい。

30

【0446】

直腸投与は、直腸の温度で溶融する結合剤、例えばココアバターまたはポリエチレングリコールなどを用いて調製される坐剤を使用することによって達成される。非経口投与は、薬理学的に適切な分散化剤および／または湿潤剤、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールを含む水性懸濁剤、等張塩溶液剤または滅菌および注射用溶液剤を用いて行われる。

【0447】

活性基本成分は、適切な場合には、1つ以上の担体または添加物と共に、マイクロカプセルまたはリポソーム／中心体として配合することもできる。

【0448】

40

一般式Iの化合物、これらの互変異性体またはこれらの薬学的に適切な塩に加えて、本発明の組成物は、上に示された機能障害または疾患の治療に有利となり得る活性基本成分をさらに含んでもよい。

【0449】

よって本発明は、複数の活性基本成分が一緒に存在し、これらの少なくとも1つは本発明の化合物である医薬組成物にさらに関する。

【0450】

本発明の化合物はまた、1つ以上の原子が、これらの安定非放射性同位体で置き換えられていてもよい、例えば、水素原子が重水素で置き換えられていてもよい化合物も含む。

【0451】

50

安定同位体（例えば、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O ）とは、それぞれの原子に通常存在する同位体よりも1つ多く中性子を含む非放射性同位体である。非重水素化の親化合物の作用メカニズムおよび代謝経路を評価することによって、化合物のインビボでの代謝的運命を調査するために、重水素化した化合物が医薬品研究において使用されてきた（Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391頁（1975年））。患者に投与されたインビボの活性化合物または親化合物から生成された代謝物のいずれかが、有毒または癌原物質であることが判明することから、このような代謝の研究は、安全で効果的な治療用薬物を設計する上で重要である（Foster et al, Advances in Drug Research Vol. 14, 2-36頁、Academic press、London、1985年、Kato et al. J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.、36（10）：927-932頁（1995年）、Kushner et al.、Can. J. Physiol. Pharmacol.、77、79-88頁（1999年））。

10

【0452】

重原子の取込み、特に水素を重水素で置換することは、薬物の薬物動態を変更し得る同位体効果を生じることができる。標識が分子の代謝的に不活性な位置に配置された場合には、この効果は通常わずかなものとなる。

【0453】

薬物の安定同位体標識は、 pK_a および脂質溶解度などの物理化学的特性を変更することができる。これらの変化は、体全身に渡るその経路での異なるステップにおいて、薬物の運命に影響を与えることができる。吸収、分布、代謝または排出を変更することができる。吸収および分布は、分子の大きさおよび物質の親油性に第一に依存するプロセスである。同位体の置換が配位子受容体相互作用に関与している領域に影響を及ぼす場合、これらの効果および変化は、薬物の分子の薬力学的反応に影響を及ぼすことができる。

20

【0454】

重水素原子への化学結合の切断が、プロセスにおいて律速段階である場合、薬物代謝は、大きな同位体効果をもたらすことができる。安定同位体標識した分子の物理的特性のいくつかは、標識していない分子のものとは異なるが、化学的および生物学的特性は同じであり、ただし1つの重要な例外がある。重い同位体および別の原子を含む任意の結合は、重い同位体の質量増加により、軽い同位体とその原子との間の同じ結合より強くなる。この結合を切断することが律速段階であるいかなる反応においても、「反応速度同位体効果」により、重い同位体を有する分子に対して反応はよりゆっくりと進行することになる。C-D結合を切断することを含む反応は、C-H結合を切断することを含む類似の反応よりも700パーセントまで遅くなる可能性がある。C-D結合が、代謝へとつながるどのステップにも関与していない場合、薬物の挙動を変化させるいかなる効果も存在し得ない。重水素が、薬物代謝に関与している部位に配置された場合、同位体効果は、C-D結合の切断が律速段階である場合のみに観察されることになる。脂肪族のC-H結合の切断が、通常、オキシダーゼの混合機能により触媒された酸化によって起こる場合にはいつでも、水素が重水素で置き換えられることにより、観察可能な同位体効果が生じることが示唆する証拠がある。代謝部位で重水素を取込むことによって、重水素で置換されていない炭素原子の位置での攻撃により産生した別の代謝が主な経路となる点までその速度が遅くなること、つまり「代謝の切り替え」と呼ばれるこのプロセスを理解することも重要である。

30

40

【0455】

重水素標識した薬物などの重水素トレーサーおよび何千ミリグラムもの用量の重水素化した水もまた、ある場合には反復して、新生児および妊婦を含めたすべて年齢の健常なヒトに使用されてきたが、事故の報告はない（例えばPons G and Rey E, Pediatrics 1999年、104：63頁、Coward W A et al, Lancet、1979年 7：13、Schwarcz H P、Control Clin. Trials、1984年 5（4 Suppl）：573頁、Rodewa

50

ld L E et al.、J. Pediatr. 1989年、114：885頁、Butte N F et al. Br. J. Nutr. 1991年、65：3頁、Mac Lennan A H et al. Am. J. Obstet Gynecol. 1981年、139：948頁）。よって、放出されたいずれの重水素、例えば本発明の化合物の代謝の間に放出されたいずれの重水素も、健康に危険を与えるものではないことは明白である。

【0456】

哺乳動物（約9%）における水素の体重パーセンテージおよび重水素の天然存在度（約0.015%）は、70kgのヒトが、通常1グラム位の重水素を含有することを示している。さらに、げっ歯類およびイヌを含めた哺乳動物において、約15%までの通常の水素を重水素で交換し、数日から数週間の期間維持したところ、観察された有害作用は最小であった（Czajka D M and Finkel A J、Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960年、84：770頁、Thomson J F、Ann. New York Acad. Sci. 1960年、84：736頁、Czajka D M et al.、Am. J. Physiol. 1961年 201：357頁）。より高い重水素濃度、通常20%を上回る濃度は、動物に有毒となり得る。しかし、ヒト体液中の15%から23%までの程度の水素を重水素で緊急に交換することにより、毒性は生じないことが判明した（Blagojevic N et al. 「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」、Zamenhof R、Solares G and Harling O Eds. 1994年。Advanced Medical Publishing、Madison Wis. 125-134頁、Diabetes Metab. 23：251（1997年））。

【0457】

その天然存在度を超えて上記化合物中に存在するより多く量の重水素は、濃縮または重水素濃縮と呼ばれる。濃縮量の例として、約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96、から約100モル%まで挙げられる。

【0458】

ある特定の有機化合物に存在する水素は、重水素との交換のための異なる能力を有する。特定の水素原子は、生理的条件下で容易に交換可能であり、重水素原子で置き換えられた場合、患者への投与後、容易にプロトンと交換されることが予想される。特定の水素原子は、 D_2SO_4/D_2O などの重水素の酸の作用により重水素原子と交換され得る。または、重水素原子は、本発明の化合物の合成中に様々な組合せで取り込まれてもよい。特定の水素原子は、重水素原子と容易に交換可能ではない。しかし残りの位置の重水素原子は、本発明の化合物の構成中に重水素化した出発物質または中間体を使用することによって、取り込むことができる。

【0459】

重水素化したおよび重水素濃縮した本発明の化合物は、文献に記載された既知の方法を用いて調製することができる。このような方法は、対応する重水素化した、場合によっては、他の同位体を含有する試薬および／または中間体を利用して行うことによって、本明細書中に描かれた化合物を合成することができ、または当技術分野で知られている標準的合成プロトコルを発動することによって、化学構造へ同位体原子を導入することができる。関連する手順および中間体は、例えばLizondo、J et al、Drugs Fut、21（11）、1116（1996年）、Brickner、S J et al.、J Med Chem、39（3）、673（1996年）、Malliesham、B et al.、Org Lett、5（7）、963（2003年）、PCT公開第1997010223号、同第2005099353号、同第1995007271号、同第2006008754号、米国特許第7538189号、同第7534814号、

同第7531685号、同第7528131号、同第7521421号、同第7514068号、同第7511013号、および米国特許出願公開第20090137457号、同第20090131485号、同第20090131363号、同第20090118238号、同第20090111840号、同第20090105338号、同第20090105307号、同第20090105147号、同第20090093422号、同第20090088416号、同第20090082471号において開示されており、これらの方法は、参照により本明細書に組み込まれている。

【0460】

以下の実施例は、これを制限することなく本発明を例示している。反応および後処理の管理に応じて、一般式Iの化合物は、カルボニル形態と対応する水和物との混合物として生じる。純粋なカルボニル化合物への変換は、一般的に、不活性溶媒中でこの物質をHClで処理することによって行われる。

10

【実施例】

【0461】

調製実施例

I. 一般式IIの構成単位の調製

以下の構成単位IIは市販のものである：

(R)-1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸および(S)-1-ベンジル-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸。

【0462】

20

実施例A：

(R)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸

(R)-2-アミノペンタン二酸(純度99%；1000mg、6.37mmol)の2N NaOH(13.46mmol) 6.37ml中溶液に、エタノール1.8ml中3-メトキシベンズアルデヒド(0.827ml；925mg、6.37mmol)を加え、生成した混合物を一晩室温で攪拌することにより、イミンを形成させた。その後のNaBH₄(309mg；8.07mmol)の添加の結果として、わずかに発熱する反応が生じ(温度が約40℃に上昇)、室温で攪拌することによって反応が完了した。次いでこの混合物を水で希釈し、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)で2回抽出した。濃縮HClを用いて水層をpH3に酸性化した。次いで生成した沈殿物を濾過除去し、水で2回洗浄し、減圧下で乾燥させた。白色の固体として得た、生成した(R)-2-(3-メトキシベンジルアミノ)ペンタン二酸(1.075g、4.02mmol；収率：60%)を3時間エタノール中で加熱還流することにより環化させた。溶媒を減圧下で蒸発させることによって、白色の固体として所望の生成物(R)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸(1.06g；収率：100%)を得た。

30

ESI-MS [M+H]⁺ = 250.1

【0463】

実施例BからQの化合物は、上に記載の実施例Aの調製と類似の方法で調製することができる。

40

【0464】

実施例B：

(R)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸

ESI-MS [M+H]⁺ = 254.1、256.2。

【0465】

実施例C：

(R)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸

ESI-MS [M+H]⁺ = 238.1。

【0466】

実施例D：

50

(R) - 1 - (3, 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 256.1$ 。

【0467】

実施例 E :

(R) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 288.1$ 。

【0468】

実施例 F :

(R) - 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 238.1$ 。

【0469】

実施例 G :

(R) - 1 - (2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 304.1$ 。

【0470】

実施例 H :

(R) - 1 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 304.1$ 。

【0471】

実施例 I :

(R) - 1 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 270.1$ 。

【0472】

実施例 J :

(R) - 1 - ナフタレン - 2 - イルメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 270.1$ 。

【0473】

実施例 K :

(R) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジン - 4 - イルメチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 221.1$ 。

【0474】

実施例 L :

(R) - 1 - (3, 5 - ジメトキシ - ベンジル) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 280.1$ 。

【0475】

実施例 M :

(R) - 1 - ベンジル - 6 - オキソ - ピペリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 234.1$ 。

【0476】

実施例 N :

(R) - 5 - オキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI - MS $[M+H]^+ = 304.1$ 。

【0477】

実施例 O :

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (2 - クロロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸
ESI-MS $[M+H]^+ = 254.1$ 。

【0478】

実施例 P :

(R) - 1 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸

ESI-MS $[M+H]^+ = 318.1$ 。

【0479】

実施例 Q :

(R) - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸
ESI-MS $[M+H]^+ = 256.1$ 。

【0480】

実施例 R :

