(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-528557
(P2024-528557A)
(43)公表日　令和6年7月30日(2024.7.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/75	*(2006.01)*	C07D	213/75	4C086
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	

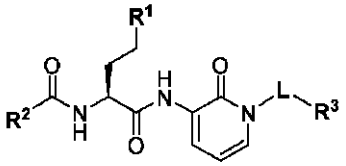
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全277頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-581052(P2023-581052)
(86)(22)出願日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月28日(2023.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/068212
(87)国際公開番号　WO2023/275333
(87)国際公開日　令和5年1月5日(2023.1.5)
(31)優先権主張番号　21182956.9
(32)優先日　令和3年6月30日(2021.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　21183316.5
(32)優先日　令和3年7月1日(2021.7.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　63/217,783
最終頁に続く

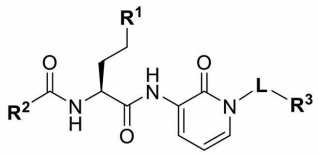
(71)出願人　524003839
ゼディラ ゲーエムベーハー
ドイツ国 ６４２９３ ダルムシュタット，レスラーシュトラーセ ８３
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　パスターナック， ラルフ
ドイツ国 ６４３４７ グリースハイム，ヤーンシュトラーセ ６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　トランスグルタミナーゼ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、トランスグルタミナーゼの新規阻害剤としての一般式（Ｉ）の化合物、本発明化合物を生成するための方法、当該本発明化合物を含有する医薬組成物、ならびにトランスグルタミナーゼ、特に、トランスグルタミナーゼ２に関連する疾患の予防及び治療のための方法に関する。

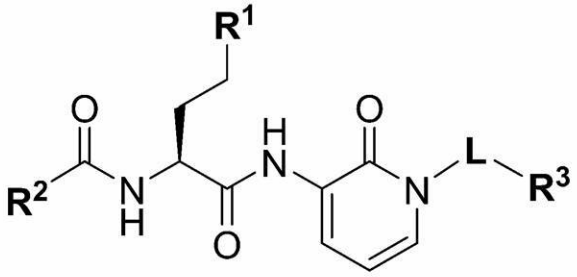


(I)



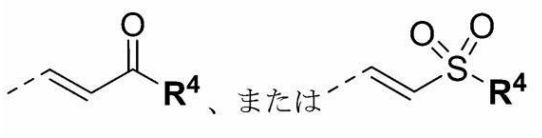
（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）の化合物：
【化２８９】



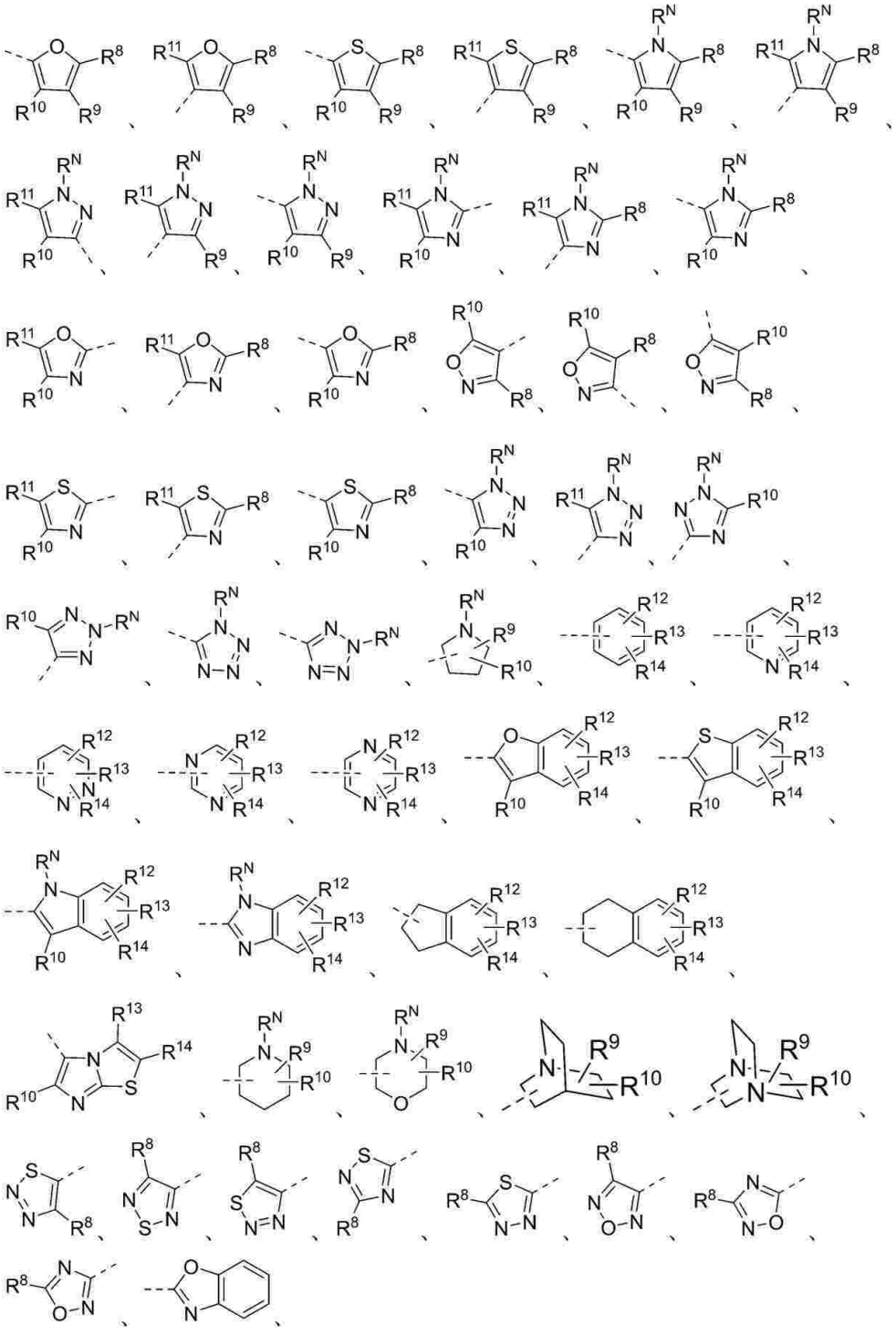
（Ｉ）

（式中、Ｌは、－Ｌ^{1}－または－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、好ましくは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、
【化２９０】