(R) - 5 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

(R) - エチル 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボキシラート (D - ピログルタミン酸エチルエステル; 純度 99%; 1403mg、8.84mmol) の DMF 20ml 中溶液に、1 - (ブromoメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (純度 96%; 2200mg、8.84mmol)、 K_2CO_3 (3660mg、26.5mmol) およびそれぞれ少量の KI および 18 - クラウン - 6 を加え、この混合物を 8℃ で 6 時間加熱した。続いて、この混合物を水中へ注ぎ入れ、MTBE で 3 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、減圧下で溶媒を取り除いた。ジクロロメタンおよびジクロロメタン/MeOH (99:1) を用いた、シリカゲル上でのクロマトグラフィーの結果、(R) - 5 - オキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (410mg、ESI-MS $[M+H]^+ = 316.1$; 収率: 12%) が生成し、一晩室温で、エタノール 15ml と 2N NaOH (水性) 1.56mL の溶液中で攪拌することによって、これを加水分解して対応するカルボキシラートを得た。溶媒を蒸発させ、続いて残留物に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、続いて濃縮 HCl を用いて水層を pH 3 へと酸性化し、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を $MgSO_4$ で脱水し、溶媒を減圧下で取り除くことにより、白色の泡状物質としての所望の生成物が得られた。

ESI-MS $[M+H]^+ = 288.1$ 。

【0481】

実施例 S :

(R) - 1 - (3 - シアノベンジル) - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

上に記載の実施例 R の調製と類似の方法で表題化合物を調製した。

ESI-MS $[M+H]^+ = 245.1$ 。

【0482】

実施例 T :

(R) - 5 - オキソ - 1 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

(R) - エチル 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボキシラート (2760mg、17.56mmol)、ブromoベンゼン (2.034ml、3030mg、19.32mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (402mg、0.439mmol)、 Cs_2CO_3 (8580mg、26.3mmol) および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (Xantphos、254mg、0.439mmol) のジオキサン 70ml 中混合物を 100℃ で 6 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。部分的な反応しか生じなかったため、この後で追加の $Pd_2(dba)_3$ (402mg、0.439mmol)、 Cs_2CO_3 (2860mg、8.77mmol) および Xantphos (254mg、0.439mmol) を加え、100℃ での攪拌をさらに 6 時間継続した。次いでこの反応混合物を短いセライトカラムを介して濾過し、溶媒を減圧下で取り除き、残って

10

20

30

40

50

いる残留物を酢酸エチル中に溶解し、 NaHCO_3 飽和水溶液およびクエン酸水溶液（それぞれ3×）で続けて洗浄し、次いで水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させ、得た残留物を、ジクロロメタンを用いて、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、褐色の油として（R）-エチル 5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキシラートを得た（715 mg、3.07 mmol；収率：17%；ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234.1$ ）。対応するカルボキシラートへのケン化を、エタノール4 mlおよび2 N NaOH （水性）1.84 mlの溶液中で、室温で一晩攪拌することによって達成した。その後溶媒を蒸発させ、続いて水を添加し、MTBE（3×）で抽出し、濃縮 HCl を用いて水層をpH3に酸性化し、ジクロロメタンで抽出し（3×）、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で取り除くことによって、薄褐色の粉末として、表題化合物が生じた（0.5 g；収率：79%）。 10

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.1$ 。

【0483】

実施例U：

（R）-3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸

（R）-ベンジル 1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラート（1000 mg、4.27 mmol）のDMF 11 ml中溶液に、水素化ナトリウム（129 mg、5.12 mmol）を加えた結果、わずかに発熱する反応（温度は約27℃に上昇）が生じ、混濁液が形成した。室温で1時間攪拌し、（ブロモメチル）ベンゼン（0.609 ml、876 mg、5.12 mmol）を加えた結果、再びわずかに発熱する反応（温度は約29℃に上昇）が生じた。一晩攪拌し、この反応混合物を水中へ注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、続けて、10%クエン酸溶液で洗浄し、 NaHCO_3 飽和溶液で2回洗浄し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次いで溶媒を減圧下で取り除いた。ジクロロメタンおよびジクロロメタン/メタノール98/2を用いた、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、（R）-ベンジル 3-ベンジル-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシラートを得た（425 mg、1.38 mmol、収率：31%、ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.1$ ）。THF 2.7 mlと2 N NaOH 1.44 mLの混合物中で、一晩室温で攪拌することによって、これを対応するカルボキシラートへと変換させた。この反応混合物に水を加え、続いてMTBEで抽出した。2 M HCl を用いて水層を続いてpH3へと酸性化し、ジクロロメタンで3回抽出した。次いで合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で取り除いた。無色の油として、表題化合物を得た。これを、時間をかけて静置させることによって凝固させた（245 mg、収率：75%）。 20

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235.1$ 。

【0484】

実施例V：

（2R, 4S）-1-ベンジル-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸

（R）-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸（1000 mg、4.56 mmol）のTHF 55 ml中溶液に、THF（10.03 mmol）中の1 M リチウムビス（トリメチルシリル）アミド溶液10.03 mlをゆっくりと-10℃で加え、この温度で1時間攪拌を継続した。続いて、THF 9 ml中のヨードメタン（0.284 ml、647 mg、4.56 mmol）を加え（わずかな発熱の反応）、一晩室温で攪拌することによって反応が完了した。2 M HCl を用いて、褐色の反応混合物を酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。褐色の油として表題化合物を得た。これをさらなる精製なしで、次のステップで反応させた（890 mgの粗製物質、収率：84%）。 40

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234.1$ 。

【0485】

実施例W：

2-ベンジル-1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-3-カルボン酸

1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-3-カルボン酸（純度97%；1040mg、6.11mmol）のDMF 15ml中溶液に、（ブロモメチル）ベンゼン（純度98%；1.85ml、2660mg、15.27mmol）および K_2CO_3 （2350mg、18.3mmol）を加え、この混合物を一晩室温で撹拌した。続いて、この反応混合物を水中へ注ぎ入れ、MTBEで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で脱水し、溶媒を減圧下で取り除いた。ジクロロメタンを用いた、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、2-ベンジル-1, 1-ジオキソ-イソチアゾリジン-S-カルボン酸ベンジルエステルが生じた（1000mg、2.9mmol；収率：47%；ESI-MS $[M+H]^+ = 346.1$ ）。エタノール20mlおよび2N NaOH 2.46mLの溶液中、一晩室温で撹拌することによって、対応するカルボキシレートへのケン化を達成し、その後2時間5℃へと加熱した。溶媒を蒸発させ、続いて水を添加し、酢酸エチルで抽出し、その後減圧下で水を取り除き、イソプロパノールで処理した結果、白色の非晶質粉末として、表題化合物のナトリウム塩を単離した（880mg、いくらかのNaOHを含有）。

ESI-MS $[M+H]^+ = 256.0$ 。

【0486】

実施例X：

1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸

6-ヒドロキシピコリン酸（2500mg、17.97mmol）のDMF 37.75ml中懸濁液に、（ブロモメチル）ベンゼン（6450mg、37.7mmol）および CS_2CO_3 （12300mg、37.7mmol）を加えた。この混合物を一晩室温で撹拌した（薄層クロマトグラフィーは、恐らくO-アルキル化およびN-アルキル化による2つの生成物の形成と共に、変換がほぼ完了したことを示した。）。この反応混合物を水中へ注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を、NaHCO₃飽和水溶液（2×）、水、10%クエン酸溶液（2×）、およびブラインで続けて洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で取り除いた。シリカゲル上で、ジクロロメタン/ヘプタン（3：1）、続いてジクロロメタンおよびジクロロメタン/MeOH（99：1）を用いたカラムクロマトグラフィーにより、6-ベンジルオキシ-ピリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル（3030mg、9.41mmol、収率：53%；ESI-MS $[M+H]^+ = 320.1$ ）および1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル（微量の不純物を含有；1920mg、6.01mmol、収率：34%；ESI-MS $[M+H]^+ = 320.1$ ）が生じた。エタノール10.3mlおよび2Nの水性NaOH 5.17mLの溶液中、室温で3時間撹拌することによって、後者の化合物を加水分解して対応するカルボキシレートとした。水をこの反応混合物に加え、続いて酢酸エチル（3×）で抽出した。2M HClを用いて水層をpH 3に酸性化し、次いでジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。この後で、溶媒を減圧下で取り除くと、薄褐色の粉末として表題の生成物を得た（1230mg、収率：89%）。

ESI-MS $[M+H]^+ = 230.1$ 。

【0487】

実施例YおよびZの化合物は、上に記載の実施例Aの調製と類似の方法で調製することができる。

【0488】

実施例Y：

(R)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸

ESI-MS $[M+H]^+ = 493.2$ 。

【0489】

10

20

30

40

50

実施例 Z :

(R) - 1 - (2, 6 - ジクロロベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸
ESI-MS [M+H]⁺ = 493.2。

【0490】

II. 一般式 I の化合物の調製

実施例 1 :

(2R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

【0491】

1. 1 (2R) - N - (4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド 10

(R) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (475 mg、2.167 mmol) の、THF 15 ml および DMF 0.5 ml の混合物中溶液に、5℃で、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (365 mg、2.383 mmol)、3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタンアミド (421 mg、2.167 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC; 457 mg、2.383 mmol) および DIPEA (0.416 mL; 308 mg、2.383 mmol) を続けて加えた。一晚室温で攪拌後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残っている残留物に水を加え、約 5℃で 30 分間攪拌後、沈殿物を濾過除去した。減圧下で乾燥させることによって、オフホワイト色の粉末として表題化合物を得た (786 mg; 収率: 92%)。これを、さらなる精製なしで次のステップで使用した。 20

ESI-MS [M+H]⁺ = 396.2。

【0492】

HPLC 分析から、化合物がジアステレオマーの混合物として単離されたことがわかった。

【0493】

1. 2 (2R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド

EDC (1543 mg、8.05 mmol) および 2, 2 - ジクロロ酢酸 (0.446 ml; 696 mg、5.4 mmol) を、(2R) - N - (4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド (400 mg、1.012 mmol) の乾燥ジメチルスルホキシド (DMSO) 8 ml 中溶液に加えた結果、わずかに発熱する反応が生じた (40℃)。一晚室温で攪拌後、酢酸エチルおよび水を加え、形成した沈殿物を濾過除去し、残っている有機層を減圧下で濃縮乾燥した。沈殿物および得た残留物を合わせ、水の添加および約 5℃で 30 分間の攪拌後、形成した沈殿物を濾過除去し、減圧下で乾燥させた。オフホワイト色の粉末として、表題化合物を得た (243 mg、収率: 61%)。 30

ESI-MS [M+H]⁺ = 394.2;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)、δ [ppm]: 8.62 (d, 1H)、8.09 および 8.11 (2s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.18 - 7.34 (m, 8H)、7.12 (d, 1H)、7.01 (d, 1H)、5.15 - 5.26 (m, 1H)、4.83 および 4.74 (2d, 1H)、3.84 - 3.88 (m, 1H)、3.48 および 3.34 (2d, 水と部分的に重なった 1H)、3.15 - 3.21 (m, 1H)。2.71 - 2.78 (m, 1H)、2.18 - 2.32 (m, 2H)、1.98 - 2.15 (m, 1H)、1.67 - 1.74 および 1.48 - 1.55 (2m, 1H)。 40

【0494】

¹H-NMR 解析は、約 1:1 のジアステレオマー比を示した。

【0495】

以下の実施例の化合物を、実施例 1 の調製と類似の方法で調製した。

【0496】

実施例 2 :

(2S)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(S)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリングに続く、生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO)、 δ [ppm] : 8.61 (d, 1H)、8.08 および 8.10 (2s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.18-7.34 (m, 8H)、7.12 (d, 1H)、7.01 (d, 1H)、5.15-5.26 (m, 1H)、4.83 および 4.74 (2d, 1H)、3.84-3.88 (m, 1H)、3.48 および 3.35 (2d, 水と部分的に重なった1H)、3.15-3.21 (m, 1H)、2.71-2.78 (m, 1H)、2.18-2.32 (m, 2H)、1.98-2.15 (m, 1H)、1.67-1.74 および 1.48-1.55 (2m, 1H) ;