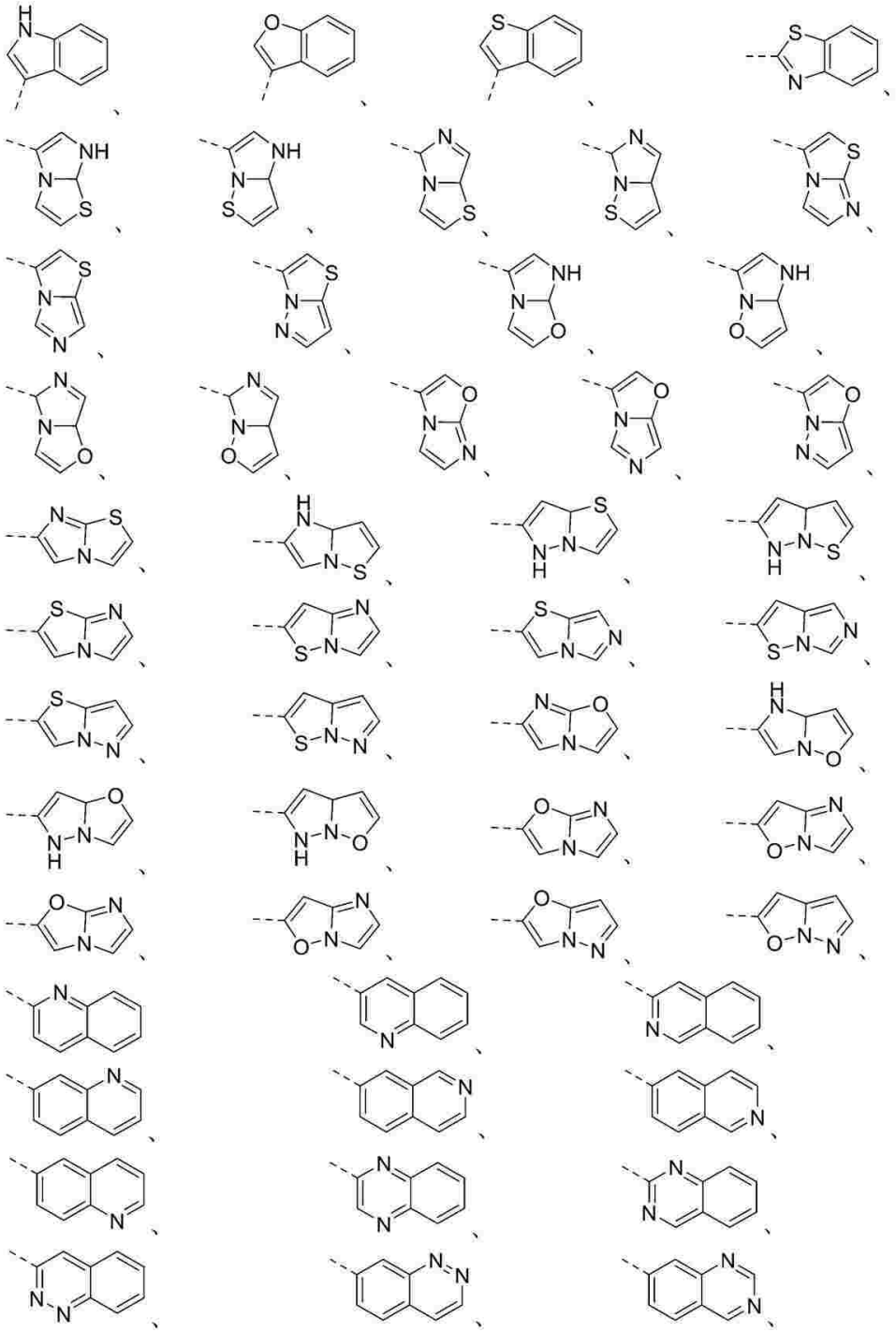


を表し、
Ｒ^{2}は、

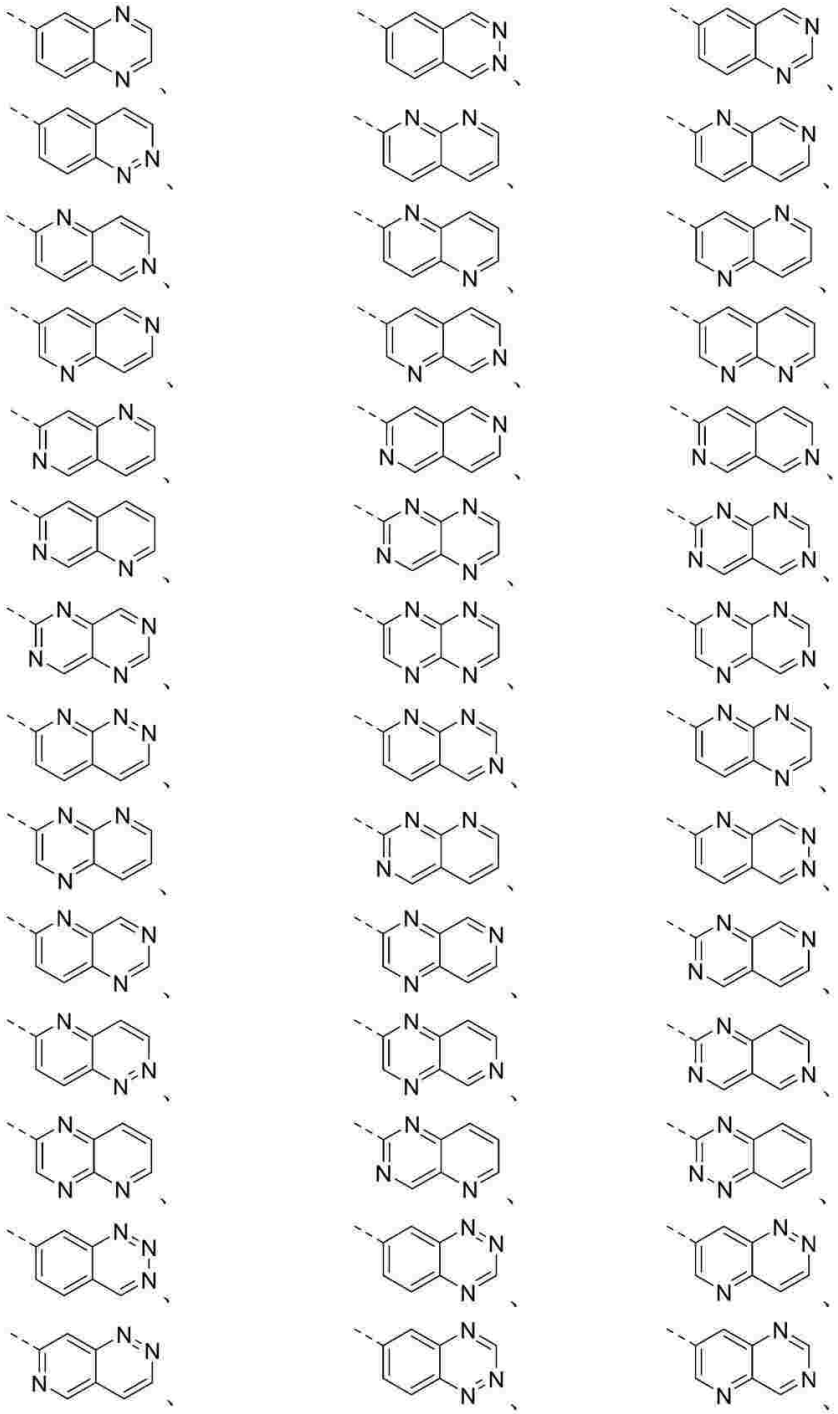
【化２９１－１】



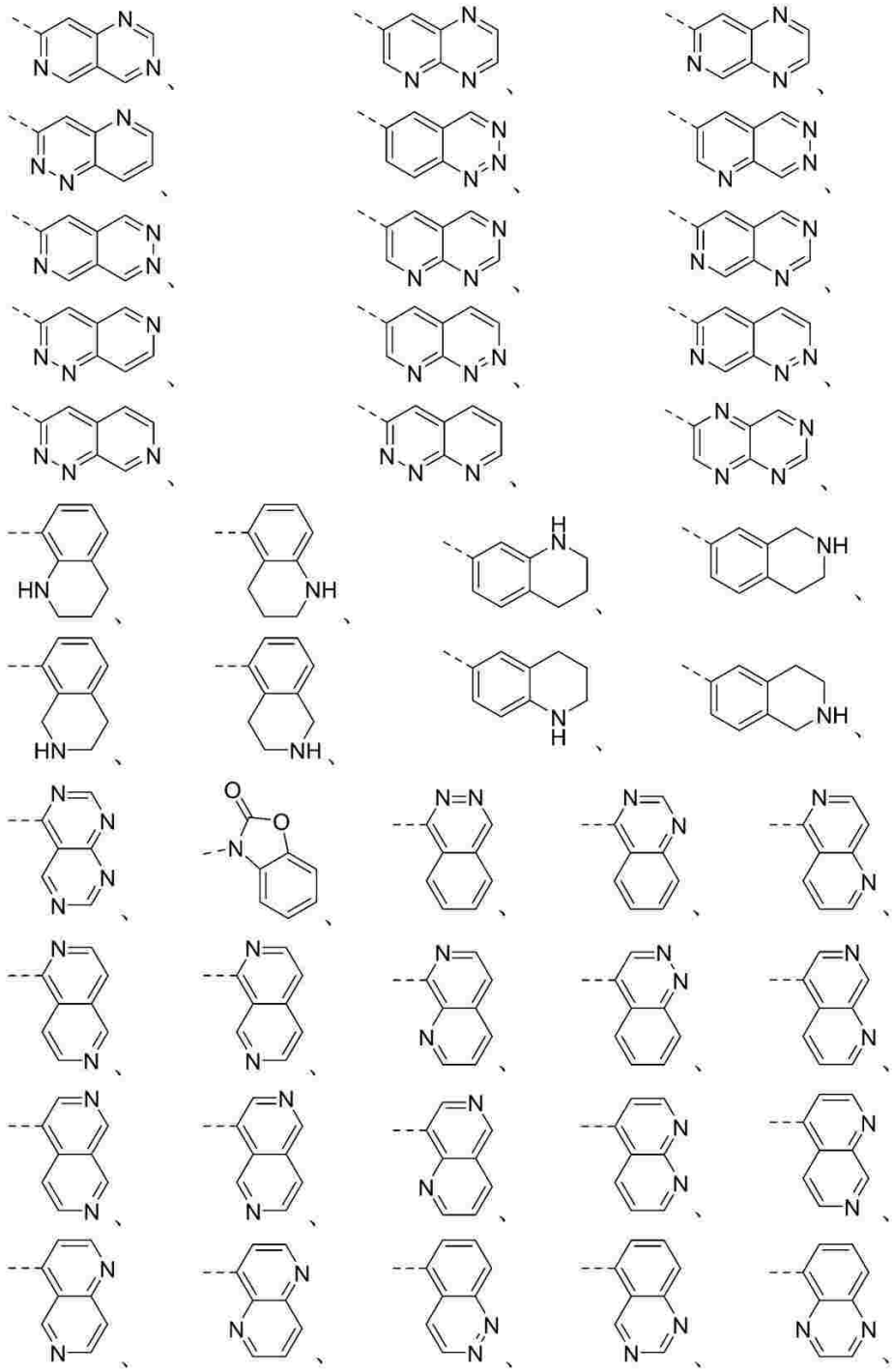
【化２９１－２】



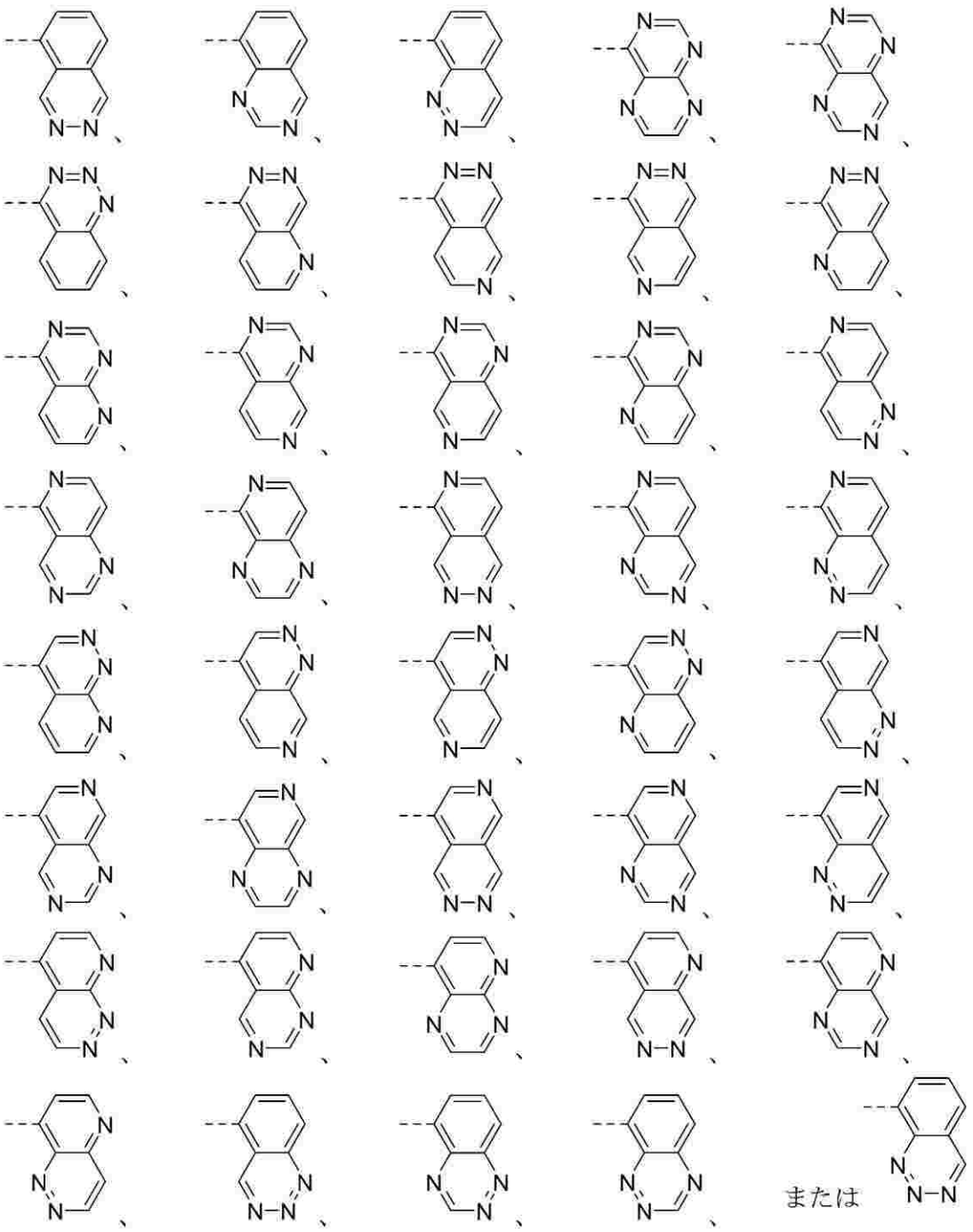
【化２９１－３】



【化２９１－４】

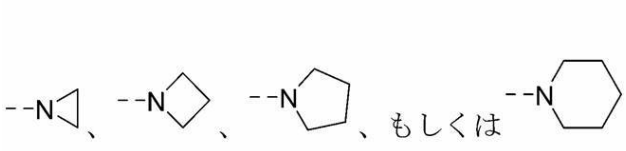


【化２９１－５】



を表し、
ここで、前記非置換の二環式残基は、１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、Ｒ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、
Ｒ^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、ジアマンチル、ヘキサメチレンテトラミニルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を含有し、及び／またはＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、及びＲ

^{e}のうちの１つ以上によって置換され、
R^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、及びR^{e}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－$COCH_3$、－$COCH_2CH_3$、－CO_2H、－CO_2CH_3、－$CO_2C_2H_5$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CONHC_2H_5$、－CH_2CO_2H、－$CH_2CO_2CH_3$、－$CH_2CO_2C_2H_5$、－CH_2CONH_2、－$CH_2CONHCH_3$、－$CH_2CON(CH_3)_2$、－$CH_2CONHC_2H_5$、－$NHCOCH_3$、－$NHCOC_2H_5$、－$NHCOCF_3$、－$NHCOCH_2CF_3$、－$NHSO_2CH_3$、－$NHSO_2C_2H_5$、－$NHSO_2CHF_2$、－$NHSO_2CF_3$、または－$NHSO_2CH_2CF_3$を表し、
R^{4}は、－R^{5}、－OR^{5}または－$NR^{6}R^{7}$を表し、
R^{5}は、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH=CH_2$、－$CH_2CH=CH(CH_3)$、－$CH_2CH=C(CH_3)_2$、－$CH_2CH=CHCH_2CH_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－シクロ－C_6H_{11}、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_6H_{11}、－Ｐｈ、－CH_2－Ｐｈ、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2OCH_3$、または－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$を表し、
R^{6}及びR^{7}は、互いに独立して、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH=CH_2$、－$CH_2CH=CH(CH_3)$、－$CH_2CH=C(CH_3)_2$、－$CH_2CH=CHCH_2CH_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－シクロ－C_6H_{11}、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_6H_{11}、－Ｐｈ、－CH_2－Ｐｈ、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2OCH_3$、－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2NHCH_3$、もしくは－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$を表すか、
または－$NR^{6}R^{7}$は、
【化２９２】

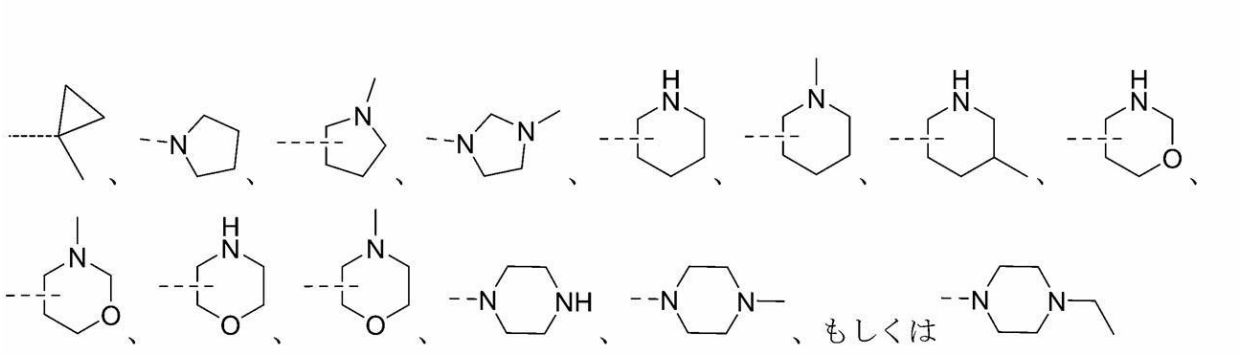


、、、もしくは

を表し、
R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－CH_3、－C_2H_5、－C_3H_7、－$CH(CH_3)_2$、－C_4H_9、－CH_2－$CH(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)$－C_2H_5、－$C(CH_3)_3$、－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2OH、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2－CH_2F、－CH_2－CHF_2、－CH_2－CF_3、－CH_2－CH_2Cl、－CH_2－CH_2Br、－CH_2－CH_2I、－OCH_3、－OC_2H_5、－OC_3H_7、－$OCH(CH_3)_2$、－$OC(CH_3)_3$、－OC_4H_9、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OC_2F_5、－OCH_2OCH_3、－Ｏ－シクロ－C_3H_5、－OCH_2－シクロ－C_3H_5、－Ｏ－C_2H_4－シクロ－C_3H_5、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－$COCF_3$、－COC_2H_5、－COC_3H_7、－$COCH(CH_3)_2$、－$COC(CH_3)_3$、－ＣＯＯＨ、－$COOCH_3$、－$COOC_2H_5$、－$COOC_3H_7$、－$COOCH(CH_3)_2$、－$COOC(CH_3)_3$、－OOC－CH_3、－OOC－CF_3、－OOC－C_2H_5、－OOC－C_3H_7、－OOC－$CH(CH_3)_2$、－OOC

－Ｃ（ＣＨ３）３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－ＮＨＣ２Ｈ５、－ＮＨＣ３Ｈ７、－ＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣ（ＣＨ３）３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（Ｃ２Ｈ５）２、－Ｎ（Ｃ３Ｈ７）２、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＮＨＣＯＣＨ３、－ＮＨＣＯＣＦ３、－ＮＨＣＯＣ２Ｈ５、－ＮＨＣＯＣ３Ｈ７、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮＨ２、－ＣＯＮＨＣＨ３、－ＣＯＮＨＣ２Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ３Ｈ７、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮ（Ｃ２Ｈ５）２、－ＣＯＮ（Ｃ３Ｈ７）２、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨＣＨ３、－ＳＯ２ＮＨＣ２Ｈ５、－ＳＯ２ＮＨＣ３Ｈ７、－ＳＯ２ＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２ＮＨ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＳＯ２ＮＨＣ（ＣＨ３）３、－ＳＯ２Ｎ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ２Ｈ５）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ３Ｈ７）２、－ＳＯ２Ｎ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－ＳＯ２Ｎ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＮＨＳＯ２ＣＨ３、－ＮＨＳＯ２ＣＦ３、－ＮＨＳＯ２Ｃ２Ｈ５、－ＮＨＳＯ２Ｃ３Ｈ７、－ＮＨＳＯ２ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＳＯ２Ｃ（ＣＨ３）３、－ＣＨ＝ＣＨ２、－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ３、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ２－Ｐｈ、

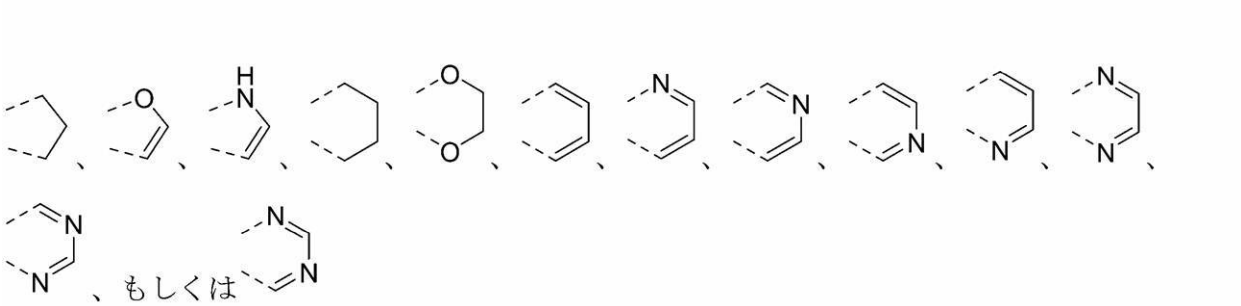
【化２９３】



を表すか、

またはＲ８及びＲ９もしくはＲ９及びＲ１０は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

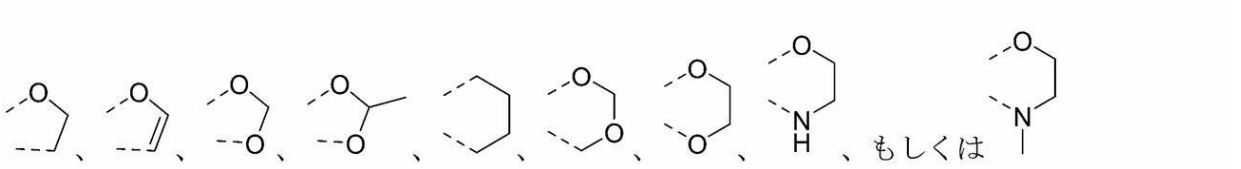
【化２９４】



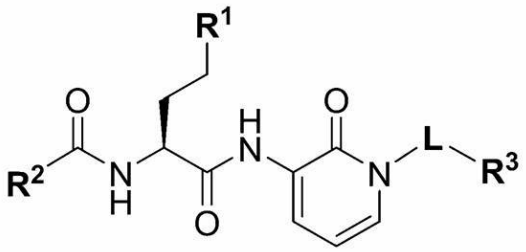
のうちの１つを形成し得るか、

またはＲ１２及びＲ１３もしくはＲ１３及びＲ１４は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

【化２９５】

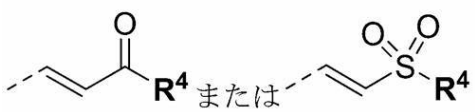


のうちの１つを形成し得、
R^Nは、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し、
R^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表す）
またはそのジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記化合物が、式（Ｉ）：
【化２９６】



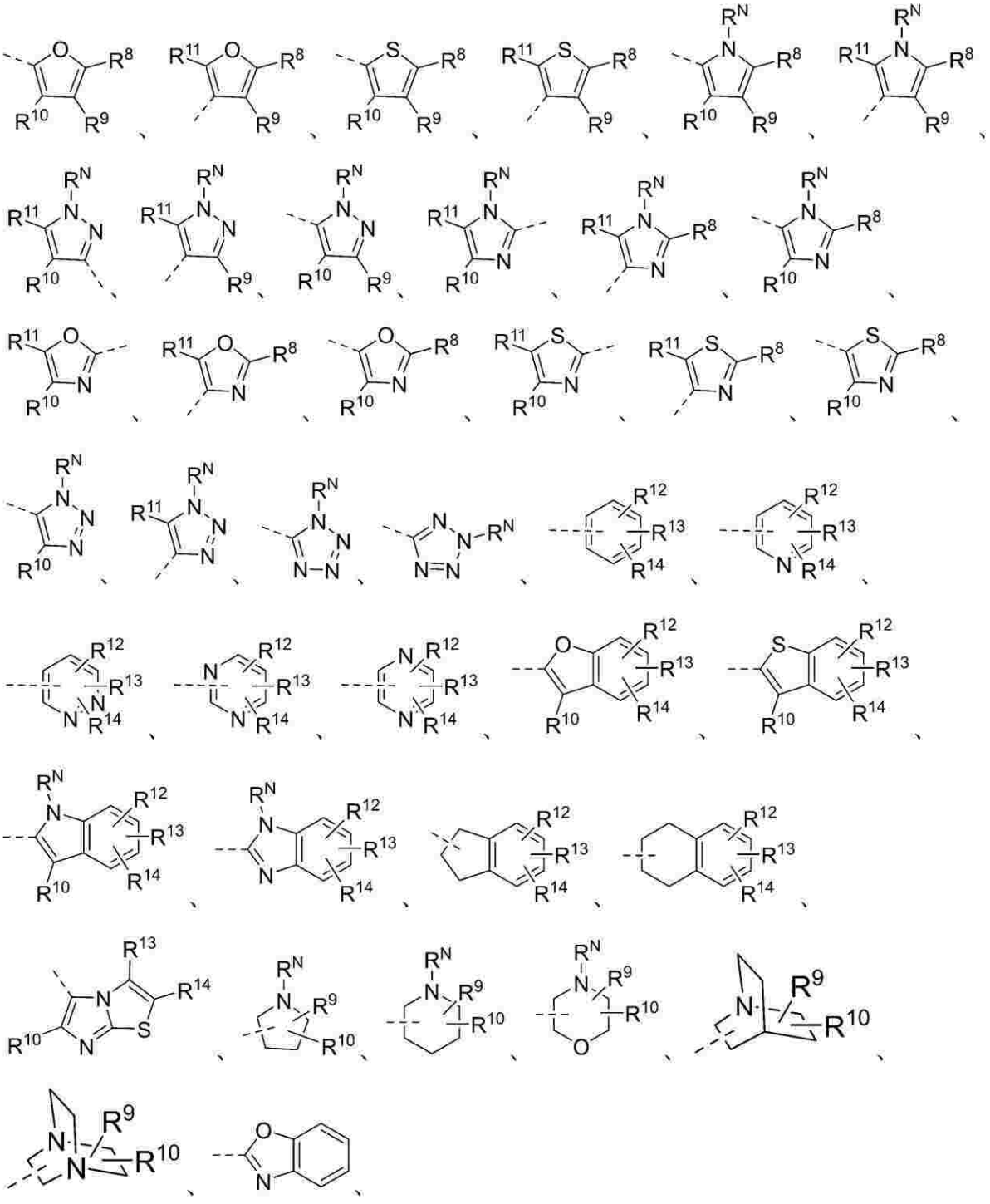
（Ｉ）

（式中、Ｌは、－L^1－または－L^1－L^2－を表し、好ましくは、－L^1－L^2－を表し、
L^1は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＯ－、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ－を表し、
L^2は、結合、－NR^{N1}－、－NR^{N1}ＣＨ$_2$－、－NR^{N1}ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、または－NR^{N1}ＣＨ（ＣＨ$_3$）－を表し、
R^1は、
【化２９７】