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.2$ 。

【0497】

実施例 3 :

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2$ 、 430.2 。

【0498】

実施例 4 :

N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド

1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO)、 δ [ppm] : 9.32 (d, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.45 (dd, 1H)、7.16-7.28 (m, 10H)、6.50 (d, 1H)、6.17 (d, 1H)、5.32-5.36 (m, 1H)、5.08 および 4.98 (2d, 2H)、3.19 および 2.74 (2d, 2H) ;

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.2$ 。

【0499】

実施例 5 :

(2R)-N-(4-アミノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO)、 δ [ppm] : 8.63 (d, 1H)、8.09 および 8.11 (2s, 1H)、7.84 および 7.85 (2s, 1H)、7.01-7.32 (m, 9H)、5.15-5.23 (m, 1H)、4.77 および 4.67 (2d, 1H)、3.87 および 3.83 (2d, 1H)、3.51 および 3.36 (2d, 水と部分的に重なった1H)、3.15-3.21 (m, 1H)、2.70-2.77 (m, 1H)、2.17-2.33 (m, 2H)、1.98-2.15 (m, 1H)、1.66-1.74 および 1.47-1.56 (2m, 1H) ;

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.2$ 。

【0500】

実施例6：

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 424.2$ 。

【0501】

実施例7：

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 462.2$ 。

【0502】

実施例8：

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-フルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 412.1$ 。

【0503】

実施例9：

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.1$ 。

【0504】

実施例10：

N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-ベンジルイソチアゾリジン-3-カルボキサミド1, 1-ジオキシド

2-ベンジル-1, 1-ジオキソイソチアゾリジン-3-カルボン酸のナトリウム塩と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 430.1$ 。

【0505】

実施例11：

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イルメチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-ナフタレン-1-イルメチル-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 444.2$ 。

【0506】

10

20

30

40

50

実施例 12:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-
-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-ナフタレン-1-イルメチル-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 444.2$ 。

【0507】

実施例 13:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-
-オキソ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)-ベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.1$ 。

【0508】

実施例 14:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-
-ベンジル-6-オキソペリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-ベンジル-6-オキソ-ペリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 408.2$ 。

【0509】

実施例 15:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-
-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-5-オキソ-1-フェニル-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 380.2$ 。

【0510】

実施例 16:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-
-(3-シアノベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3-シアノ-ベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 419.1$ 。

【0511】

実施例 17:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-
-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-5-オキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 462.1$ 。

【0512】

10

20

30

40

50

実施例 18 :

(4R) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 3 - ベンジル - 1 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 4 - カルボキサミド

(R) - 3 - ベンジル - 1 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 4 - カルボン酸と 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI - MS $[M+H]^+ = 409.2$ 。

【0513】

実施例 19 :

(2R, 4S) - N - (4 - アミノ - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド 10

(2R, 4S) 1 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸と 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI - MS $[M+H]^+ = 408.1$ 。

【0514】

実施例 20 :

(2R) - 1 - ベンジル - N - {3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 4 - [(ピロリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ブタン - 2 - イル} - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド 20

【0515】

20. 1 エチル 3 - ((R) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノアート

(R) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (2440 mg, 11.13 mmol) の THF 24 ml と DMF 4 ml の混合物中溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1875 mg, 12.24 mmol)、エチル 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノアート (2485 mg, 11.13 mmol; WO 98/25883 に記載の調製、24 頁の実施例 8a)、EDC (2347 mg, 12.24 mmol) および DIPEA (6.41 mL; 4750 mg, 36.7 mmol) を 5℃ で続けて加えた。室温で一晩攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、得た混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和した水性の NaHCO_3 (2×)、10% クエン酸水溶液 (3×) およびブラインで続けて洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次いで溶媒を減圧下で取り除いた。黄色の油として表題化合物を得た (4550 mg、収率：96%)。これをさらなる精製なしで次のステップで使用了。

ESI - MS $[M+H]^+ = 425.2$ 。

【0516】

20. 2 3 - ((R) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸

エタノール 13 ml 中に溶解させた、エチル 3 - ((R) - 1 - ベンジル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタノアート (前のステップ 22.1 からの粗製物質 4550 mg; max. 10.72 mmol) を、室温で一晩、2N 水性 NaOH 6.43 ml で処理した。反応を完了するため、次いでこの混合物を 2 時間 50℃ に加熱した。水を加え、続いて MTBE (3×) で抽出した。2M HCl を用いて、水層を pH 3 に酸性化し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。次いで、合わせたジクロロメタン層を、水およびブラインで続けて洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下で取り除いた。薄褐色の粉末として、表題化合物を得た (2450 mg、収率：58%)。 40

ESI - MS $[M+H]^+ = 397.2$ 。

【0517】

20. 3 (2R) - 1 - ベンジル - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル 50

ー 4ー (ピリジンー 2ーイルメチルアミノ)ーブタンー 2ーイル)ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミド

3ー ((R)ー 1ーベンジルー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミド)ー 2ーヒドロキシー 4ーフェニルブタン酸 (300 mg、0.757 mmol) およびピリジンー 2ーイルメタンアミン (94 μ l、98 mg、0.908 mmol) をジクロロメタン 13 ml 中に溶解させ、5℃へと冷却した。この温度で、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (127 mg、0.832 mmol)、EDC (160 mg、0.832 mmol) およびトリエチルアミン (1.58 ml、127 mg、1.135 mmol) を続けて加えた。室温で一晩攪拌後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、水を加え、この混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで続けて洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を減圧下で取り除いた。ジクロロメタン/MeOH (97/3)、続いてジクロロメタン/MeOH (95/5) を用いた、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーの結果、白色の粉末として表題化合物が生じた (125 mg、収率: 34%)。

ESI-MS [M+H]⁺ = 487.2。

【0518】

20.4 (2R)ー 1ーベンジルー Nー {3, 4ージオキソー 1ーフェニルー 4ー [(ピリジンー 2ーイルメチル) アミノ] ブタンー 2ーイル}ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミド

実施例 1 のステップ 1.2 に記載の通り、(2R)ー 1ーベンジルー Nー (3ーヒドロキシー 4ーオキソー 1ーフェニルー 4ー (ピリジンー 2ーイルメチルアミノ) ブタンー 2ーイル)ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミドを対応するケトアミドへと変換した。

ESI-MS [M+H]⁺ = 485.2。

【0519】

実施例 21:

(2R)ー 1ーベンジルー Nー [4ー (エチルアミノ)ー 3, 4ージオキソー 1ーフェニルブタンー 2ーイル]ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミド

3ー ((R)ー 1ーベンジルー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボンキサミド)ー 2ーヒドロキシー 4ーフェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 422.2。

【0520】

実施例 22:

(2R)ー Nー (4ーアミノー 3, 4ージオキソー 1ーフェニルブタンー 2ーイル)ー 1ー (3, 5ージメトキシベンジル)ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボキサミド

(R)ー 1ー (3, 5ージメトキシベンジル)ー 5ーオキソピロリジンー 2ーカルボン酸と 3ーアミノー 2ーヒドロキシー 4ーフェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 454.2;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO)、 δ [ppm]: 8.60–8.57 (m, 1H)、8.03 (d, 1H, J=9.0 Hz)、7.12 (d, 1H, J=4.8 Hz)、7.29–7.18 (m, 5H)、6.39–6.22 (m, 3H)、5.22–5.17 (m, 1H)、4.75 (d, 0.5H, J=15.2 Hz)、4.70 (d, 0.5H, J=14.8 Hz)、3.94–3.89 (m, 1H)、3.40 (d, 0.5H, J=15.2 Hz)、3.31–2.26 (d, 0.5H、溶媒ピークで隠れている)、3.19–3.14 (m, 1H)、3.81–2.66 (m, 1H)、2.32–1.99 (m, 3H)、1.74–1.69 (m, 0.5H)、1.55–1.50 (m, 0.5H)。

¹H-NMR 解析は、約 1:1 のジアステレオマー比を示した。

【0521】

実施例23:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-5-オキソ-1-ピリジン-4-イルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および Dess-Martin 試薬を用いた、生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 395.1$ 。

【0522】

10

実施例24:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 430.2$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO)、 δ [ppm]: 8.66-8.63 (m, 1H)、8.07 (d, 1H, $J=5.0$ Hz)、7.82 (s, 1H)、7.28-7.11 (m, 6H)、6.87 (s, 0.5H)、6.86 (s, 0.5H)、6.79 (s, 0.5H)、6.78 (s, 0.5H)、5.22-5.19 (m, 1H)、4.77 (d, 0.5H, $J=20.0$ Hz)、4.77 (d, 0.5H, $J=20.0$ Hz)、3.99-3.96 (m, 1H)、3.62 (d, 0.5H, $J=15.0$ Hz)、3.47 (d, 0.5H, $J=15.0$ Hz)、3.20-3.16 (m, 1H)、2.78-2.75 (m, 1H)、2.31-2.11 (m, 3H)、1.76 (m, 0.5H)、1.56 (m, 0.5H)。

20

【0523】

$^1\text{H-NMR}$ 解析は、約 1:1 のジアステレオマー比を示した。

【0524】

実施例25から35の以下の化合物を、(2R)-1-ベンジル-N-(3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド(実施例20.3)の合成と類似の方法で調製し、続いて実施例1のステップ1.2に記載の通り、対応するケトアミドへと酸化した。

30

【0525】

実施例25:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(メチルアミノ)-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とメチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

40

ESI-MS $[M+H]^+ = 408.2$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) 約 1.5:1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.71-8.68 (m, 1H)、8.65-8.63 (m, 1H)、7.36-7.03 (m, 10H)、5.26-5.19 (m, 1H)、4.86 (d, 0.6H)、4.76 (d, 0.4H)、3.92-3.88 (m, 1H)、3.52 (d, 0.6H)、3.37 (d, 0.4H)、3.24-3.15 (m, 1H)、2.80-2.75 (m, 1H)、2.72-2.70 (m, 3H)、2.31-2.22 (m, 2H)、2.15-2.05 (m, 1H)、1.75-1.72 (m, 0.4H)、1.58-1.53 (m, 0.6H)。

50

【0526】

実施例26:

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とプロピルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 436.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約2:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.83-8.81 (m, 1H)、8.69-8.67 (m, 1H)、7.37-7.04 (m, 10H)、5.29-5.22 (m, 1H)、4.86 (d, 0.7H)、4.77 (d, 0.3H)、3.93-3.91 (m, 1H)、3.53 (d, 1H)、3.23-3.13 (m, 3H)、2.82-2.77 (m, 1H)、2.29-2.23 (m, 2H)、2.12-2.06 (m, 1H)、1.57-1.49 (m, 3H)、0.98-0.86 (m, 3H)。

10

【0527】

実施例27:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロプロピルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 434.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.86-8.83 (m, 1H)、8.69-8.67 (m, 1H)、7.36-7.04 (m, 10H)、5.26-5.18 (m, 1H)、4.86 (d, 0.5H)、4.77 (d, 0.5H)、3.91-3.89 (m, 1H)、3.52 (d, 0.5H)、3.39-3.35 (d, 0.5H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.23-3.19 (m, 1H)、2.84-2.74 (m, 2H)、2.33-2.21 (m, 2H)、2.17-2.01 (m, 1H)、1.76-1.70 (m, 0.5H)、1.59-1.52 (m, 0.5H)、0.72-0.59 (m, 4H)。