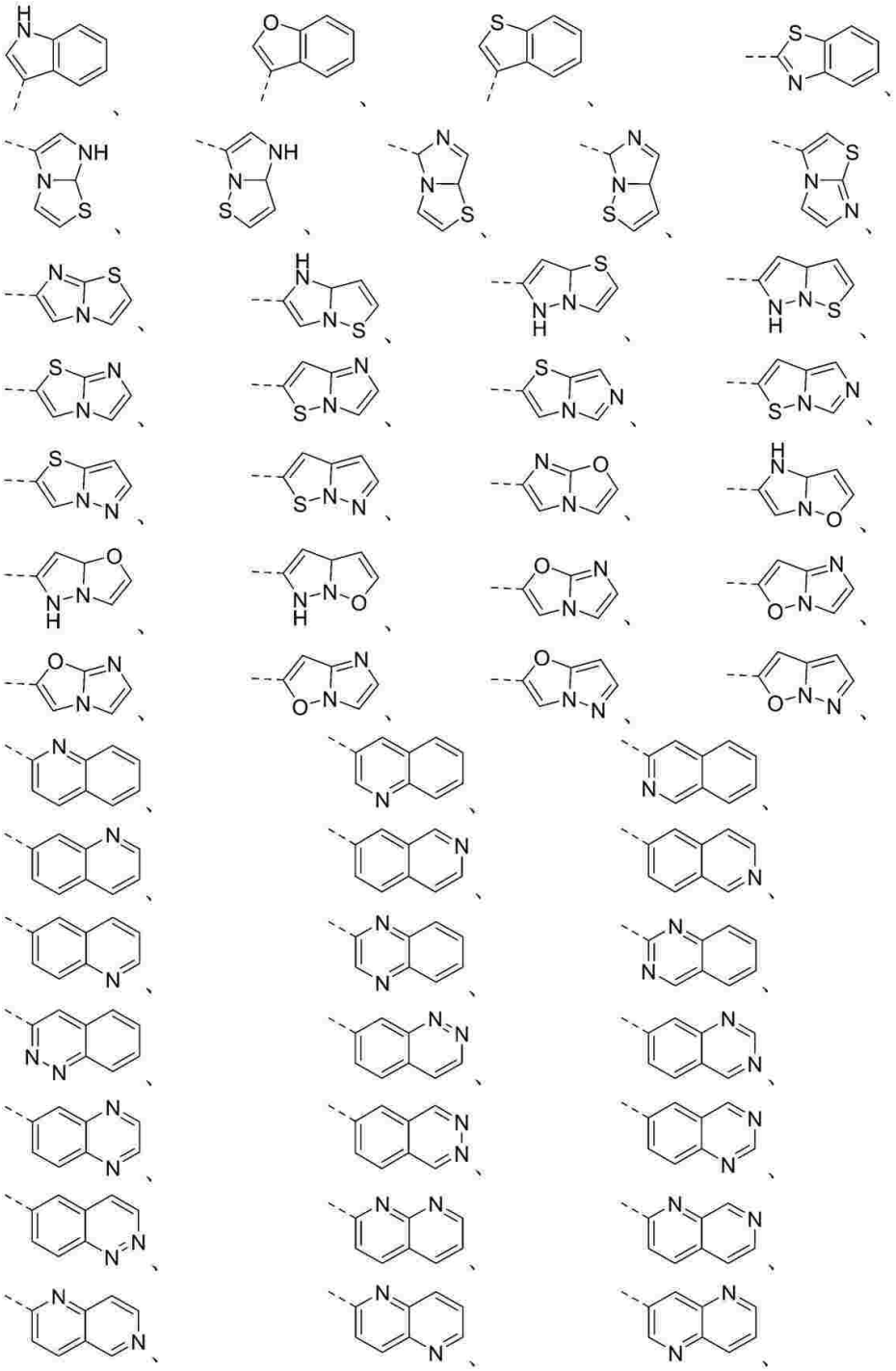


を表し、
R^2は、

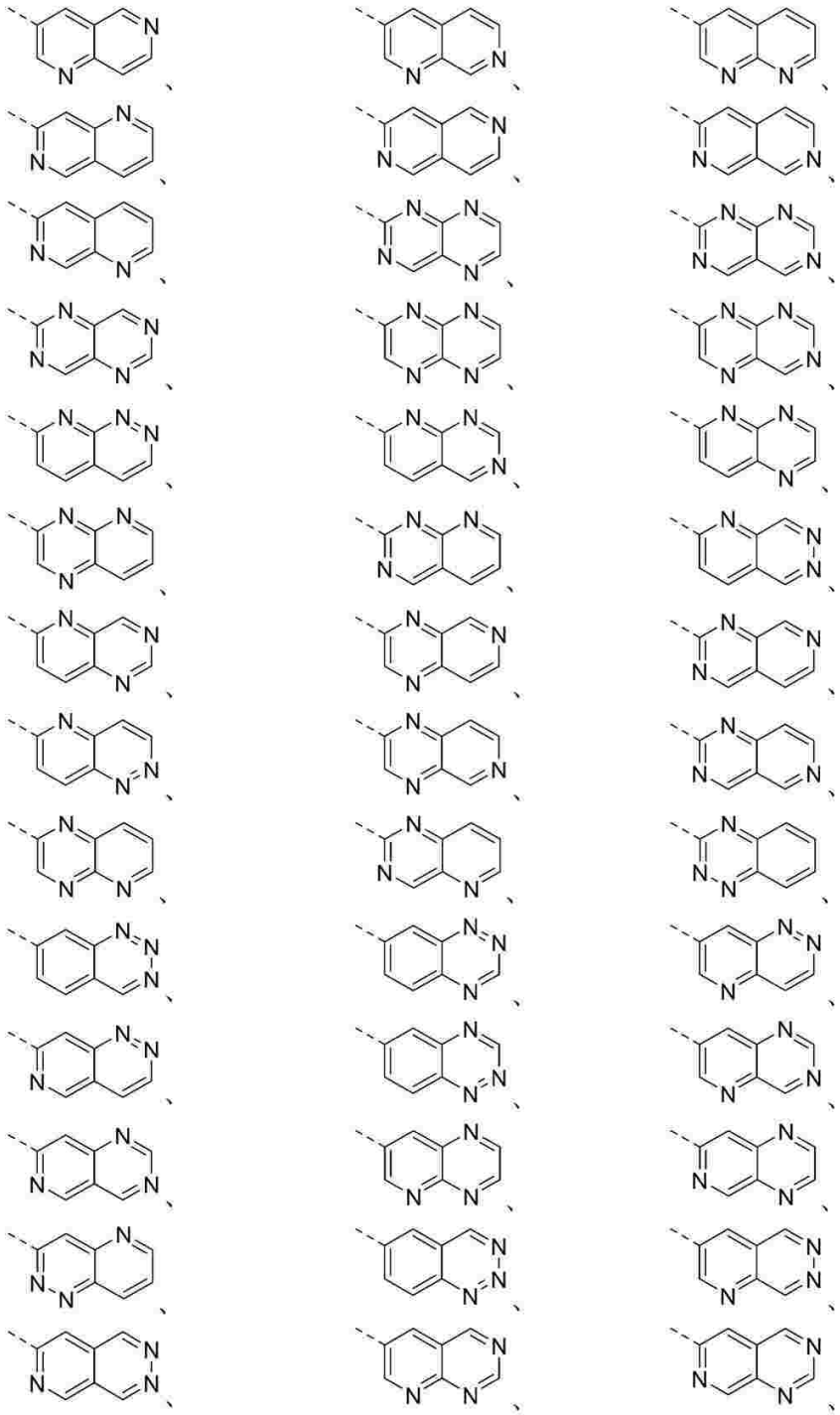
【化２９８－１】



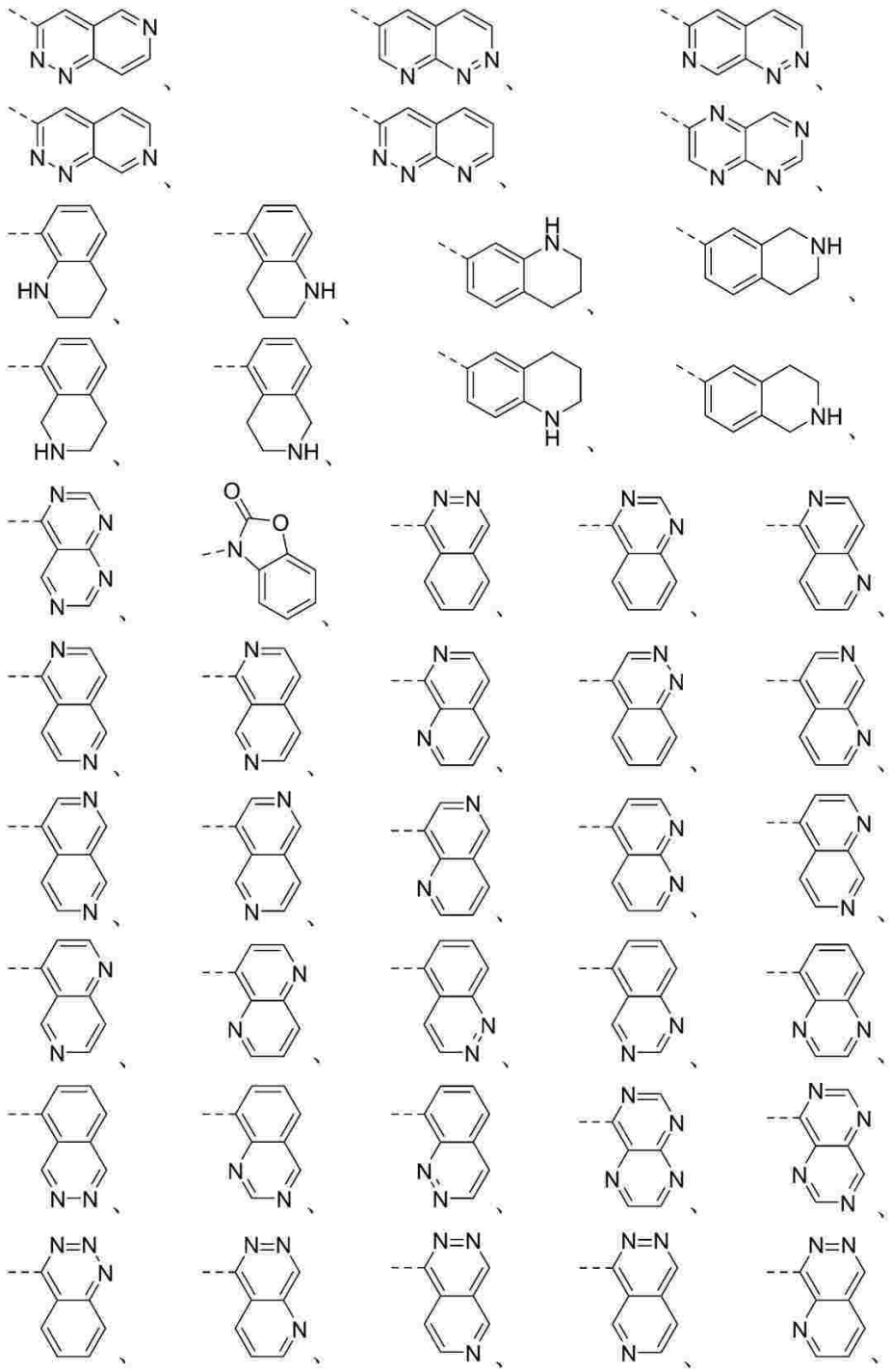
【化２９８－２】



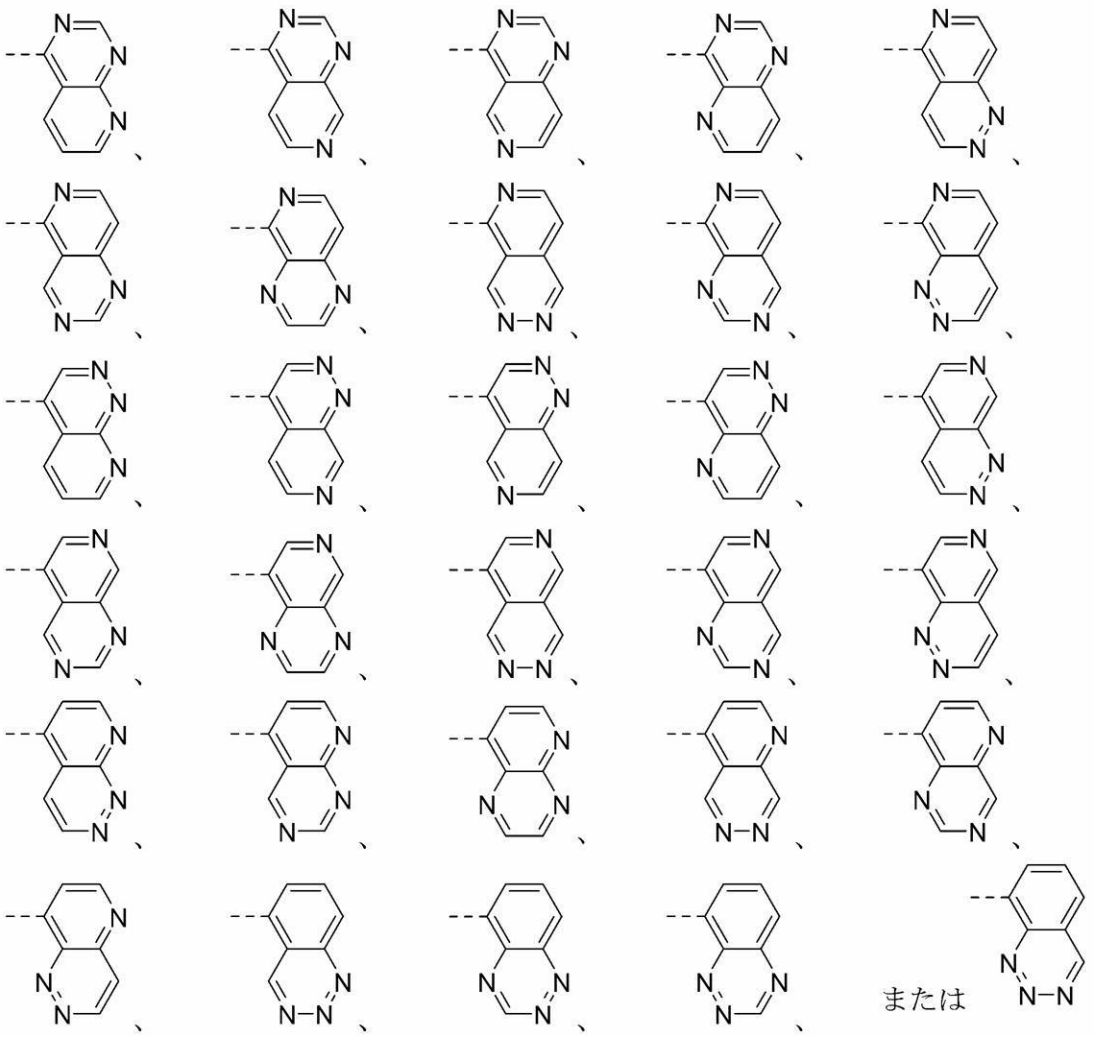
【化２９８－３】



【化２９８－４】



【化２９８－５】



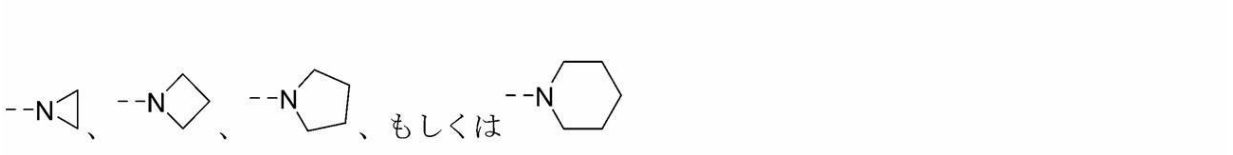
を表し、
R^3は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、ジアマンチル、またはヘキサメチレンテトラミニルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／またはR^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eのうちの１つ以上によって任意選択により置換され、
R^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eは、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－$COCH_3$、－$COCH_2CH_3$、－CO_2H、－CO_2CH_3、－$CO_2C_2H_5$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CONHC_2H_5$、－CH_2CO_2H、－$CH_2CO_2CH_3$、－$CH_2CO_2C_2H_5$、－CH_2CONH_2、－$CH_2CONHCH_3$、－$CH_2CON(CH_3)_2$、－$CH_2CONHC_2H_5$、－$NHCOCH_3$、－$NHCOC_2H_5$、－$NHCOCF_3$、－$NHCOCH_2CF_3$、－$NHSO_2CH_3$、－$NHSO_2C_2H_5$、－$NHSO_2CHF_2$、－$NHSO_2CF_3$、または－$NHSO_2CH_2CF_3$を表し、
R^4は、－R^5、－OR^5または－NR^6R^7を表し、

R^5は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表し、

R^6及びR^7は、互いに独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、もしくは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$を表すか、

または－Ｎ$R^6$$R^7$は、

【化２９９】

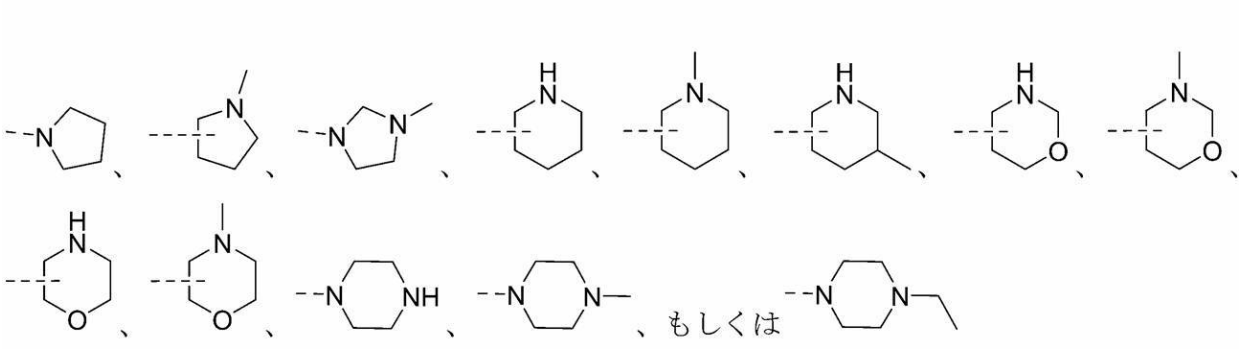


を表し、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（

$CH_3)_2]_2$、$-SO_2N[C(CH_3)_3]_2$、$-NHSO_2CH_3$、$-NHSO_2CF_3$、$-NHSO_2C_2H_5$、$-NHSO_2C_3H_7$、$-NHSO_2CH(CH_3)_2$、$-NHSO_2C(CH_3)_3$、$-CH=CH_2$、$-CH_2-CH=CH_2$、$-C(CH_3)=CH_2$、$-CH=CH-CH_3$、$-C\equiv CH$、$-C\equiv C-CH_3$、$-CH_2-C\equiv CH$、−Ph、−O−Ph、$-O-CH_2-Ph$、

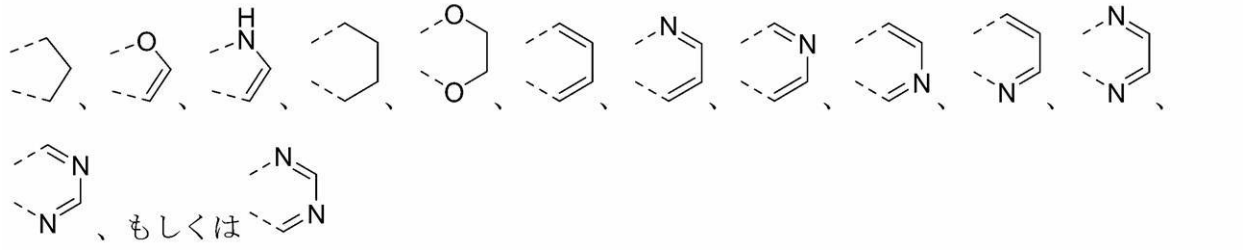
【化３００】



を表すか、

またはR^8及びR^9もしくはR^9及びR^{10}は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

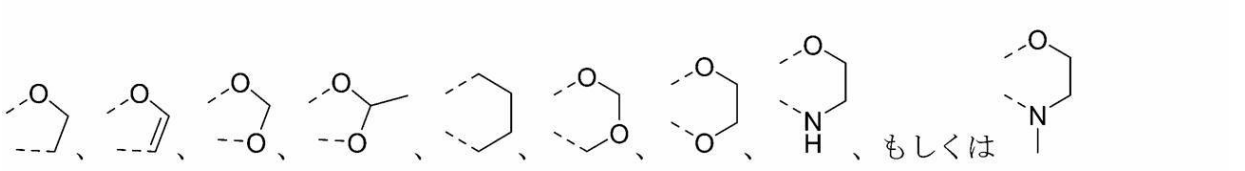
【化３０１】



のうちの１つを形成し得るか、

またはR^{12}及びR^{13}もしくはR^{13}及びR^{14}は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

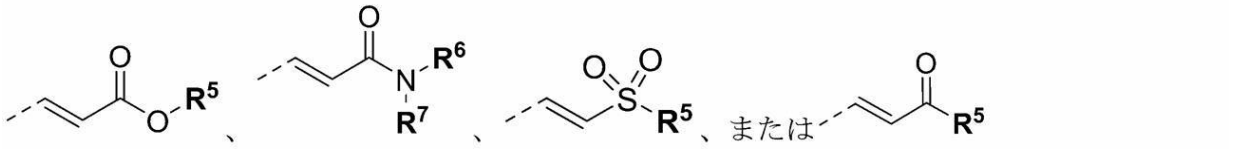
【化３０２】



のうちの１つを形成し得、

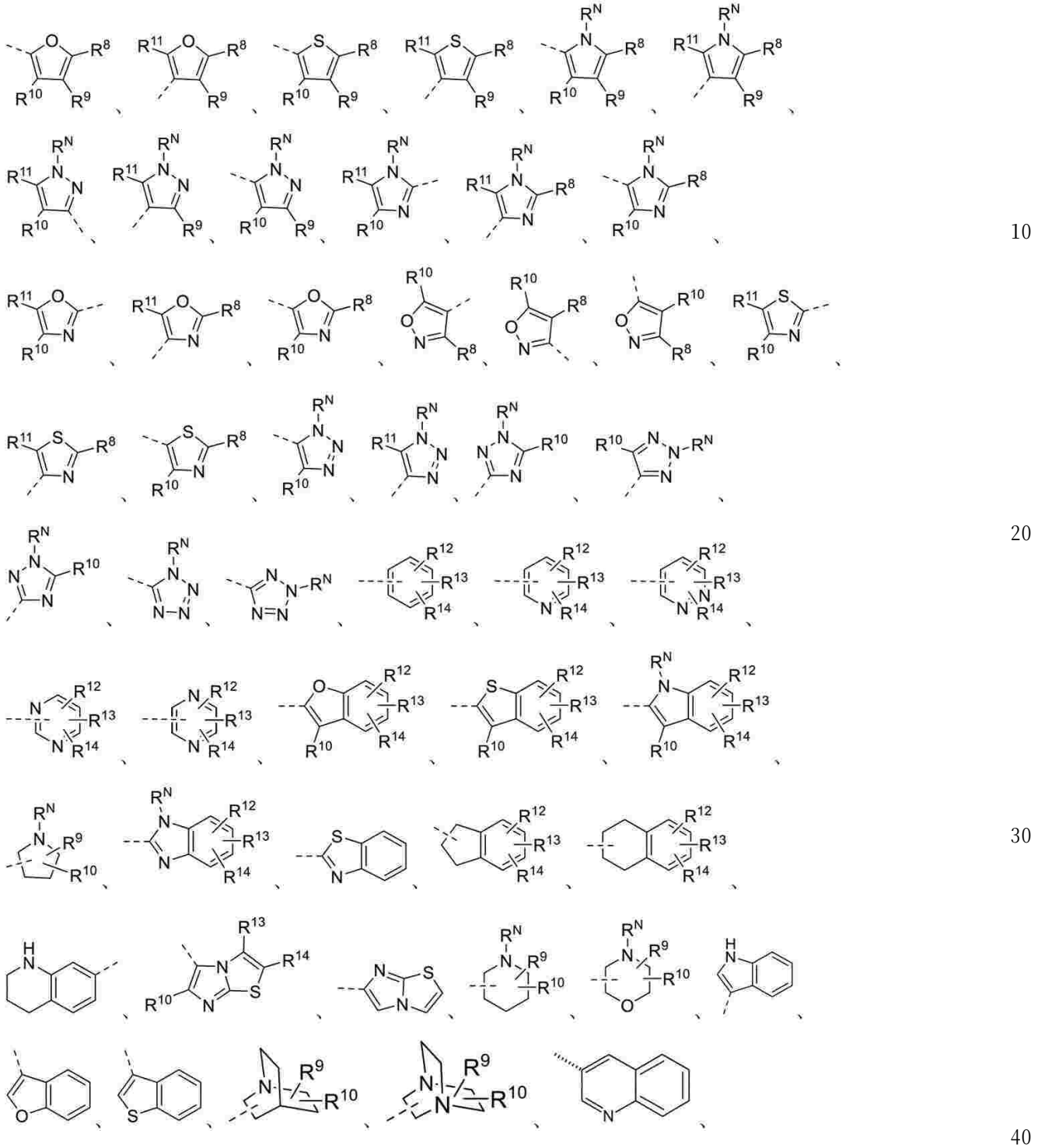
R^Nは、−H、$-CH_3$、$-C_2H_5$、$-C_3H_7$、$-CH(CH_3)_2$、$-C_4H_9$、$-CH_2-CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)-C_2H_5$、$-C(CH_3)_3$、−シクロ−C_3H_5、−シクロ−C_4H_7、−シクロ−C_5H_9、$-CH_2-$シクロ−C_3H_5、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2I$、$-CH_2-CH_2F$、$-CH_2-CHF_2$、$-CH_2-CF_3$、$-CH_2-CH_2Cl$、$-CH_2-CH_2Br$、$-CH_2-CH_2I$、$-CH_2-CH=CH_2$、$-CH_2-C\equiv CH$、−CHO、$-COCH_3$、$-COC_2H_5$、$-COC_3H_7$、$-COCH(CH_3)_2$、$-COC(CH_3)_3$、$-COOCH_3$、$-COOC_2H_5$、$-COOC_3H_7$、$-COOCH(CH_3)_2$、$-COOC(CH_3)_3$、$-COOCH_2Ph$、$-SO_2CH_3$、$-SO_2CF_3$、$-SO_2C_2H_5$、$-SO_2C_3H_7$、$-SO_2CH(CH_3)_2$、または−SO

$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し、
Ｒ^{Ｎ1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表す）を有する、請求項１に記載の化合物、またはそのジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、
【化３０３】