20

30

【0528】

実施例28:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(イソブチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とイソブチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 450.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.81-8.78 (m, 1H)、8.68-8.67 (m, 1H)、7.33-7.03 (m, 10H)、5.30-5.22 (m, 1H)、4.86 (d, 0.5H)、4.76 (d, 0.5H)、3.92-3.91 (m, 1H)、3.26-3.16 (m, 1H)、3.08-2.94 (m, 2H)、2.86-2.74 (m, 1H)、2.36-2.05 (m, 3.5H)、1.88-1.70 (m, 2H)、1.52-1.61 (m, 0.5H)、0.95-0.83 (m, 6H)。

40

【0529】

実施例29:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロブチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

50

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロブチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 448.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 2:1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.05-9.03 (m, 1H)、8.70-8.68 (m, 1H)、7.36-7.03 (m, 10H)、5.21-5.15 (m, 1H)、4.85 (d, 0.7H)、4.75 (d, 0.3H)、4.31-4.25 (m, 1H)、3.91-3.88 (m, 1H)、3.50 (d, 0.7H)、3.38-3.33 (d, 0.3H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.21-3.17 (m, 1H)、2.79-2.74 (m, 1H)、2.29-2.04 (m, 6H)、1.72-1.53 (m, 4H)

10

【0530】

実施例 30:

((2R)-1-ベンジル-N-(4-(メトキシアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とO-メチルヒドロキシルアミンとのカップリング、および2-ヨードキシ安息香酸 (IBX) を用いた、生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化:

IBX (293 mg, 0.472 mmol) を、((2R)-1-ベンジル-N-(3-ヒドロキシ-4-(メトキシアミノ)-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (143 mg, 0.337 mmol) の DMSO (5 mL) 中溶液に加えた。2時間の攪拌後、追加の IBX (105 mg, 0.169 mmol) を加え、攪拌を一晩継続した。NaHCO₃ 飽和水溶液を加え、この反応混合物を水およびDCMで希釈した。有機層を分離させ、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、脱水した (MgSO₄)。得た粗生成物を最少量のDCM中に溶解し、ジエチルエーテルを加えた。形成した沈殿物を単離し、真空下で乾燥させた。無色の固体として、表題化合物を得た。(12 mg, 8%)

20

ESI-MS $[M+H]^+ = 424.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 単一のジアステレオマー、絶対配置は未決定: δ [ppm]: 8.24-8.22 (m, 1H)、7.31-7.22 (m, 9H)、7.02-7.00 (m, 2H)、5.52-5.47 (m, 1H)、4.74-4.70 (m, 1H)、3.95-3.93 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、2.70-2.44 (m, 2H, 溶媒シグナルで隠れている)、2.36-2.09 (m, 4H)、1.79-1.72 (m, 1H)。

30

【0531】

実施例 31:

((2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

40

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と2-(ピリジン-2-イル)エタンアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 499.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 1:1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.84-8.79 (m, 1H)、8.59-8.56 (m, 1H)、8.47-8.46 (m, 1H)、7.69-7.65 (m, 1H)、7.31-7.19 (m, 10H)、7.12-7.10 (m, 1H)、7.01-6.99 (m, 1H)、5.27-5.18 (m, 1H)、4.82 (d, 0.5H)、4.73 (d, 0.5H)、3.89-3.86 (m, 1H)、3.56-3.47 (m, 3H)、3.15-3.11 (

50

m, 1H)、2.96-2.92 (m, 2H)、2.74-2.69 (m, 1H)、2.30-2.19 (m, 2H)、2.11-2.01 (m, 1H)、1.72-1.70 (m, 0.5H)、1.55-1.51 (m, 0.5H)。

【0532】

実施例32：

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-アミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

10

ESI-MS $[M+H]^+ = 513.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約4:3のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.84-8.79 (m, 1H)、8.61-8.59 (m, 1H)、8.45-8.43 (m, 1H)、7.67-7.63 (m, 1H)、7.31-7.14 (m, 10H)、7.11 (d, 1H)、7.00 (d, 1H)、5.27-5.18 (m, 1H)、4.82 (d, 0.6H)、4.73 (d, 0.4H)、3.89-3.86 (m, 1H)、3.50 (d, 0.6H)、3.35 (d, 0.4H)、3.21-3.16 (m, 3H)、2.78-2.70 (m, 3H)、2.29-1.99 (m, 3H)、1.91-1.84 (m, 2H)、1.73-1.68 (m, 0.4H)、1.55-1.49 (m, 0.6H)。

20

【0533】

実施例33：

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(フェニルプロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と3-フェニルプロパン-1-アミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 512.3$ 。

30

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約4:3のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.89-8.85 (m, 1H)、8.70-8.67 (m, 1H)、7.36-6.98 (m, 15H)、5.30-5.21 (m, 1H)、4.86 (d, 0.6H)、4.76 (d, 0.4H)、3.89-3.86 (m, 1H)、3.53 (d, 0.6H)、3.24-3.05 (m, 3H)、2.82-2.67 (m, 1H)、2.64-1.53 (m, 2H)、2.33-2.05 (m, 3H)、1.84-1.71 (m, 2.4H)、1.59-1.54 (m, 0.6H)。

【0534】

実施例34：

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(エチル(メチル)アミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

40

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とN-メチルエタンアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 436.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約2:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.82-8.79 (m, 1H)、7.35-7.22 (m, 8H)、7.10-7.08 (m, 1.5H)、7.01-7.00 (m, 0.5H)、4.90-4.87 (m, 1H)、4.82-4.75 (m, 1H)、3.86-3.84 (m, 1H)、3.44-3.19 (m, 4H)、2.99-2.87 (m, 4H)、2.37-2.17

50

(m, 2H)、2.14–2.04 (m, 1H)、1.67–1.60 (m, 0.3H)、1.53–1.43 (m, 0.6H)、1.16–1.05 (m, 3H)。

【0535】

実施例35：

(2R)–1–ベンジル–N–(4–(2–クロロベンジルアミノ)–3,4–ジオキソ–1–フェニルブタン–2–イル)–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド

3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸と(2–クロロフェニル)メタンアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI–MS [M+H]⁺ = 518.2。

10

¹H–NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.36 (brs, 1H)、8.76–8.75 (m, 1H)、7.47–7.05 (m, 1.4H)、5.29–5.19 (m, 1H)、4.89–4.86 (m, 0.5H)、4.78–4.75 (m, 0.5H)、3.92 (brs, 1H)、3.57–3.52 (d, 0.5H)、3.38–3.32 (0.5H 溶媒シグナルで隠れている)、3.25–3.23 (m, 1H)、2.87–2.83 (m, 1H)、2.53–2.51 (m, 1H)、2.35–2.05 (m, 4H)、1.76–1.71 (m, 0.5H)、1.58–1.55 (m, 0.5H)。

【0536】

実施例36：

20

(2R)–N–(4–(シクロプロピルアミノ)–3,4–ジオキソ–1–フェニルブタン–2–イル)–5–オキソ–1–(2–(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン–2–カルボキサミド

【0537】

36.1 2–ヒドロキシ–3–((R)–5–オキソ–1–(2–(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン–2–カルボキサミド)–4–フェニルブタン酸

エチル 3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸の合成と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、実施例20のステップ20.1および20.2に記載の通り、ケン化によって3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸が得られた。

30

ESI–MS [M+H]⁺ = 465.1。

【0538】

36.2 (2R)–N–(4–(シクロプロピルアミノ)–3,4–ジオキソ–1–フェニルブタン–2–イル)–5–オキソ–1–(2–(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン–2–カルボキサミド

2–ヒドロキシ–3–((R)–5–オキソ–1–(2–(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン–2–カルボキサミド)–4–フェニルブタン酸とシクロプロピルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

40

ESI–MS [M+H]⁺ = 502.2。

¹H–NMR (500 MHz, DMSO) 約3:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.78–8.77 (m, 1H)、8.60–8.57 (m, 1H)、7.76–7.50 (m, 4H)、7.35–7.18 (m, 5H)、5.27–5.22 (m, 1H)、4.99–4.90 (m, 1H)、4.00–3.98 (m, 1H)、3.90–3.81 (m, 1H)、3.20–3.16 (m, 1H)、2.82–2.69 (m, 2H)、2.35–2.15 (m, 3H)、1.84–1.80 (m, 0.3H)、1.62–1.55 (m, 0.7H)、0.70–0.61 (m, 4H)。

【0539】

実施例37：

50

(2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 490.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 2 : 1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.74-8.72 (m, 1H)、8.60-8.57 (m, 1H)、7.75-7.50 (m, 4H)、7.34-7.17 (m, 5H)、5.28-5.24 (m, 1H)、4.98-4.90 (m, 1H)、4.00-3.99 (m, 1H)、3.88 (d, 0.7H)、3.83 (d, 0.3H)、3.20-3.16 (m, 3H)、2.79-2.70 (m, 1H)、2.34-2.13 (m, 3H)、1.84-1.80 (0.3H)、1.60-1.56 (m, 0.7H)、1.10-1.06 (m, 3H)。

【0540】

実施例 38:

(2R)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とフェニルメタンアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 552.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 3 : 2 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.26-9.25 (m, 1H)、8.64-8.60 (m, 1H)、7.75-7.48 (m, 3H)、7.35-7.16 (m, 11H)、5.27-5.21 (m, 1H)、4.94 (t, 1H)、4.37-4.34 (m, 2H)、4.01-4.00 (m, 1H)、3.89-3.81 (m, 1H)、3.21-3.14 (m, 1H)、2.83-2.72 (m, 1H)、2.36-2.13 (m, 3H)、1.81-1.77 (0.4H)、1.61-1.54 (m, 0.6H)。

【0541】

実施例 39:

(2R)-N-(4-(イソプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とプロパン-2-アミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 504.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 1 : 1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.64-8.60 (m, 2H)、7.77-7.49 (m, 3H)、7.35-7.18 (m, 6H)、5.30-5.23 (m, 1H)、4.99-4.91 (m, 1H)、4.02-3.80 (m, 3H)、3.19-3.16 (m, 1H)、3.79-3.70 (m, 1H)、2.35-2.26 (m, 3H)、1.85-1.81 (0.5H)、1.59-1.55 (m, 0.5H)、1.15-1.12 (m, 6H)。

【0542】

実施例 40:

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピロリジン-2-イル)

10

20

30

40

50

エチルアミノ) ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸と2-(ピリジン-2-イル)エタンアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 567.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.84-8.81 (m, 1H)、8.58-8.54 (m, 1H)、8.51-8.50 (m, 1H)、7.74-7.59 (m, 3H)、7.53-7.48 (m, 1H)、7.34-7.15 (m, 8H)、5.28-5.24 (m, 1H)、4.97-4.90 (m, 1H)、4.00-3.97 (m, 1H)、3.89 (d, 0.7H)、3.83 (d, 0.3H)、3.60-3.46 (m, 2H)、3.15-3.09 (m, 1H)、2.98-2.95 (m, 2H)、2.76-2.65 (m, 1H)、2.34-2.13 (m, 3H)、1.84-1.80 (m, 0.3H)、1.60-1.55 (m, 0.7H)。

【0543】

実施例41:

((2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(3-(ピリジン-2-イル)プロピルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸と3-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-アミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 581.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.84-8.83 (m, 1H)、8.61-8.58 (m, 1H)、8.48-8.47 (m, 1H)、7.74-7.58 (m, 3H)、7.52-7.48 (m, 1H)、7.34-7.17 (m, 8H)、5.28-5.25 (m, 1H)、4.98-4.90 (m, 1H)、4.01-3.99 (m, 1H)、3.90 (d, 0.6H)、3.83 (d, 0.4H)、3.23-3.13 (m, 2H)、2.80-2.70 (m, 3H)、2.54-2.52 (m, 1H)、2.33-2.15 (m, 3H)、1.93-1.80 (m, 2.4H)、1.60-1.56 (m, 0.6H)。

【0544】

実施例42:

((2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0545】

42.1 2-ヒドロキシ-3-((R)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸

エチル 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノートの合成と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、実施例20のステップ20.1および20.2に記載の通り、ケン化によって3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS $[M+H]^+ = 495.2$ 。

【0546】

10

20

30

40

50

42. 2 (2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 520.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.79-8.70 (m, 1H)、8.32-8.31 (m, 1H)、7.52-7.46 (m, 1H)、7.33-7.16 (m, 7H)、5.45-5.41 (m, 0.5H)、5.20-5.17 (m, 0.5H)、4.93-4.86 (m, 1H)、3.99-3.95 (m, 1H)、3.71 (s, 2H)、3.40 (s, 3H)、3.23-3.13 (m, 2H)、2.76-2.70 (m, 1H)、2.15-2.11 (m, 1H)、2.04-1.96 (m, 1.5H)、1.89-1.80 (m, 1H)、1.41-1.37 (m, 0.5H)、1.11-1.04 (m, 3H)。

【0547】

実施例43:

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とピリジン-2-イルメタンアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 583.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約3:4のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.32-9.22 (m, 1H)、8.53-8.51 (m, 1H)、8.37-8.33 (m, 1H)、7.80-7.74 (m, 1H)、7.53-7.47 (m, 1H)、7.35-7.19 (m, 9H)、5.47-5.41 (m, 0.5H)、5.24-5.19 (m, 0.5H)、4.95-4.87 (m, 1H)、4.50-4.45 (m, 2H)、3.99 (d, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.26-3.15 (m, 1H)、2.82-2.61 (m, 1H)、2.18-1.91 (m, 3H)、1.90-1.77 (m, 1H)、1.45-1.39 (m, 1H)。

【0548】

実施例44:

(2R)-N-(4-(ベンジルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とフェニルメタンアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 582.3$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.39-9.31 (m, 1H)、8.40-8.36 (m, 1H)、7.53-7.48 (m, 1H)、7.37-7.19 (m, 12H)、5.46-5.43 (m, 0.5H)、5.22-5.18 (m, 0.5H)、4.95-4.88 (m, 1H)、4.39-4.35 (m, 2H)、4.99 (d, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.41-3.38 (m, 1H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.22-3.16 (m, 1

10

20

30

40

50

H)、2.81-2.76 (m, 1H)、2.14-2.11 (m, 1H)、2.04-1.96 (m, 1.5H)、1.87-1.77 (m, 1H)。1.41-1.40 (m, 0.5H)。

【0549】

実施例45:

(2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【0550】

45.1 2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸

10

エチル 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸の合成と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、実施例20のステップ20.1および20.2に記載の通り、ケン化によって3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS $[M+H]^+ = 481.1$ 。

【0551】

45.2 (2R)-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

20

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸と2-(ピリジン-2-イル)エタンアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化; ESI-MS $[M+H]^+ = 583.2$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) 約3:2のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.86-8.84 (m, 1H)、8.59-8.57 (m, 1H)、8.50-8.49 (m, 1H)、7.72-7.69 (m, 1H)、7.46-7.12 (m, 1H)、5.29-5.25 (m, 1H)、4.89-4.82 (m, 1H)、3.93-3.86 (m, 1H)、3.72 (d, 0.6H)、3.65 (d, 0.4H)、3.60-3.49 (m, 2H)、3.17-3.12 (m, 1H)、3.01-2.91 (m, 2H)、2.76-2.70 (m, 1H)、2.33-2.07 (m, 3H)、1.79-1.74 (m, 0.4H)、1.59-1.53 (m, 0.6H)。

30

【0552】

実施例46:

(2R)-1-(2-クロロベンジル)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0553】

46.1 3-((R)-1-(2-(クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

40

エチル 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸の合成と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、実施例20のステップ20.1および20.2に記載の通り、ケン化によって3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS $[M+H]^+ = 431.1$ 。

【0554】

46.2 (2R)-1-(2-クロロベンジル)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-

50

カルボキサミド

3-((R)-1-(2-(クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロプロピルアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 468.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 3 : 2 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.85-8.84 (m, 1H)、8.67-8.66 (m, 1H)、7.48-7.11 (m, 9H)、5.27-5.21 (m, 1H)、4.86-4.78 (m, 1H)、3.99-3.96 (m, 1H)、3.79 (d, 0.6H)、3.70 (d, 0.4H)、3.22-3.19 (m, 1H)、2.82-2.74 (m, 2H)、2.33-2.12 (m, 3H)、1.80-1.76 (m, 0.4H)、1.60-1.56 (m, 0.6H)、0.71-0.55 (m, 4H)。

【0555】

実施例 47:

(2R)-1-(2-(クロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-(2-(クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 456.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 1 : 1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.81-8.79 (m, 1H)、8.67-8.64 (m, 1H)、7.49-7.09 (m, 9H)、5.26-5.24 (m, 1H)、4.83 (d, 0.5H)、4.78 (d, 0.5H)、4.02-3.98 (m, 1H)、3.81-3.35 (m, 2H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.23-3.17 (m, 2H)、2.79-2.73 (m, 1H)、2.32-2.11 (m, 3H)、1.79-1.76 (m, 0.5H)、1.59-1.55 (m, 0.5H)、1.10-1.07 (m, 3H)。

【0556】

実施例 48:

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0557】

48.1 3-((R)-1-(2,6-(ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

エチル 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸の合成と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、実施例 20 のステップ 20.1 および 20.2 に記載の通り、ケン化によって 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS $[M+H]^+ = 433.1$ 。

【0558】

48.2 (2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロプロピルアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 470.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 3 : 2 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]

m] : 8. 85-8. 81 (m, 1H)、8. 64-8. 60 (m, 1H)、7. 43-6. 98 (m, 8H)、5. 28-5. 19 (m, 1H)、4. 86-4. 76 (m, 1H)、3. 97-3. 80 (m, 2H)、3. 24-3. 16 (m, 1H)、2. 81-2. 72 (m, 2H)、2. 25-2. 00 (m, 3H)、1. 77-1. 73 (m, 0. 6H)、1. 50-1. 46 (m, 0. 4H)、0. 70-0. 55 (m, 4H)。

【0559】

実施例49:

(2R)-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

10

3-((R)-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 458. 2。

¹H-NMR (500MHz, DMSO) 約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm] : 8. 82-8. 77 (m, 1H)、8. 64-8. 60 (m, 1H)、7. 42-6. 99 (m, 8H)、5. 30-5. 19 (m, 1H)、4. 84 (d, 0. 5H)、4. 78 (d, 0. 5H)、3. 97-3. 92 (m, 1H)、3. 84-3. 81 (m, 1H)、3. 23-3. 15 (m, 3H)、2. 82-2. 73 (m, 1H)、2. 24-2. 00 (m, 3H)、1. 77-1. 35 (m, 0. 5H)、1. 49-1. 46 (m, 0. 5H)、1. 14-1. 04 (m, 3H)。

20

【0560】

実施例50:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-5-オキソ-1-(2-メトキシ-6-トリフルオロメチルベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

30

ESI-MS [M+H]⁺ = 492. 1。

【0561】

実施例51:

(2R)-N-(4-アミノ-3, 4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-5-オキソ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸と3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミドとのカップリング、および生成したヒドロキシアミド中間体の対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 430. 1。

【0562】

40

実施例52:

(2R)-1-ベンジル-N-(3, 4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-5-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とC-チアゾール-5-イル-メチルアミン(5-チアゾールメチルアミン)とのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 491. 1。

¹H-NMR (500MHz, DMSO) 約5:3のジアステレオマー混合物: δ [ppm]

50

m] : 9.47-9.46 (m, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.71-8.70 (m, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.34-7.04 (m, 10H)、5.30-5.21 (m, 1H)、5.87-5.75 (m, 1H)、5.65-4.48 (m, 2H)、3.91-3.90 (m, 1H)、3.54-3.20 (m, 2H)、2.83-2.79 (m, 1H)、2.33-2.01 (m, 3H)、1.74-1.69 (m, 0.3H)、1.57-1.51 (m, 0.5H)。

【0563】

実施例53:

(2R)-N-(4-ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

10

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とベンゾ[d]チアゾール-2-イルメタンアミン塩酸塩とのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 541.2。

¹H-NMR (500 MHz DMSO)、一種のジアステレオマー: δ [ppm] : 9.77-9.74 (m, 1H)、8.74-8.73 (m, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.55-7.08 (m, 12H)、5.27-5.22 (m, 1H)、4.88-4.79 (m, 2H)、3.93 (m, 1H)、3.57-3.54 (m, 1H)、3.32-3.22 (m, 1H)、2.88-2.83 (m, 1H)、2.28-2.05 (m, 3H)、1.59-1.56 (m, 1H)。

20

【0564】

実施例54:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-モルホリノ-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とモルホリンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 464.2。

30

¹H-NMR (500 MHz DMSO) 約1:2のジアステレオマー混合物: δ [ppm] : 8.89-8.88 (m, 1H)、7.34-7.03 (m, 10H)、4.92-4.79 (m, 2H)、3.87-3.86 (m, 1H)、3.63-3.26 (m, 10H)、2.98-2.93 (m, 1H)、2.33-2.11 (m, 3H)、1.72-1.60 (m, 0.3H)、1.57-1.50 (m, 0.6H)。

【0565】

実施例55:

(2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

40

【0566】

55.1 2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸

実施例20.1に記載の、エチル 3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸の調製と類似の方法で表題化合物を調製し、続いてケン化によって、実施例20.2に記載の3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS [M+H]⁺ = 504.2

【0567】

50

55. 2 (2R)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 490.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) 約 1:1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.80-8.79 (m, 1H)、8.68-8.67 (m, 1H)、7.72-7.65 (m, 2H)、7.40-7.25 (m, 7H)、5.28-5.23 (m, 1H)、4.91-4.88 (m, 0.5H)、4.79-4.76 (m, 0.5H)、3.95-3.94 (m, 1H)、3.71-3.68 (m, 1H)、3.55-3.52 (m, 1H)、3.25-3.14 (m, 2H)、2.79-2.74 (m, 1H)、2.38-2.05 (m, 3H)、1.83-1.72 (m, 0.5H)、1.65-1.56 (m, 0.5H)、1.14-1.05 (m, 3H)。

【0568】

実施例 56:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(シクロヘキシルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロヘキシルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 476.2$ 。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO)、約 4:3 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.64-8.57 (m, 2H)、7.36-7.05 (m, 8H)、7.16-7.14 (m, 1H)、7.05-7.03 (m, 1H)、5.31-5.21 (m, 1H)、4.86 (d, 0.6H)、4.77 (d, 0.4H)、3.93-3.89 (m, 1H)、3.63-3.51 (m, 1.5H)、3.40-3.32 (m, 0.5H)、3.23-3.17 (m, 1H)、2.82-2.76 (m, 1H)、2.36-2.02 (m, 3H)、1.74-1.59 (m, 6H)、1.37-1.27 (m, 5H)。

【0569】

実施例 57:

(2R)-N-(4-(2-ベンゾイルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とベンゾイルヒドラジンとのカップリング、および上に記載のような方法による、中間体生成したヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 513.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO)、約 1:1 のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 10.86 (d, 1H)、10.59 (d, 1H)、8.70-8.67 (m, 1H)、7.92-7.91 (m, 2H)、7.1-7.09 (m, 13H)、5.34-5.24 (m, 1H)、4.87 (d, 0.5H)、4.78 (d, 0.5H)、3.94-3.93 (m, 1H)、3.58 (d, 1H)、3.44-3.28 (d, 1H, 溶媒シグナルで隠れている)、2.87-2.82 (m, 1H)、2.40-2.33 (m, 3H)、1.83-1.77 (m, 0.5H)、1.66-1.59 (m, 0.5H)。

【0570】

10

20

30

40

50

実施例 58 :