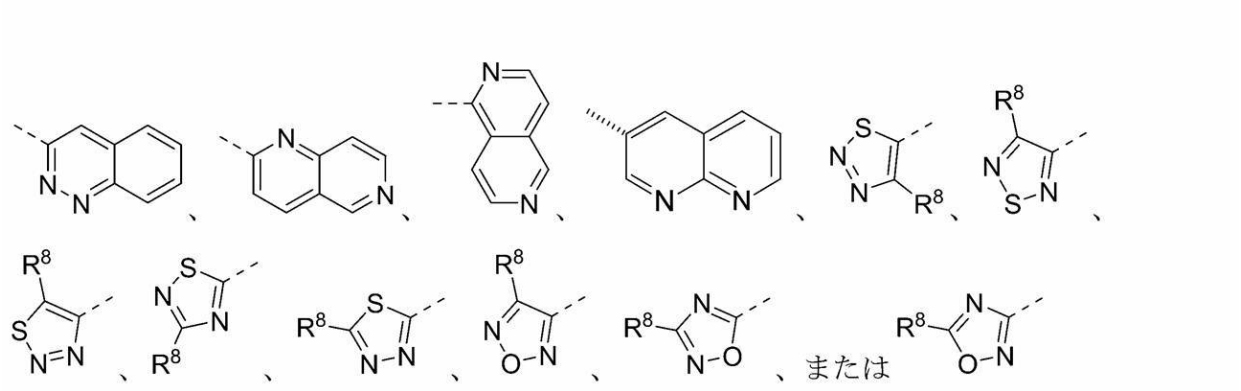


を表し、
Ｒ^{2}が、

【化３０４－１】



【化３０４－２】

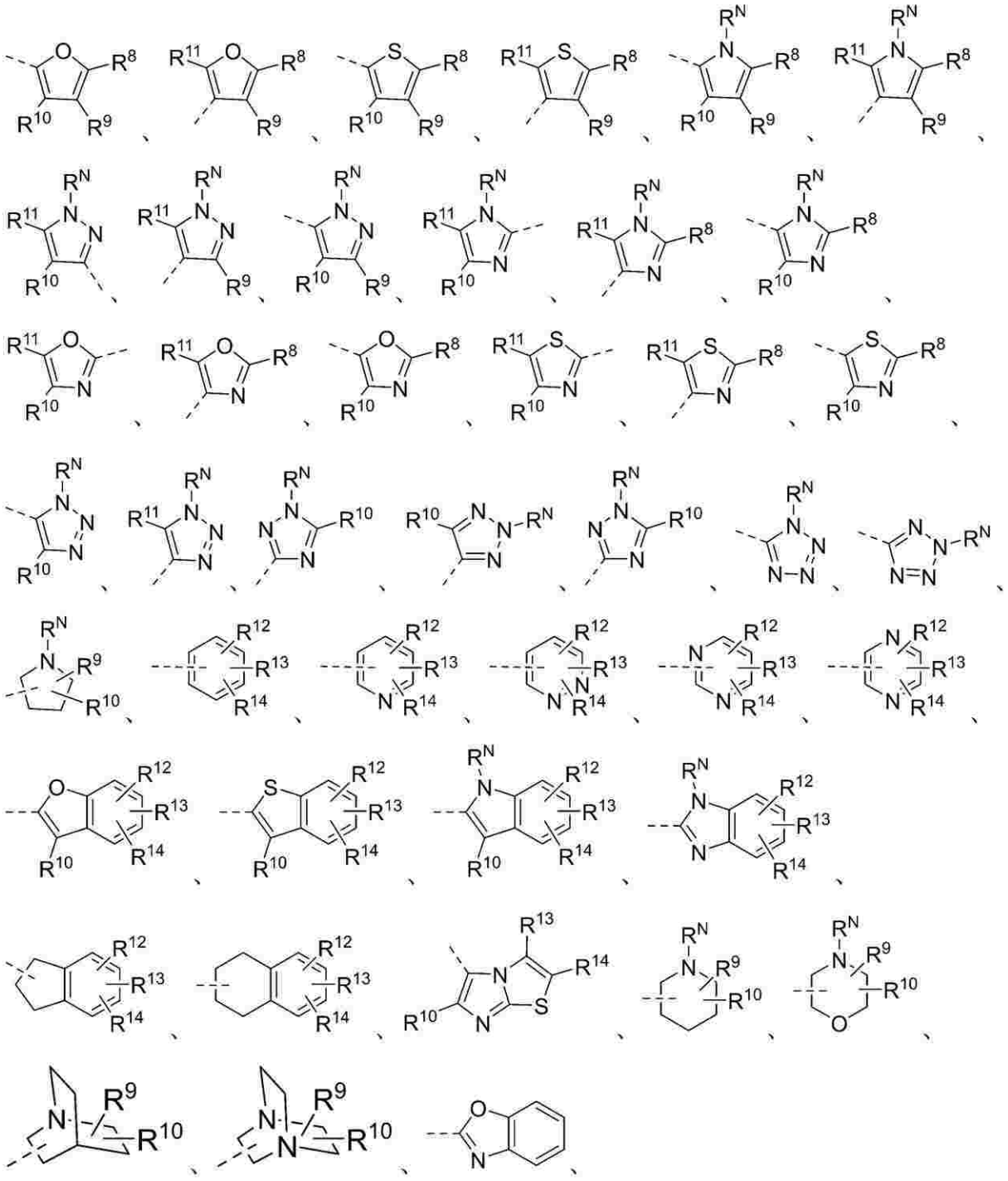


を表し、ここで、前記非置換の二環式残基は、１～５個の前記置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の前記置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、Ｒ^{5}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}は、請求項１において定義される意味を有する、請求項１に記載の化合物。

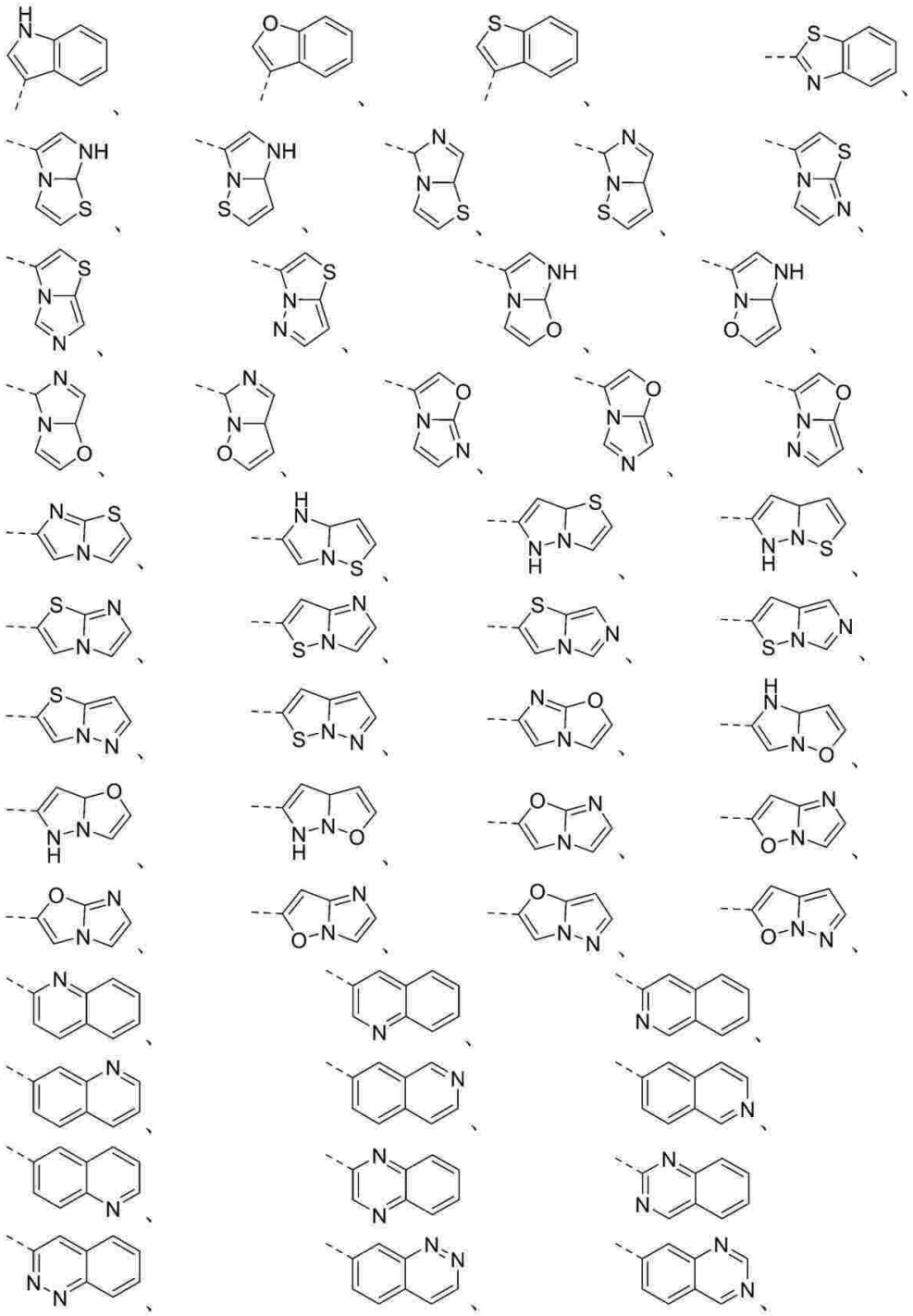
【請求項４】

Ｒ^{2}が、

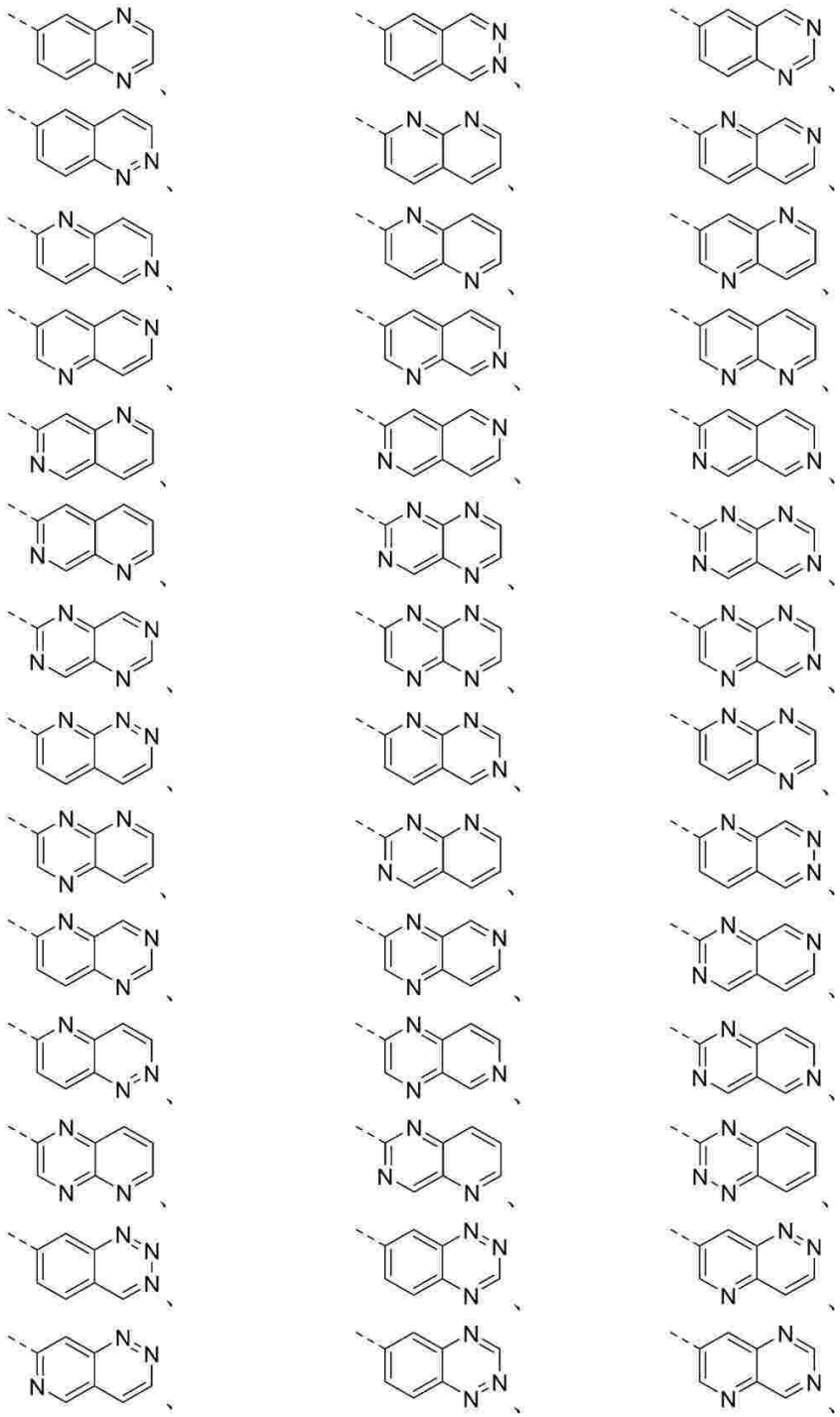
【化３０５－１】



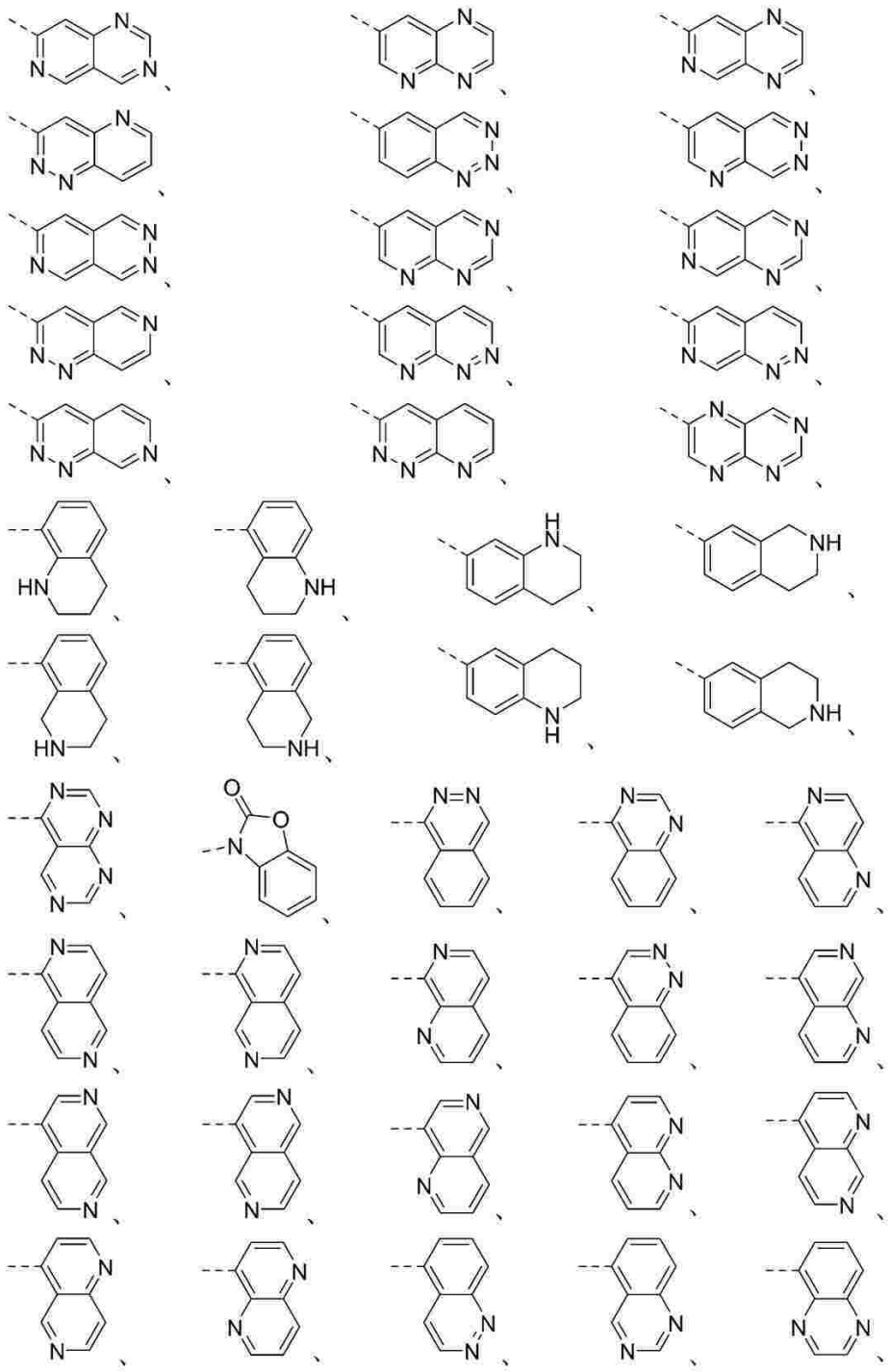
【化３０５－２】



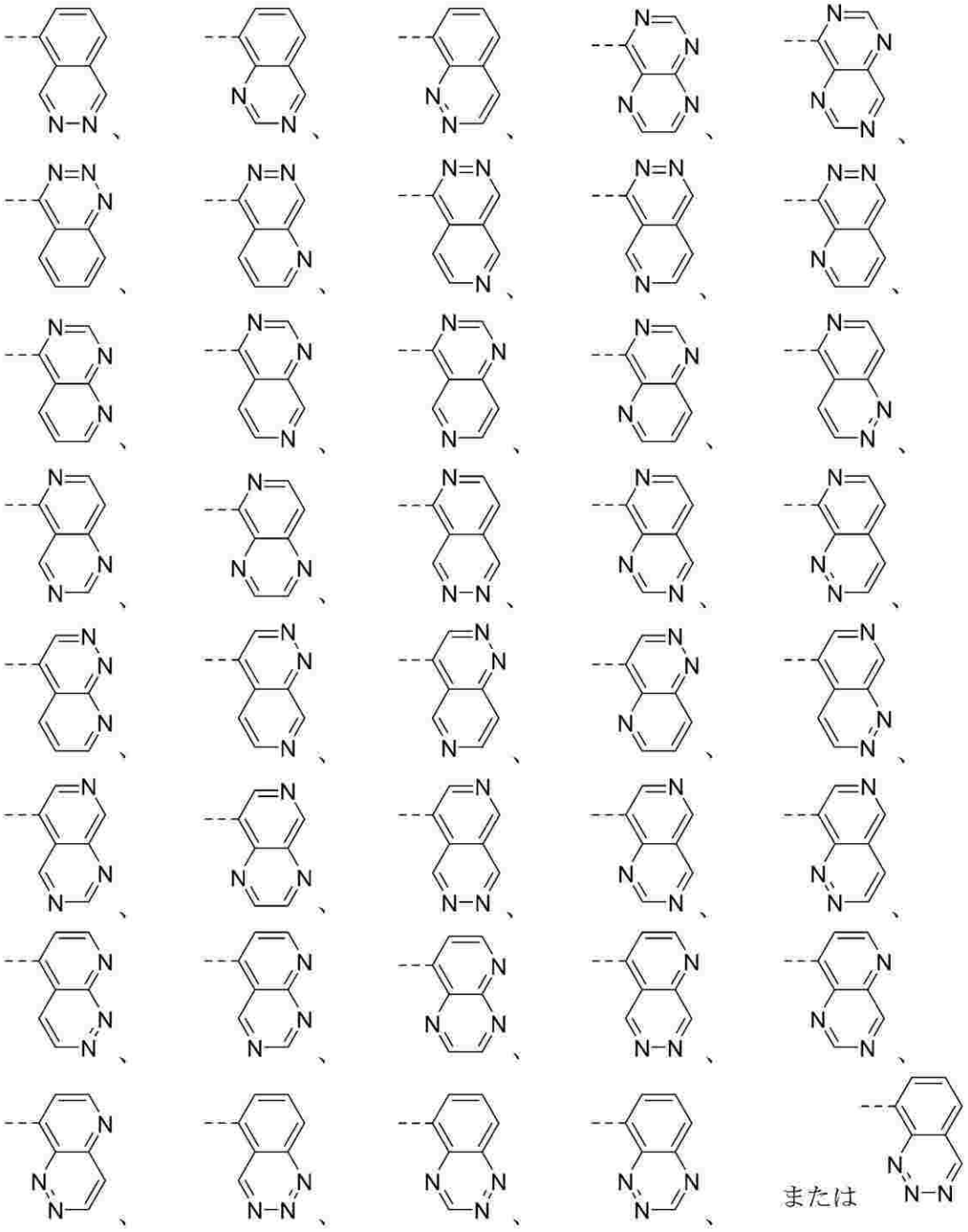
【化３０５－３】



【化３０５－４】

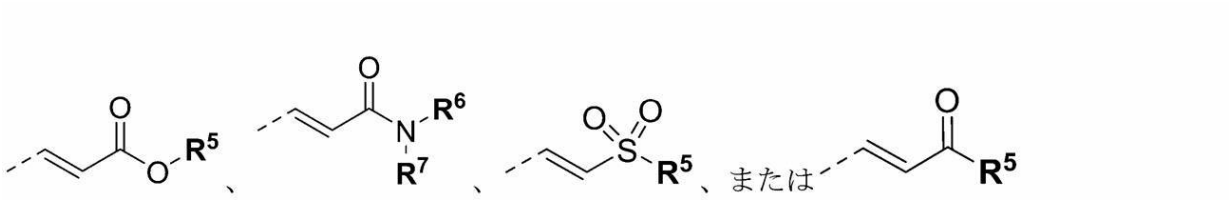


【化３０５－５】



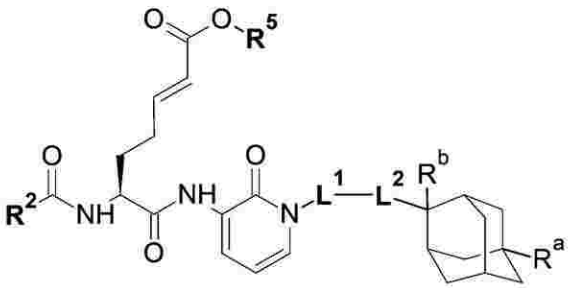
を表し、
ここで、前記非置換の二環式残基は、１～５個の前記置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、Ｒ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の前記置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、前記置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}は、請求項１において定義される意味を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{1}が、

【化３０６】

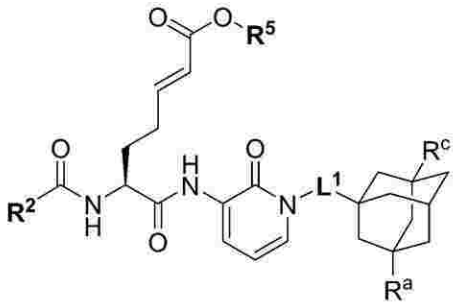


を表し、
L^1が、－CH_2－、または－CH_2CO－を表し、
L^2が、結合、－NR^{N1}－、－$NR^{N1}CH_2$－、または－$NR^{N1}CH(CH_3)$－を表し、
R^3が、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、またはジアマンチルを表し、前述の残基は、任意選択により、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を含有し、及び／またはR^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eのうちの１つ以上によって置換され、
R^5、R^6、R^7、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e及びR^{N1}は、請求項１に定義されるものと同じ意味を有する、請求項１、３及び４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
前記化合物が、式（ＶＩ－ａ）～（ＶＩ－ｌ）、（ＶＩＩ－ａ）～（ＶＩＩ－ｌ）、（ＶＩＩＩ－ａ）～（ＶＩＩＩ－ｌ）、（ＩＸ－ａ）～（ＩＸ－ｄ）、（Ｘ－ａ）～（Ｘ－ｄ）、及び（ＸＩ－ａ）～（ＸＩ－ｄ）：