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

2-ヒドロキシ-3-((R)-5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)-4-フェニルブタン酸とシクロプロパンアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 502.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、約 2 : 1 のジアステレオマー混合物 : δ [ppm] : 8.84-8.83 (m, 1H)、8.69-8.67 (m, 1H)、7.71-7.65 (m, 2H)、7.40-7.23 (m, 7H)、5.23-5.20 (m, 1H)、4.89 (d, 0.6H)、4.77 (d, 0.3H)、3.95-3.92 (m, 1H)、3.70-3.52 (m, 1H)、3.22-3.19 (m, 1H)、2.82-2.74 (m, 2H)、2.34-2.09 (m, 3H)、1.79-1.74 (m, 0.3H)、1.60-1.56 (m, 0.6H)、0.70-0.62 (m, 4H)。

【0571】

実施例 59 :

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と 2-アミノメチルチアゾールとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 491.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、約 5 : 3 のジアステレオマー混合物 : δ [ppm] : 9.64-9.64 (m, 1H)、8.73-8.72 (m, 1H)、7.76-7.66 (m, 2H)、7.3-7.05 (m, 10H)、5.31-5.24 (m, 1H)、4.89-4.57 (m, 3H)、3.93-3.92 (m, 1H)、3.55 (d, 1H)、3.24 (d, 1H)、2.86-2.82 (m, 1H)、2.33-1.98 (m, 3H)、1.77-1.72 (m, 0.4H)、1.58-1.57 (m, 0.7H)。

【0572】

実施例 60 :

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と 2-チオフェンメチルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 490.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、約 2 : 1 のジアステレオマー混合物 : δ [ppm] : 9.44-9.42 (m, 1H)、8.72-8.69 (m, 1H)、7.44-6.98 (m, 13H)、5.32-5.22 (m, 1H)、4.91-4.75 (m, 1H)、4.54 (s, 2H)、3.94-3.92 (m, 1H)、3.57-3.41 (m, 1H)、3.27-3.21 (m, 1H)、2.85-2.79 (m, 1H)、2.36-2.02 (m, 3H)、1.81-1.69 (m, 0.3H)、1.63-1

10

20

30

40

50

. 49 (m, 0.6 H)。

【0573】

実施例61:

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0574】

61. 1 3-(R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸

実施例20.1に記載の、エチル 3-(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸の調製と類似の方法で表題化合物を調製し、続いて、ケン化によって、実施例20.2に記載の、3-(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸が得られた。

ESI-MS [M+H]⁺ = 492.1。

【0575】

61. 2 (2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-(R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロプロパンアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 502.1。

¹H-NMR (500 MHz DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.85-8.81 (m, 1H)、8.53-8.49 (m, 1H)、7.47-7.23 (m, 8H)、5.38-5.33 (m, 0.5H)、5.23-5.21 (m, 0.5H)、5.00-4.92 (m, 1H)、4.11-4.08 (m, 1H)、3.80-3.75 (m, 1H)、3.22-3.16 (m, 1H)、2.82-2.72 (m, 2H)、2.22-1.92 (m, 3H)、1.81-1.78 (m, 0.5H)、1.47-1.43 (m, 0.5H)、0.73-0.63 (m, 4H)。

【0576】

実施例62:

(2R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-N-(4-(エチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-(R)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とエチルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS [M+H]⁺ = 490.1。

¹H-NMR (500 MHz DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.82-8.79 (m, 1H)、8.54-8.49 (m, 1H)、7.47-7.24 (m, 8H)、5.38 (ψs, 0.5H)、5.23 (ψs, 0.5H)、5.01-4.92 (m, 1H)、4.11-4.05 (m, 1H)、3.81-3.76 (m, 1H)、3.22-3.17 (m, 3H)、2.75 (ψs, 1H)、2.21-1.93 (m, 3H)、1.81-1.79 (m, 0.5H)、1.44-1.43 (m, 0.5H)、1.22-1.09 (m, 3H)。

【0577】

実施例63:

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド
3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と4-(アミノメチル)ピリジンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 485.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO)、約4:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.41-9.40 (m, 1H)、8.75-8.74 (m, 1H)、8.52-8.51 (m, 2H)、7.33-7.04 (m, 12H)、5.28-5.21 (m, 1H)、4.86 (d, 0.2H)、4.76 (d, 0.8H)、4.40 (s, 2H)、3.92-3.90 (m, 1H)、3.55-3.52 (m, 1H)、2.23-3.21 (m, 1H)、2.87-2.82 (m, 1H)、2.31-2.02 (m, 3H)、1.74-1.69 (m, 0.2H)、1.56-1.55 (m, 0.8H)。

【0578】

実施例64:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(オキサゾール-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とオキサゾール-2-イル-メチルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 475.2$ 。

【0579】

実施例65:

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(フェニルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とアニリンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 470.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 10.70 (s, 1H)、8.83 (d, 1H)、7.84 (s, 2H)、7.40-6.99 (m, 13H)、5.28-5.27 (m, 1H)、4.87 (s, 0.5H)、4.75 (d, 0.5H)、3.92-3.90 (m, 1H)、3.55-3.29 (m, 2H)、2.92-2.87 (m, 1H)、2.33-2.02 (m, 3H)、1.76-1.71 (m, 0.5H)、1.58-1.55 (m, 0.5H)。

【0580】

実施例66:

(2R)-N-(4-ベンジル[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と3,4-メチレンジオキシベンジルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 528.3$ 。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.27 (d, 1H)、8.72-8.6 (m, 1H)、7.32-6.78 (

10

20

30

40

50

m, 1.3 H)、6.00 (2xs, 2H)、5.29–2.18 (m, 1H)、4.85 (d, 0.5H)、4.75 (d, 0.5H)、4.33–4.31 (m, 2H)、3.91–3.89 (m, 1H)、3.56 (d, 0.5H)、3.38–3.35 (m, 0.5H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.23–3.20 (m, 1H)、2.84–2.79 (m, 1H)、2.29–2.04 (m, 3H)、1.73–1.68 (m, 0.5H)、1.55–1.51 (m, 0.5H)。

【0581】

実施例67:

(2R)–1–ベンジル–N–(4–(4–フルオロベンジルアミノ)–3, 4–ジオキソ–1–フェニルブタン–2–イル)–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド

10

3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸と4–フルオロベンジルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI–MS [M+H]⁺ = 502.2。

¹H–NMR (500MHz DMSO)、約3:2のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.36–9.35 (m, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.34–7.04 (m, 1.4H)、5.29–5.22 (m, 1H)、4.86 (d, 0.6H)、4.76 (d, 0.4H)、4.36 (s, 2H)、3.92–3.90 (m, 1H)、3.55–3.52 (m, 1H)、3.24–3.21 (m, 1H)、2.85–2.80 (m, 1H)、2.33–2.05 (m, 3H)、1.74–1.69 (m, 0.4H)、1.55–1.53 (m, 0.6H)。

20

【0582】

実施例68:

(2R)–1–ベンジル–N–(3, 4–ジオキソ–1–フェニル–4–(4–(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ブタン–2–イル)–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド

3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸と4–(トリフルオロメチル)ベンジルアミンとのカップリング、および上に記載のような方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

30

ESI–MS [M+H]⁺ = 552.3。

¹H–NMR (500MHz DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.44–9.42 (m, 1H)、8.74–8.72 (m, 1H)、7.72–7.71 (m, 2H)、7.53–7.50 (2H)、7.33–7.03 (m, 1.0H)、5.28–5.18 (m, 1H)、4.86 (d, 0.5H)、4.75 (d, 0.5H)、4.46–4.45 (m, 2H)、3.91–3.89 (m, 1H)、3.54–3.51 (m, 1H)、3.24–3.21 (m, 1H)、2.85–2.81 (m, 1H)、2.29–2.02 (m, 3H)、1.72–1.67 (m, 0.5H)、1.57–1.48 (m, 0.5H)。

40

【0583】

実施例69:

(2R)–1–ベンジル–N–(3, 4–ジオキソ–1–フェニル–4–((R)–テトラヒドロフラン–2–イル)メチルアミノ)ブタン–2–イル)–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド

2–(7–アザ–1H–ベンゾトリアゾール–1–イル)–1, 1, 3, 3–テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩 (HATU) およびN, N–ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を用いた、3–((R)–1–ベンジル–5–オキソピロリジン–2–カルボキサミド)–2–ヒドロキシ–4–フェニルブタン酸と(R)–(–)–テトラヒドロフルフリルアミンのカップリング、それ続く、上に記載の方法による、生成し

50

た中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、約1:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 8.77-8.65 (m, 2H)、7.37-7.04 (m, 10H)、5.33-5.23 (m, 1H)、4.86 (d, 0.5H)、4.77 (d, 0.5H)、3.97-3.90 (m, 2H)、3.80-3.75 (m, 1H)、3.66-3.60 (m, 1H)、3.54 (d, 0.5H)、3.36-3.35 (m, 0.5H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.27-3.18 (m, 3H)、2.82-2.76 (m, 1H)、2.34-2.16 (m, 2H)、2.18-2.04 (m, 1H)、1.92-1.72 (m, 3H)、1.61-1.56 (m, 2H)。

10

【0584】

実施例70:

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

HATUおよびDIPEAを用いた、3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と(S)-(+)-テトラヒドロフルフリルアミンのカップリング、それ続く、上に記載の方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.2$ 。

20

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、一種だけのジアステレオマー: δ [ppm]: 8.75-8.66 (m, 2H)、7.37-7.15 (m, 10H)、5.26-5.22 (m, 1H)、4.86 (d, 1H)、3.98-3.90 (m, 2H)、3.80-3.76 (m, 1H)、3.66-3.62 (m, 1H)、3.53 (d, 1H)、3.33-3.16 (m, 3H)、2.81-2.76 (m, 1H)、2.27-2.23 (m, 2H)、2.12-2.02 (m, 1H)、1.93-1.78 (m, 3H)、1.61-1.52 (m, 2H)。

【0585】

実施例71:

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-(チオフェン-3-イル)エチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

30

HATUおよびDIPEAを用いた、3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と2-(チオフェン-3-イル)エチルアミン塩酸塩のカップリング、それ続く、上に記載の方法による、生成した中間体ヒドロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 504.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、一種だけのジアステレオマー(絶対配置は未決定): δ [ppm]: 8.90 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.47-7.04 (m, 13H)、5.27 (m, 1H)、4.89-4.86 (m, 1H)、3.94-3.93 (m, 1H)、3.56-3.42 (m, 3H, 溶媒シグナルで隠れている)、3.19-3.17 (m, 1H)、2.86-2.75 (m, 3H)、2.31-2.06 (m, 3H)、1.58-1.57 (m, 1H)。

40

【0586】

実施例72:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(フラン-2-イルメチルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

HATUおよびDIPEAを用いた、3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とフラン-2-イルメタンアミンのカップリング、それ続く、上に記載の方法による、生成した中間体ヒド

50

ロキシアミドの、対応するケトアミドへの酸化。

ESI-MS $[M+H]^+ = 474.2$ 。

^1H -NMR (500 MHz DMSO)、約3:1のジアステレオマー混合物: δ [ppm]: 9.26 (d, 1H)、8.70 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.35-7.04 (m, 10H)、6.41 (s, 1H)、6.28 (s, 1H)、5.27-5.21 (m, 1H)、4.86 (d, 0.7H)、4.76 (d, 0.3H)、4.42-4.32 (m, 2H)、3.91-3.89 (m, 1H)、3.53 (d, 1H)、3.23-3.20 (m, 1H)、2.83-2.78 (m, 1H)、2.31-2.01 (m, 3H)、1.74-1.69 (m, 0.3H)、1.55-1.54 (m, 0.7H)。

10

【0587】

実施例73:

(2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

【0588】

73.1 (2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

実施例1のステップ1.1と同様に、3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とベンジルヒドラジン二塩酸塩とをカップリングすることによって、対応するヒドロキシアミドが得られた。

20

ESI-MS $[M+H]^+ = 501.3$ 。

【0589】

73.2 tert-ブチル 1-ベンジル-2-(3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)ヒドラジンカルボキシラート

NaOH (水中1M、2mL、2mmol) および tert-ブチルジカルボナート (Boc₂O) (144mg、0.659mmol) を、(2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (300mg、0.599mmol) の t-BuOH (6mL) 中混合物に加えた。一晚攪拌後、水 (20mL) を加え、この混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、水で洗浄し、脱水した (MgSO₄)。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (DCM 中 1-10% MeOH の勾配) によって、表題化合物 (130mg、36%) が得られた。

30

ESI-MS $[M+Na]^+ = 623.3$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 501.2$ 。

【0590】

73.3 tert-ブチル 1-ベンジル-2-(3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタノイル)ヒドラジンカルボキシラート

40

IBX (189mg、0.303mmol、45wt%) を、tert-ブチル 1-ベンジル-2-(3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-ヒドラジンカルボキシラート (130mg、0.216mmol) の DMSO (3mL) 中溶液に加えた。一晚攪拌後、NaHCO₃ 飽和水溶液 (15mL) および水 (15mL) を加えた。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、水で洗浄し、脱水した (MgSO₄)。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製 (DCM 中 1-10% MeOH の勾配) によって、表題化合物が得られた (110mg、85%)。

50

E S I - M S $[M + Na]^+ = 621.3$ 、 $[M - Boc + H]^+ = 499.2$ 。

【0591】

73.4 (2R)-1-ベンジル-N-(4-(2-ベンジルヒドラジニル)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

トリフルオロ酢酸 (TFA) (0.2 mL、2.60 mmol) を、tert-ブチル 1-ベンジル-2-(3-(R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-オキソ-4-フェニルブタノイル)ヒドラジンカルボキシラート (110 mg、0.184 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に加えた。4 時間攪拌後、溶媒を真空で取り除き、得た残留物をジエチルエーテルで粉砕することにより、表題化合物が得られた (48 mg、43%)。

E S I - M S $[M + H]^+ = 499.2$ 。

【0592】

実施例 74:

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0593】

74.1 エチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノアート

Et₃N (6 mL、43.00 mmol) を、4-エトキシ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-アミニウムクロリド (4.7 g、18.10 mmol) の THF (50 mL) 中懸濁液に 10℃ で加えた。二炭酸ジ-tert-ブチル (4.2 g、19.24 mmol) の THF (30 mL) 中溶液を、10℃ で 10 分以内に加えた。この反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。溶媒を真空で減少させ、残留物を DCM で抽出した。合わせた有機層を NaCl 飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄ で脱水した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) による精製によって、表題化合物が得られた (4.5 g、77%)。

E S I - M S $[M + H]^+ = 224.1$ 。

【0594】

74.2 Tert-ブチル 4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イルカルバメート

EDC (8.3 g、43.3 mmol)、HOBT (6.6 g、43.1 mmol) および Et₃N (7 mL、50.2 mmol) を、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 (10.6 g、35.9 mmol) およびシクロプロピルアミン (3.3 mL、47.6 mmol) の DCM (300 mL) 中混合物に、5℃ で加えた。この反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。5℃ に冷却後、追加のシクロプロピルアミン (2 mL、28.5 mmol)、EDC (5 g、26.1 mmol)、HOBT (4 g、26.1 mmol) および Et₃N (3.5 mL、25.1 mmol) を加え、この混合物を室温に温め、攪拌を一晩継続した。DCM (300 mL) を加え、続いて 0.5 M HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。粗生成物をメチル-tert-ブチルエーテルから再結晶化し、得た結晶をn-ペンタンで洗浄し、乾燥させることによって、表題化合物が得られた (10.2 g、85%)。

E S I - M S $[M - Boc + H]^+ = 231.1$ 。

【0595】

74.3 3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩

HCl (ジオキサン中 4 M、16 mL、64.00 mmol) を、tert-ブチル 4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イルカルバメート (7.5 g、22.43 mmol) の DCM (130 mL) 中溶液に

10

20

30

40

50

滴加した。5時間攪拌後、追加のHCl（ジオキサン中4M、5mL、20.00mmol）を加え、攪拌を一晩継続した。溶媒を真空で減少させ、メチル-tert-ブチルエーテル（200mL）を加えた。得た沈殿物を濾過し、メチル-tert-ブチルエーテルおよびn-ペンタンで洗浄し、乾燥させることによって、表題化合物が得られた（5.8g、96%）。

ESI-MS [M+H]⁺ = 236.1。

【0596】

74.4 (2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

DIPEA（0.8mL、4.58mmol）を、(R)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸（234mg、0.74mmol）および3-アミノ-N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタンアミド塩酸塩（200mg、0.74mmol）のDCM（50mL）中混合物に加えた。10分間攪拌後、HATU（337mg、0.89mmol）を加え、攪拌を一晩継続した。この反応混合物をDCMで希釈し、水を加えた。有機層を分離させ、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃飽和水溶液、NaCl飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄で脱水した。真空で溶媒を取り除くことによって、表題化合物が得られた（498mg、95%、純度約75%）。

ESI-MS [M+H]⁺ = 534.3。

【0597】

74.5 (2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

(2R)-N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-1-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド（498mg、95%、純度約75%）を、実施例1のステップ1.2に記載の通り、対応するケトアミドへと酸化させた。

ESI-MS [M+H]⁺ = 532.2。

¹H-NMR（500MHz DMSO））、約1:1のジアステレオマー混合物：δ [ppm]：8.87-8.80（m, 1H）、8.35-8.32（m, 1H）、7.53-7.48（m, 1H）、7.35-7.18（m, 7H）、5.46-5.42（m, 0.5H）、5.20-5.16（m, 0.5H）、4.96-4.88（m, 1H）、4.01-3.96（m, 1H）、3.72（s, 3H）、3.22-3.16（m, 1H）、2.84-2.71（m, 2H）、2.16-1.81（m, 4H）、1.42-1.19（m, 1H）、0.72-0.62（m, 4H）。

【0598】

実施例75：

(2R)-1-ベンジル-N-(3,4-ジオキソ-1-フェニル-4-(2-フェニルエチルアミノ)ブタン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

3-((R)-1-ベンジル-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸と2-フェニルエチル-1-アミンとのカップリングおよび生成したヒドロキシアミド中間体の、対応するケトアミドへの酸化。

【0599】

カルpainおよびカテプシンの阻害についての生物学的調査

以下の溶液剤および緩衝液を使用した：

-HBS（40mLに対して）：800μL 1M HEPES；2.16mLの100mM KCl；4.8mLの1M NaCl；3.59mLの5%グルコース；60μLの1M MgSO₄；400μLの100mM Naピルバート、28.19mLの水；pH7.2から7.5。

ー溶解緩衝液（20 ml に対して）：400 μ l の 1M Tris pH8.2；2.74 ml の 1M NaCl；520 μ l の 0.5M EDTA；2 ml の 10% トリトン X100；0.8 ml（=1：25）の Complete Plus（1錠剤／2 ml H₂O）；200 μ l の 100mM Pefabloc；13.34 ml の水、pH8.2。
 ーTBST（10 $\times$ ）（1 l に対して）：100mM Tris（12.1 g）；1.5M NaCl（87 g）；1% Tween 20（10 g）、pH8 に調整。

【0600】

I. インビトロの酵素阻害：

カイネティック蛍光アッセイを用いて、対応する酵素活性の封鎖試験を行った（励起 390 nm、発光 460 nm）。

10

【0601】

見かけの K_i 値は、可逆的な競争的酵素阻害を仮定した、Cheng-Prussoff 関係式によって、実験的に求めた IC₅₀ 値から算出した。上に示したアッセイ条件下で使用された基質の K_m 値は、90 μ M（Z-Phe-Arg-AMC、カテプシン B）、10 μ M（Z-Gly-Pro-Arg-AMC、カテプシン K）、2 μ M（Z-Phe-Arg-AMC、カテプシン L）、および 30 μ M（Z-Val-Val-Arg-AMC、カテプシン S）であった。

【0602】

示されている K_i 値は、2 から 4 つの独立した用量効果プロットに基づいて算出した阻害定数の平均である。

20

【0603】

以下のアッセイを使用した：

1. カルパイン I：

20 nM カルパイン-I-ヒトの赤血球から単離したもの（Calbiochem# 208713）、62 mM イミダゾール、0.3 mM CaCl₂、0.10% CHAPS、0.05% BSA、1 mM DTT を含む緩衝液中の基質としての 100 μ M Suc-Leu-Tyr-AMC（Bachem# I-1355）、pH7.3 および室温。

2. カテプシン B：

0.25 nM カテプシン B-ヒト肝臓から単離したもの（Calbiochem# 219362）、基質として 100 μ M Z-Phe-Arg-AMC（Bachem# I-1160）、50 mM MES、2 mM EDTA、0.05% Brij 35、2.5 mM L-システイン、pH6.0、室温。

30

3. カテプシン K：

3 nM カテプシン K-E. コリ（E. coli）からの組換え型ヒトプロカテプシン K から活性化したもの（Calbiochem# 342001）、50 mM MES、2 mM EDTA、0.05% Brij 35、2.5 mM L-システイン中基質として 10 μ M Z-Gly-Pro-Arg-AMC（Biomol# P-142）、pH6.0、室温。

4. カテプシン L：

1 nM カテプシン L-ヒト肝臓から単離したもの（Calbiochem# 219402）、50 mM MES、2 mM EDTA、0.05% Brij 35、2.5 mM L-システイン中基質として 2 μ M Z-Phe-Arg-AMC（Bachem# I-1160）、pH6.0、室温。

40

5. カテプシン S：E. コリ（E. coli）からの 0.5 nM 組換え型ヒトカテプシン S（Calbiochem# 219343）、50 mM MES、2 mM EDTA、0.05% Brij 35、2.5 mM L-システイン中基質として 20 μ M Z-Val-Val-Arg-AMC（Bachem# I-1540）、pH6.0、室温。

【0604】

インビトロ測定の結果を表 1 に示す。表 1 では以下の略語が使用される。

【0605】

50

「カルパイン活性」の欄の+++は、カルパイン K_i (K_i (カルパイン)) が $< 50 \text{ nM}$ であることを表し、++は、 $50 \text{ nM} \leq K_i$ (カルパイン) $< 100 \text{ nM}$ を意味し、+は、 $100 \text{ nM} \leq K_i$ (カルパイン) $< 600 \text{ nM}$ を意味する。

【0606】

「Sel. cat. B」の欄は、 K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 比を示す。これに関連して、+++は、 K_i (カテプシンB) / K_i (カルパイン) 比が > 30 であることを意味し、++は、 $10 < K_i$ (カテプシンB) / K_i (カルパイン) ≤ 30 を意味し、+は、 $5 < K_i$ (カテプシンB) / K_i (カルパイン) ≤ 10 を意味する。

【0607】

「Sel. cat. K」の欄は、 K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 比を示す。これに関連して、+++は、 K_i (カテプシンK) / K_i (カルパイン) 比が > 30 であることを意味し、++は、 $10 < K_i$ (カテプシンB) / K_i (カルパイン) ≤ 30 を意味し、+は、 $5 < K_i$ (カテプシンK) / K_i (カルパイン) ≤ 10 を意味する。

10

【0608】

「Sel. cat. L」の欄は、 K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 比を示す。これに関連して、+++は、 K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) 比が > 30 であることを意味し、++は、 $10 < K_i$ (カテプシンB) / K_i (カルパイン) ≤ 30 を意味し、+5 $< K_i$ (カテプシンL) / K_i (カルパイン) ≤ 10 を意味する。

【0609】

「Sel. cat. S」の欄は、 K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 比を示す。これに関連して、+++は、 K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) 比が > 100 であることを意味し、++は、 $30 < K_i$ (カテプシンB) / K_i (カルパイン) ≤ 100 を意味し、+は、 $10 < K_i$ (カテプシンS) / K_i (カルパイン) ≤ 30 を意味する。