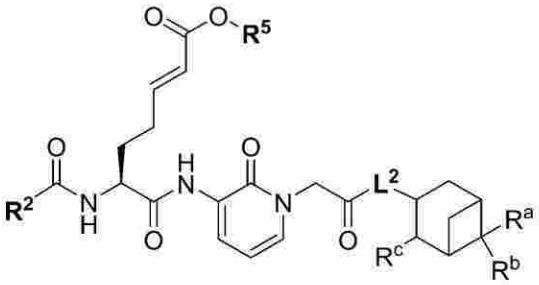
【化３０７－１】



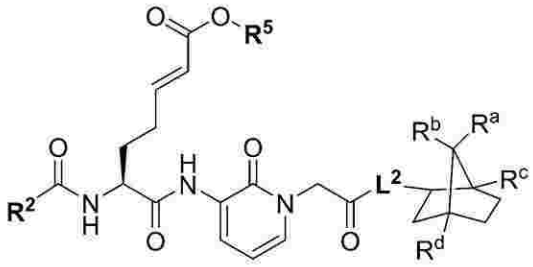
（ＶＩ－ａ）



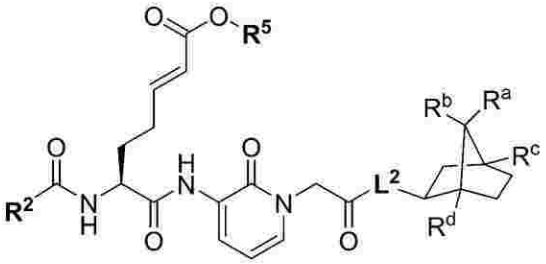
（ＶＩ－ｂ）



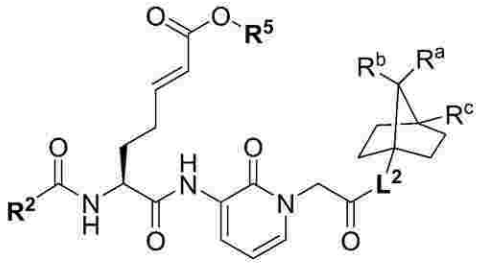
（ＶＩ－ｃ）



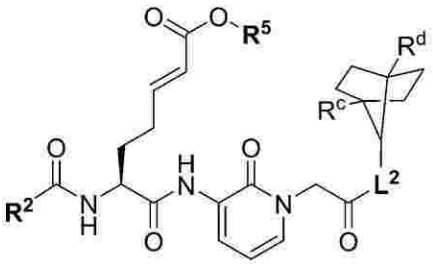
（ＶＩ－ｄ）



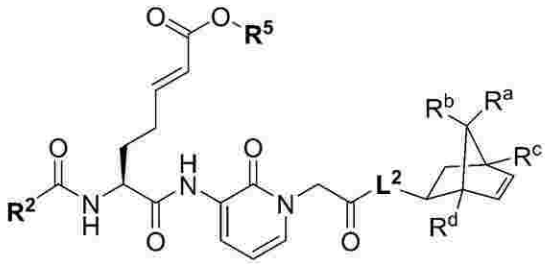
（ＶＩ－ｅ）



（ＶＩ－ｆ）

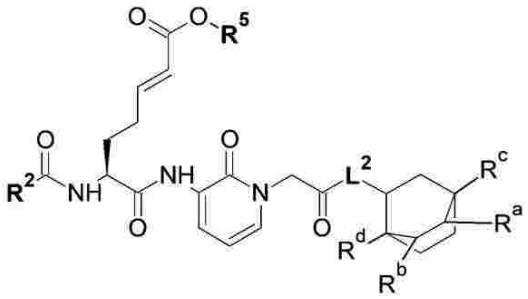


（ＶＩ－ｇ）

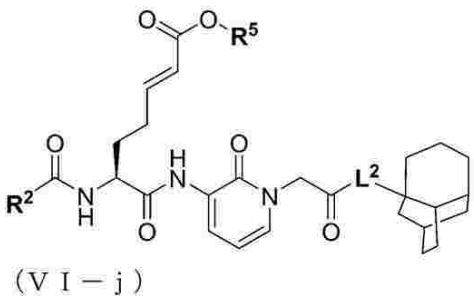


（ＶＩ－ｈ）

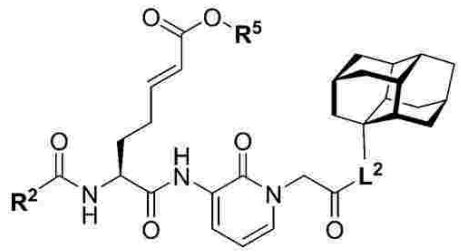
【化３０７－２】



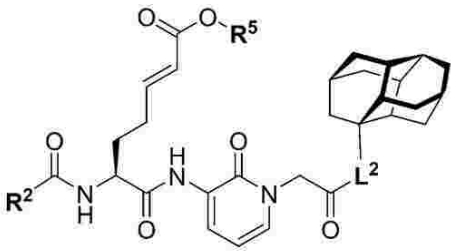
（ＶＩ－ｉ）



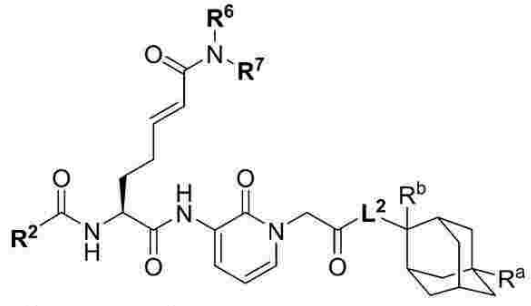
（ＶＩ－ｊ）



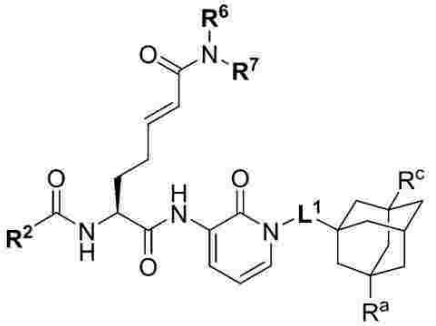
（ＶＩ－ｋ）



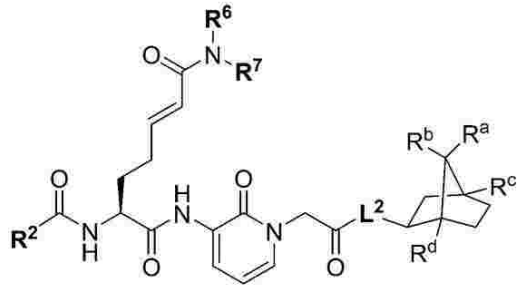
（ＶＩ－ｌ）



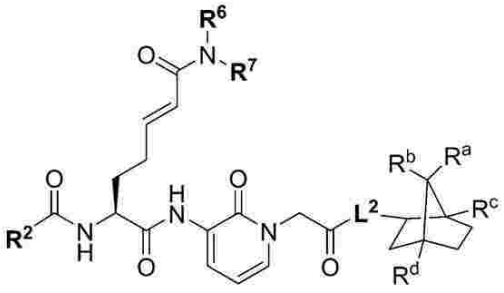
（ＶＩＩ－ａ）



（ＶＩＩ－ｂ）

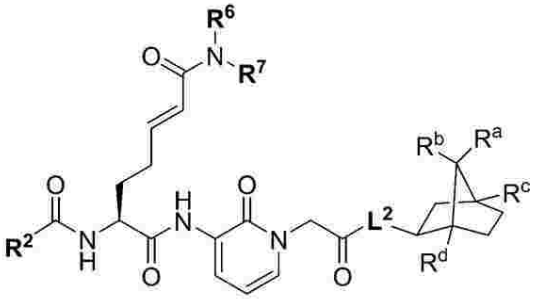


（ＶＩＩ－ｃ）

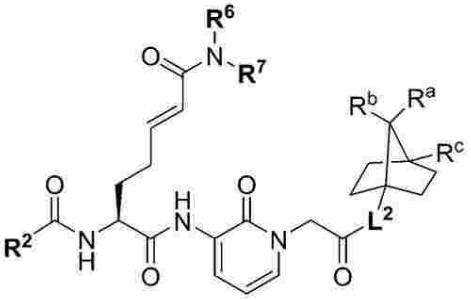


（ＶＩＩ－ｄ）

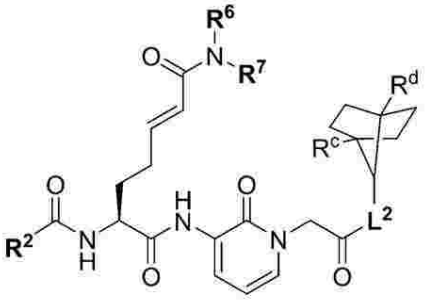
【化３０７－３】



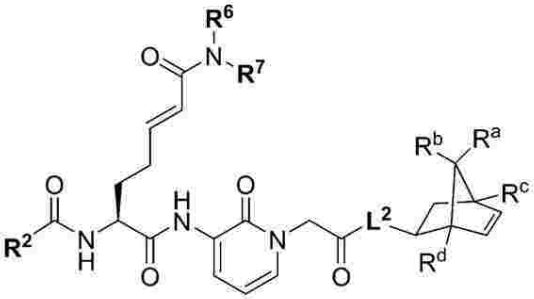
（ＶＩＩ－ｅ）



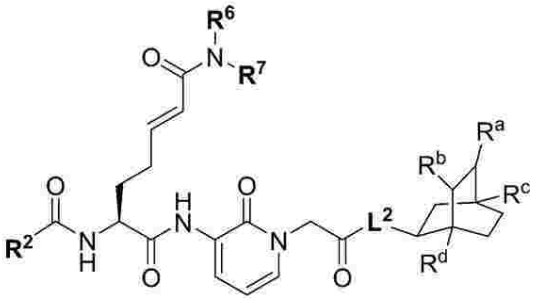
（ＶＩＩ－ｆ）



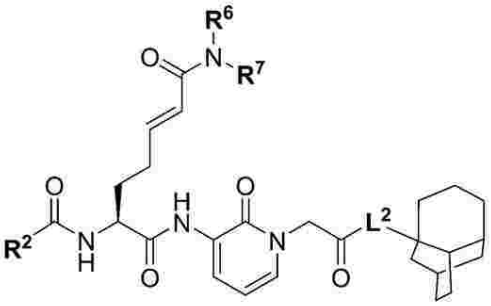
（ＶＩＩ－ｇ）



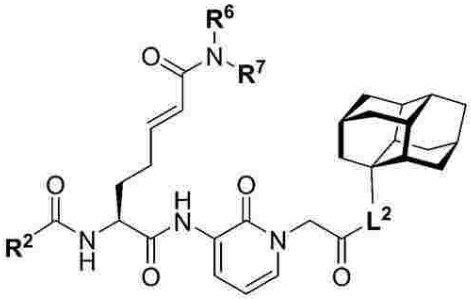
（ＶＩＩ－ｈ）



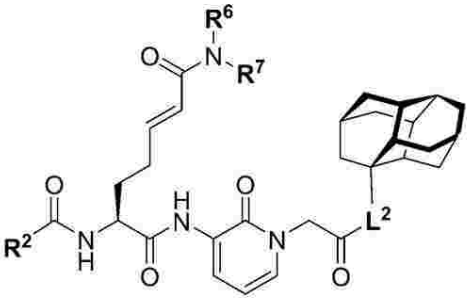
（ＶＩＩ－ｉ）



（ＶＩＩ－ｊ）

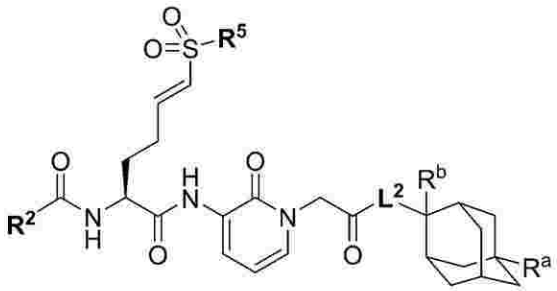


（ＶＩＩ－ｋ）

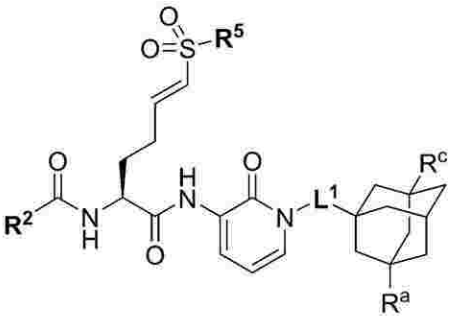


（ＶＩＩ－ｌ）

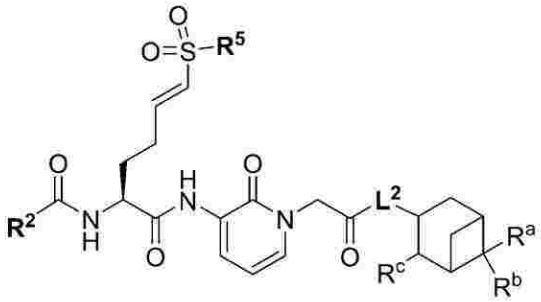
【化３０７－４】



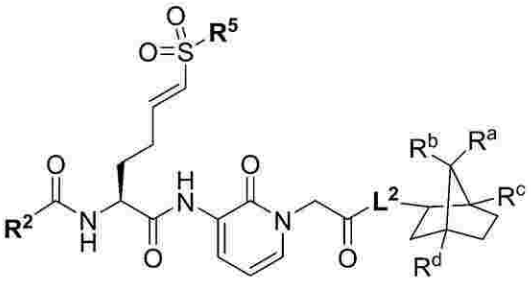
（ＶＩＩＩ－ａ）



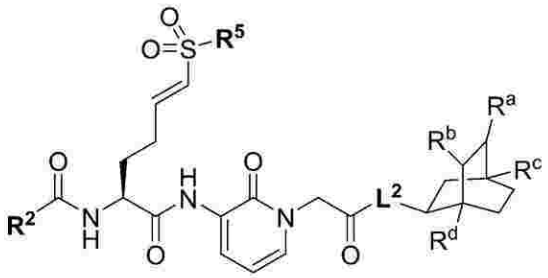
（ＶＩＩＩ－ｂ）



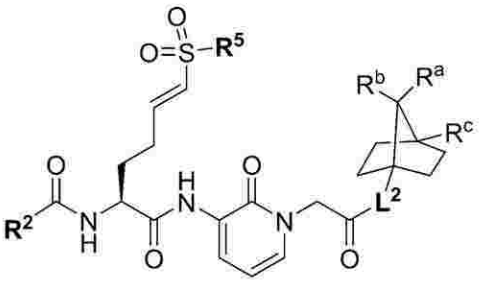
（ＶＩＩＩ－ｃ）



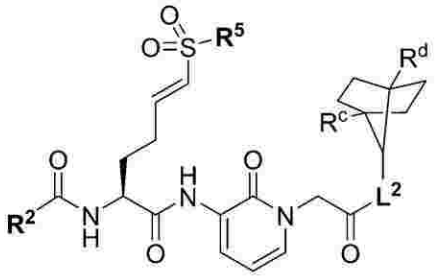
（ＶＩＩＩ－ｄ）



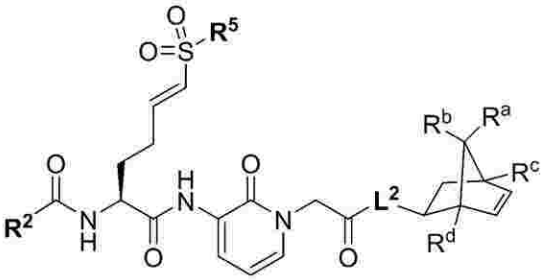
（ＶＩＩＩ－ｅ）



（ＶＩＩＩ－ｆ）

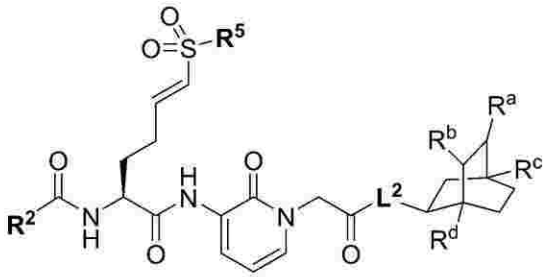


（ＶＩＩＩ－ｇ）

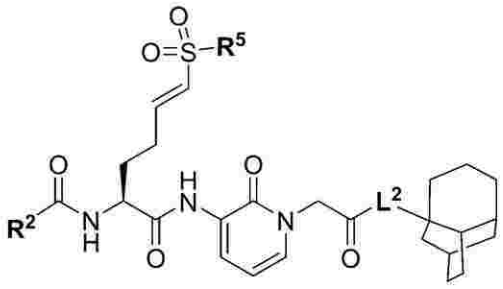


（ＶＩＩＩ－ｈ）

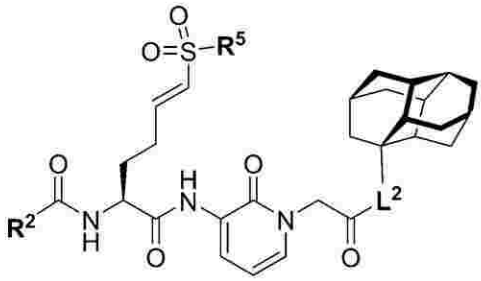
【化３０７－５】



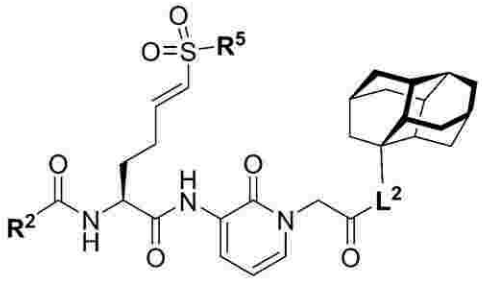
（ＶＩＩＩ－ｉ）



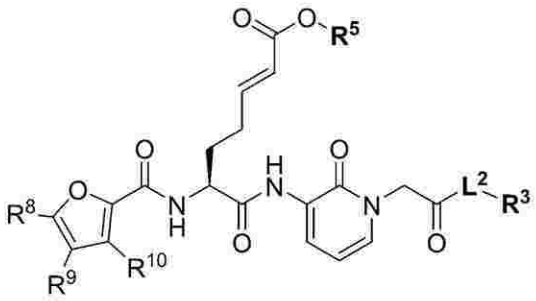
（ＶＩＩＩ－ｊ）



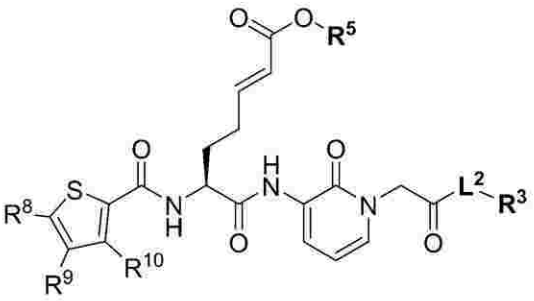
（ＶＩＩＩ－ｋ）



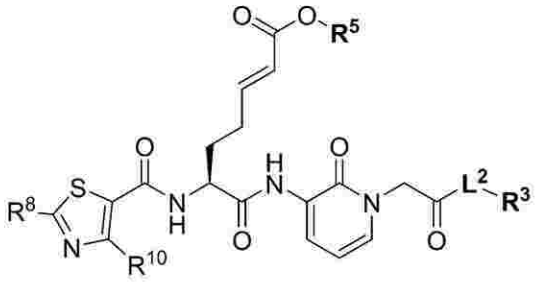
（ＶＩＩＩ－ｌ）



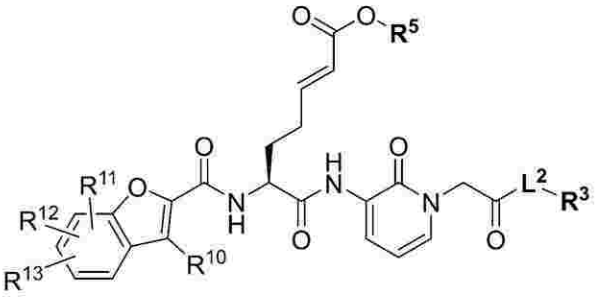
（ＩＸ－ａ）



（ＩＸ－ｂ）

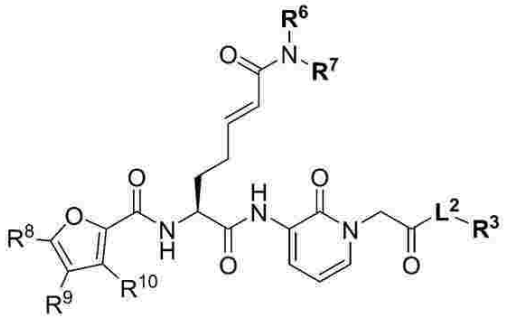


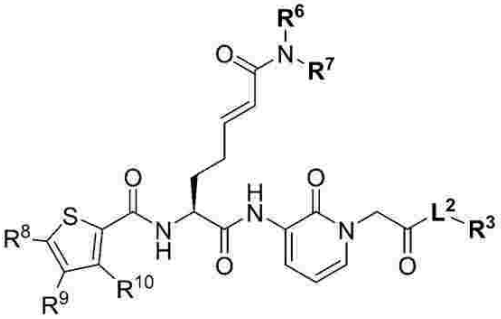
（ＩＸ－ｃ）

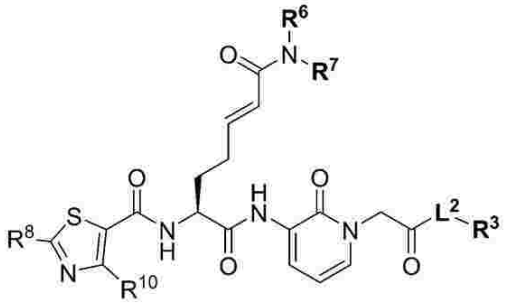


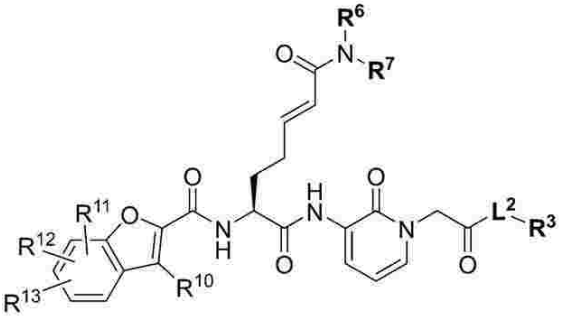
（ＩＸ－ｄ）

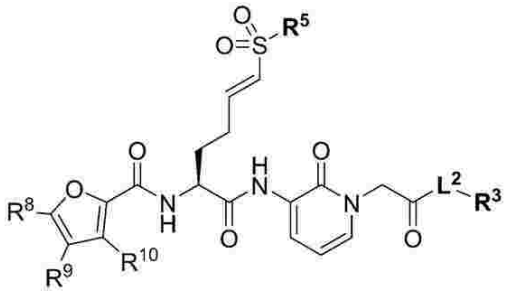
【化３０７－６】

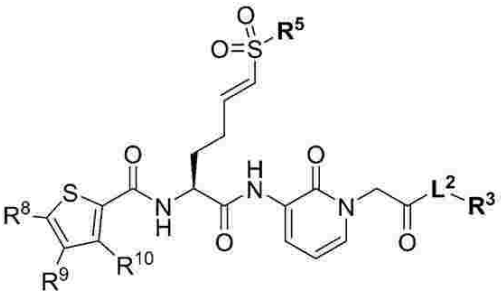

（Ｘ－ａ）

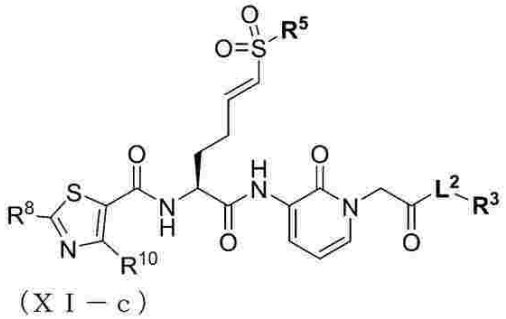

（Ｘ－ｂ）

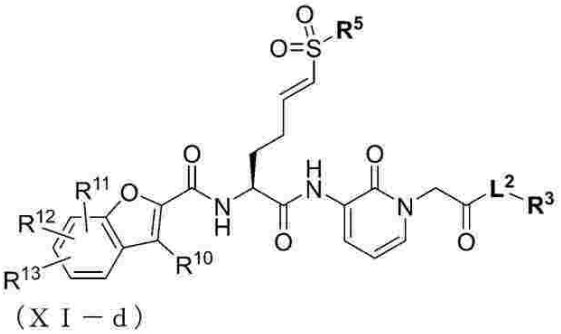

（Ｘ－ｃ）


（Ｘ－ｄ）


（ＸＩ－ａ）


（ＸＩ－ｂ）


（ＸＩ－ｃ）

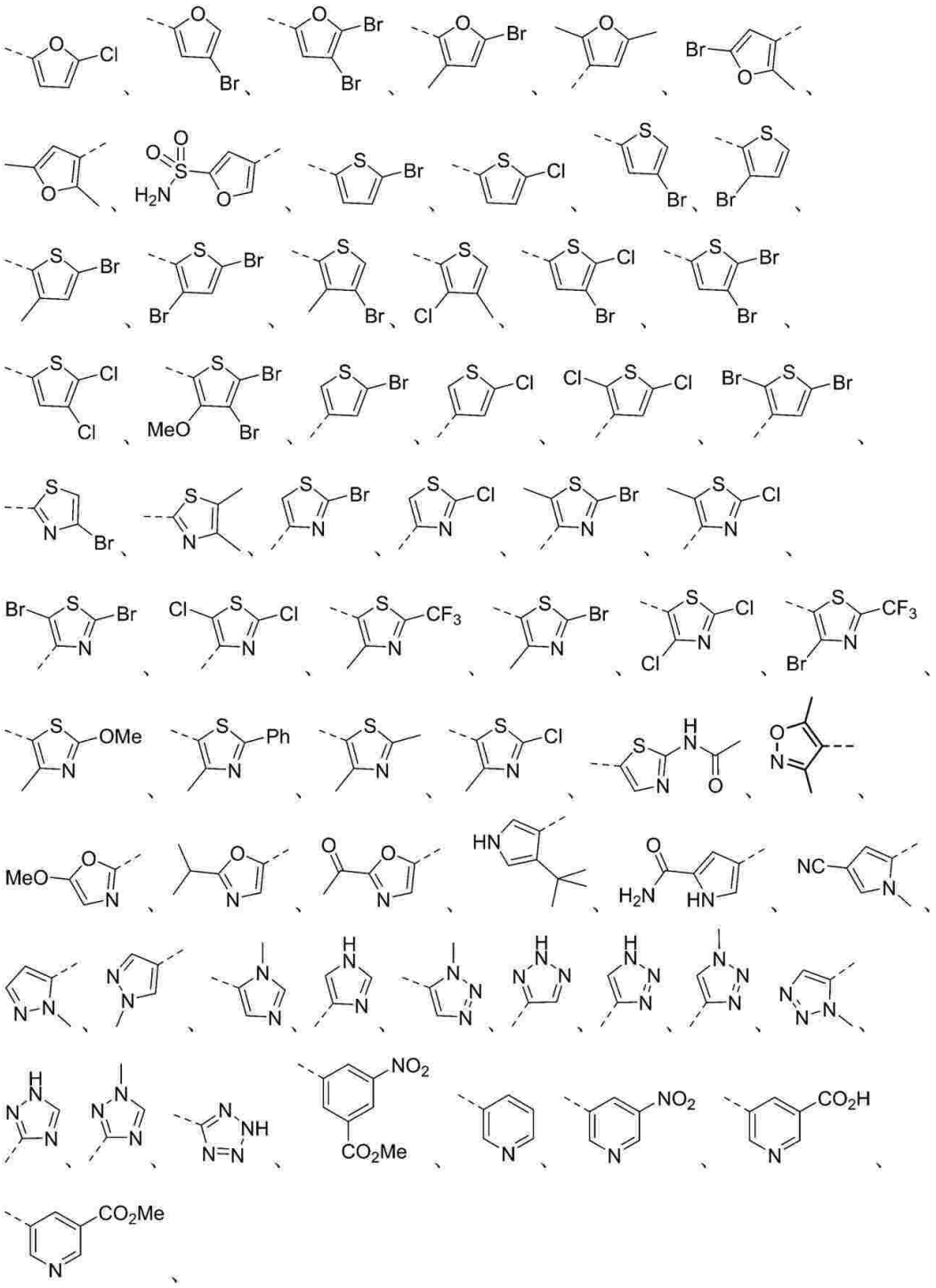

（ＸＩ－ｄ）

（Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}及びＬ^{2}は、請求項１に定義されるものと同じ意味を有する）のいずれか１つを有する、請求項１及び３～５のいずれか１項に記載の化合物。

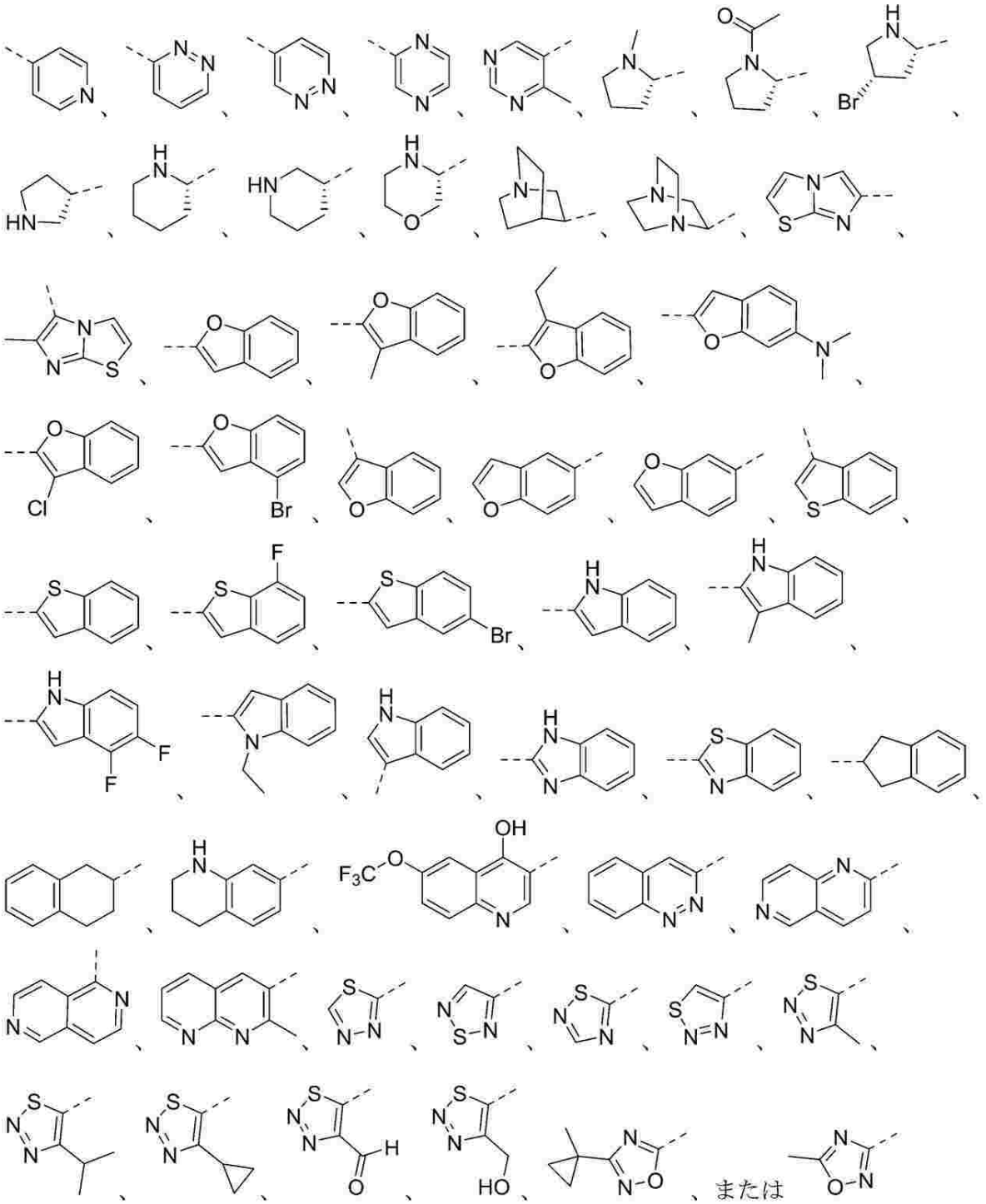
【請求項７】

Ｒ^{2}が、

【化３０８－１】



【化３０８－２】

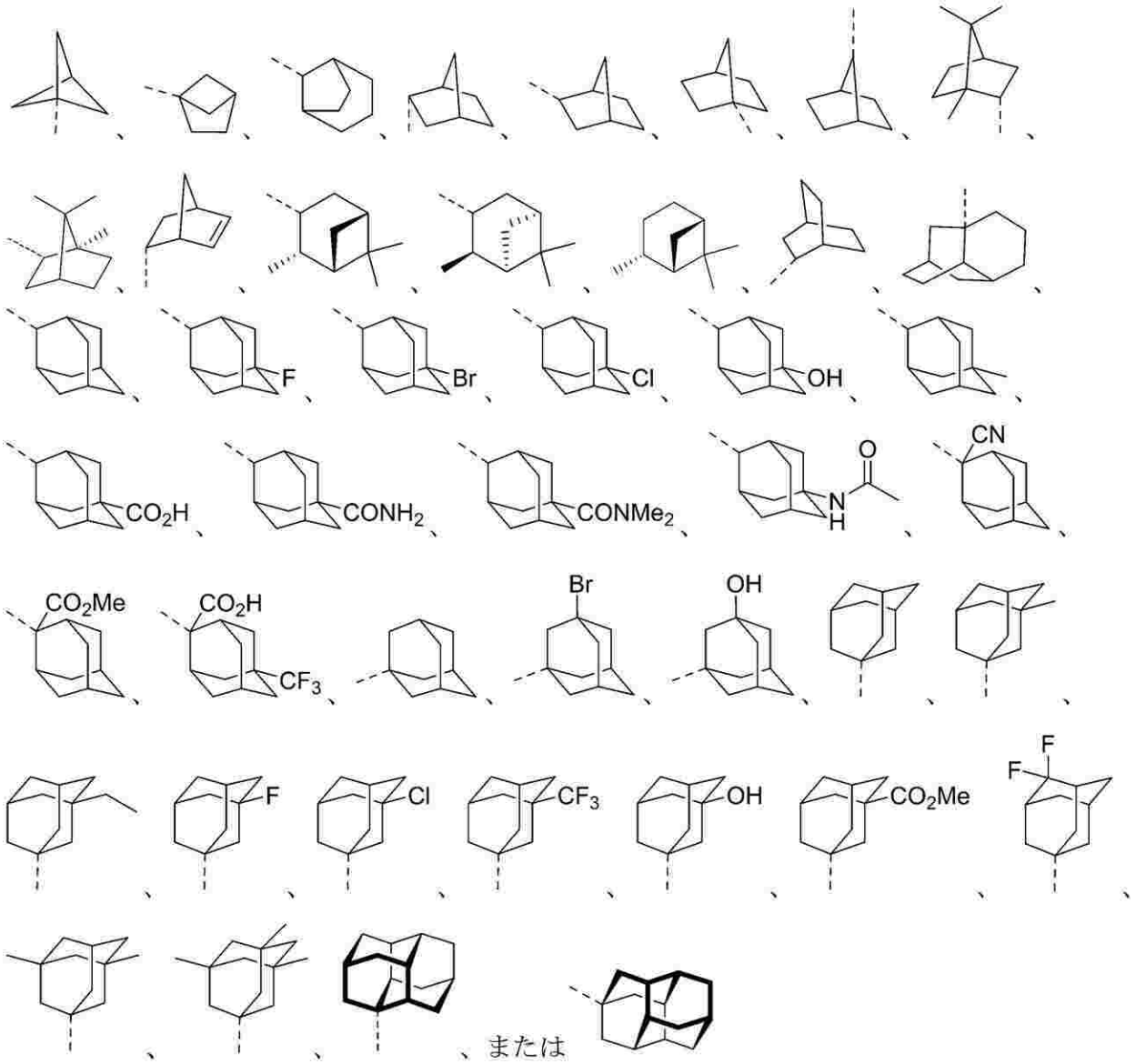


を表す、請求項１及び３～６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】

Ｒ^{3}が、

【化３０９】



を表す、請求項１及び３～７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項９】

以下からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物：

【表５－１】

化合物	名称
III-1:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-2:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-3:	(S,E)-6-(3-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-4:	(S,E)-6-(4-ブロモベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-5:	(S,E)-6-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-6:	(S,E)-6-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-7:	(S,E)-6-(7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-8:	(S,E)-6-(1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-9:	(S,E)-6-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-10:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-11:	(S,E)-6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-12:	(S,E)-6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－２】

III-13:	(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-14:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-15:	(S,E)-6-(3,5-ジブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-16:	(S,E)-6-(2,5-ジブロモチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-17:	(S,E)-6-(5-ブロモチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-18:	(S,E)-6-(4-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-19:	(S,E)-6-(4,5-ジブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-20:	(S,E)-6-(4,5-ジクロロチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-21:	(S,E)-6-((S)-1-アセチルピロリジン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-22:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-23:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-24:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピラジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-25:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-((S)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－３】