20

【0610】

【表 2】

表1:

実施例	カルパイン 活性	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	ヒト cytCL	cyno cytCL
1	+++	++	++	++	+++		
2	+		++	+			
3	+++	++	+++	++	+++		
4	++	++			+		
5	++	++	++	++	++		
6	+++	+	+++		++		
8	++	+++	++	++	+++		
9	++		+++	+++	+++		
10	+++	+++		++			
11	+++	++	+++		++		
12	+++		+		+		
13	+	+	+++		++		
14	++	++		++	++		
15		++	+	+	+		
16	+	++	+++	++	+		
17	++	++	+++	+++	+++		
18	+	+++					
19	+++	++		++			
20	++	+++	+++	++	+++	++	++
21	+	+++	+++	+++	++	++	++
25	+	+++	+++	+++	++	++	++
26	+	+++	+++	++			
27	+	+++	+++	+++	++	++	++
28	+	+++	+++	+++	++	++	++

10

20

30

40

実施例	カルバイン 活性	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	ヒト cytCL	cyno cytCL
31	+		++		++		
32	++	++	+		++		
33	++	++	++		++		
36	++	++	+++	+++	+++	++	++
37	+	++	++	+++	+	++	++
42		++	++	++		++	++
43	+	+++	+++	+++	++	++	++
46	++	++	+++	+++	+++		
47	+	+++	+++	+++	++		
48	+	+++		++			
49	+	+++		++			
50	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
51	++	++	+++	++	+++		
52	+						
53	++						
54	+						
55	+						
56	++	++	+		++		
57	++	+	++		+++		
58	+	+	+		++		
59	+	+++	+++	++	+++		
60	++	+++	+++	++	+++		
61	+	+	+++	+++	+++		
62	+	++	++	++	++		
63	++	+++	+++	+++	+++		
64	+	++	+++	++	+++		
65	++	+++	+++	+++	+++		
66	++	+++	++	++	+++		
67	+++	+++	+++	+++	+++		

10

20

30

40

実施例	カルパイン 活性	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	ヒト cytCL	cyno cytCL
68	+	+++	+++	++	+++		++
69	+						
70	++						
71	+++						
72	++						
74	+						

10

【0611】

II. 細胞カルパイン阻害を求めるためのスペクトリンmolt-4アッセイ

アッセイ設計および手順は、Chatterjee; BMC 1998年、6、509-522頁に開示の通りであった。EC₅₀値は、用量の関数としてのスペクトリンの分解パーセンテージから算出する。

【0612】

細胞培養条件：molt-4細胞を、RPMI 1640+Glutamax（商標）I 培地（Gibco）中、10% FCSおよびゲンタマイシン50 μg/mlと共に、37℃、5% CO₂で維持し、週に2回、1:15に分割する。

20

【0613】

molt-4細胞の調製：細胞を洗浄し、カウントし、HBS緩衝液中に、2×10⁷細胞/mlの密度で溶解する。

【0614】

阻害物質の希釈：すべての阻害剤は、DMSO中に10⁻² Mの濃度で溶解する。次いでこの保存液を、DMSO (= 6.67×10⁻⁴ M) 中1:15に希釈する。この後、1:15に希釈した保存液を、2つのステップ (= 1.67×10⁻⁴ Mおよび4.17×10⁻⁵ M) において、DMSO中で1:4に希釈する。この後、これら3つの溶液を、HBS緩衝液中で1:50へとさらに希釈することによって、1.33×10⁻⁵ M、3.36×10⁻⁶ Mおよび8.34×10⁻⁷ Mの濃度を有する溶液を得る。

30

【0615】

試験混合物：各混合物に対して、10⁶個の細胞（上を参照）を、1.5 ml Eppendorf試験管に入れる。これらに、希釈した物質150 μlをその都度加え（最終濃度：10⁻⁵ M；2.5×10⁻⁶ Mおよび6.25×10⁻⁷ M）、完全に混合する。陰性対照および陽性対照を対照として用いる。この場合、最初にHBS緩衝液150 μlのみをピペットで取り、細胞上に置く。恒温室内で、37℃、5% CO₂で10分間、すべての混合物を温置する。この後、陰性対照以外は、その都度CaCl₂（最終濃度5 mM）およびイオノマイシン（最終濃度5 μM）を加え、完全に混合し、恒温室内で、37℃、5% CO₂で30分間温置する。次いで700 gで5分間遠心分離する。上清を廃棄し、ペレットを溶解緩衝液20 μl中に溶解する。混合物を30-60分間氷上に置いて配置し、次いで15000 gで15分間遠心分離する。上清を取り除き、新しいEppendorf試験管に入れる。次いでこれに対して、例えばMicroBCAアッセイ（Pierce）を用いてタンパク質測定を行う。

40

【0616】

SDS-PAGE電気泳動：各混合物からの全タンパク質10 μgを、新しいEppendorf試験管に入れ、同じ容量の2×トリスグリシンSDS試料緩衝液（Invitrogen）および1/10の容量の1M DTT中にピペットで入れた後、完全に混合し、95℃で15分間加温する。溶液を手短に遠心分離し、6% SDSゲル（Invitrogen）

50

trogen) 上に載せる。マーカーの低いバンドがゲルのベースに到達するまで、100 Vにおいて、1×トリスグリシン laemmli 緩衝液 (Bio mol) を用いて、このゲルを作動する。

【0617】

ウェスタンブロッティング：ゲルを装置から取り出し、Fast Blot チャンバー (Bio met ra) 内で、30 分間、1×トリスグリシン転写緩衝液 (Invit ro gen) + 20% メタノール中ニトロセルロース上に、 1.5 A/cm^2 でブロットする。ニトロセルロースフィルターを取り出し、TBST 緩衝液中で手短に洗浄し、TBST / 5% の乳粉末中、RT (室温) で 1 時間遮断する。次いで、RT で 3 時間または 4℃ で一晩、遮断したニトロセルロースを、抗スペクトリン Ab (Chemico n) (TBST / 5% 乳粉末中 1 : 10000) と共に温置する。ニトロセルロースを TBST 緩衝液中で 3 回洗浄する。次いで、室温で 1 時間、抗マウス IgG (POD) 抗体 (Sigma) (TBST / 5% 乳粉末中 1 : 10000) と共にこれを温置する。

10

【0618】

次いでニトロセルロースを TBST 緩衝液で 5 回洗浄する。次のステップで、Super Signal (登録商標) West Pico 化学発光基質 (Pierce) の調製溶液 5 ml を、フィルター上に置き、5 分間温置する。次いでニトロセルロースを溶液から取り出し、軽く穏やかに叩き、乾燥させ、増殖用フォルダーフィルム (Tropix) に挿入する。デジタル画像解析システム (Versa Doc, Biorad) を使用して、ECL (Quantity One) を記録し、定量化し、スペクトリンの分解パーセンテージをデータから算出する。グラフパッドプリズムを使用して、用量の関数としてのスペクトルの分解パーセンテージを、シグモイドの用量効果プロットにフィットさせ (最高値を 100% に固定し、最低値を 0% に固定)、EC50% を算出する。

20

【0619】

III 式 I の化合物のサイトゾルクリアランスを求めるためのアッセイ：

比較目的のため、ヒト肝臓サイトゾルで測定したデータを、カニクイザル肝臓サイトゾルで得たものと対比した。

【0620】

試験する $0.5 \mu\text{M}$ の化合物を、 37°C で、 0.5 M ホスフェート緩衝液中、 $\text{pH} 7.5$ で、 1 mg/ml のヒト肝臓サイトゾルならびにサル肝臓サイトゾルと共に振盪させながら (販売元：Tebu bio 製メスのカニクイザル肝臓サイトゾル、BD gentes t 製ヒト肝臓サイトゾル)、温置した。

30

【0621】

0、5、10 および 15 分後に、その都度アリコート $65 \mu\text{l}$ を取り、ウェルプレートのウェルに移し、これらをすぐに $130 \mu\text{l}$ のエタノールで満たすことによって、反応を停止した。LC/MS/MS システム (Applied Biosystems SC IEX 4000) での分析まで、試料は凍結したまま保存した。

【0622】

リードアウトパラメータは、親化合物の損失であり、これから半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。これらのデータに基づき、以下の式を用いて、サイトゾルクリアランス (cyt CL)、スケールしたクリアランス (CLs) および予想したクリアランス (CLp) などのパラメータを算出した：

40

$$1) \text{ cyt CL} = (\ln 2 / T_{1/2}) \times [\text{サイトゾルタンパク質}] \times 1000$$

$$2) \text{ CLs} = \text{cyt CL} \times [\text{サイトゾルの収率}] / 1,000,000 \times 60$$

$$3) \text{ CLp} = (\text{CLs} + \text{肝臓血漿流速}) / \text{肝臓血漿流速} / \text{CLs}$$

【0623】

試験した化合物の安定性を評価するため、以下のスキームに従い、クリアランス範囲を、異なる種の肝臓血漿流速に適合させた：

安定している = 肝臓の血漿流速の 0 から約 $1/3$ ；

中程度に安定している = 肝臓血漿流速の約 $1/3$ から約 $2/3$ ；

50

不安定である＝肝臓血漿流速の2／3を超える

【0624】

この調整に基づき、以下の修正を当てはめることによって、試験した化合物のサイトゾルの安定性を評価した。

【0625】

【表3】

c y t C L	記号	ヒト	カニクイザル (c y n o)
安定している	++	0-14 μ l / m i n / m g	0-18 μ l / m i n / m g
中程度に安定している	+	14-70 μ l / m i n / m g	18-90 μ l / m i n / m g
不安定である	-	>70 μ l / m i n / m g	>90 μ l / m i n / m g

10

【0626】

本発明の化合物に対してこの方式で得た c y t C L データが上記表1に描かれている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 K	31/4015	(2006.01)	A 6 1 K	31/4015
A 6 1 K	31/4412	(2006.01)	A 6 1 K	31/4412
C 0 7 D	275/02	(2006.01)	C 0 7 D	275/02
A 6 1 K	31/425	(2006.01)	A 6 1 K	31/425
C 0 7 D	213/81	(2006.01)	C 0 7 D	213/81
C 0 7 D	211/78	(2006.01)	C 0 7 D	211/78
A 6 1 K	31/45	(2006.01)	A 6 1 K	31/45
A 6 1 K	31/402	(2006.01)	A 6 1 K	31/402
C 0 7 D	233/34	(2006.01)	C 0 7 D	233/34
A 6 1 K	31/4166	(2006.01)	A 6 1 K	31/4166
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025

(72)発明者 マツク, ヘルムート

ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーパー・ウント・カンパニー・カーゲー

(72)発明者 クリング, アンドレアス

ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーパー・ウント・カンパニー・カーゲー

(72)発明者 ヤントス, カトヤ

ドイツ国、6 7 0 6 1・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・5 0、アボット・ゲー
エムベーパー・ウント・カンパニー・カーゲー

(72)発明者 メーラー, アヒム

- ドイツ国、67061・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・50、アボット・ゲ
エムベアーハー・ウント・カンパニー・カーゲー
- (72)発明者 ホルンベルガー, ビルフリート
ドイツ国、67061・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・50、アボット・ゲ
エムベアーハー・ウント・カンパニー・カーゲー
- (72)発明者 ハツチンス, チャールズ・ダブリュ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、プレイリー・リッジ・ロード・3
1005

審査官 上村 直子

- (56)参考文献 特表2002-512228 (JP, A)
国際公開第2008/080969 (WO, A1)
特表2001-501955 (JP, A)
特表2002-514192 (JP, A)
特表2004-509083 (JP, A)
NEFFE, A.T. and ABELL, A.D., Developments in the design and synthesis of calpain inhibit
ors, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2005年, 8(6), 684-700
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)