III-26:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((S)-ピロリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-27:	(S,E)-6-((2S、4S)-4-ブロモピロリジン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-28:	(S,E)-6-(1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-29:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((S)-ピペリジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-30:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((R)-ピペリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-31:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-((R)-モルホリン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-32:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(キヌクリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-33:	(S,E)-3-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)-5-ニトロ安息香酸メチル
III-34:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-ニトロニコチンアミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-35:	(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸
III-36:	(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸メチル
III-37:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-38:	(S,E)-7-(1-(2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－４】

III-39:	(S,E)-7-(1-(2-(5-フルオロアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-40:	(S,E)-7-(1-(2-(5-クロロアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-41:	(S,E)-7-(1-(2-(5-ブロモアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-42:	(S,E)-7-(1-(2-(5-メチルアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-43:	(S,E)-7-(1-(2-(2-カルボニトリルアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-44:	(S,E)-7-(1-(2-(2-メチル アダマンタン-2-カルボキシレート-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-45:	(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-46:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-47:	(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-48:	(S,E)-7-(1-(2-(3-エチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-49:	(S,E)-7-(1-(2-(3-トリフルオロメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-50:	(S,E)-7-(1-(2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-51:	(S,E)-7-(1-(2-(3-フルオロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－５】

III-52:	(S,E)-7-(1-(2-(3-クロロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-53:	(S,E)-7-(1-(2-(3-ブロモアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-54:	(S,E)-7-(1-(2-(3-メチルアダマンタン-3-カルボキシレート-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-55:	(S,E)-7-(1-(2-(4,4-ジフルオロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-56:	(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルメチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-57:	(S,E)-7-(1-(2-(1-(1-アダマンチル)エタンアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-58:	(S,E)-7-(1-(2-((1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-59:	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-60:	(S,E)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-61:	(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-62:	(S,E)-7-(1-(2-((1R、2R、4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-63:	(S,E)-7-(1-(2-((1R、2R、4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－６】

III-64:	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-65:	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-66:	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-67:	(6S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-68:	(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-69:	(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-70:	(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-71:	(S,E)-7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-72:	(S,E)-7-(1-(2-(4-ホモイソツイスタン-3-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-73:	(S,E)-7-(1-(2-(ジアマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-74:	(S,E)-7-(1-(2-(ジアマンタン-4-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－７】

III-75:	(S,E)-N7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-76:	(S,E)-N7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-77:	(S,E)-N7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-78:	(S,E)-7-(1-(1-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-79:	(S,E)-7-(1-(1-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-80:	(6S,E)-7-(1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-81:	(6S,E)-7-(1-((3-ブロモ-1-アダマンチル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-82:	(S,E)-7-(1-(2-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-83:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(ニコチンアミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-84:	(S,E)-6-(イソニコチンアミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-85:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピリダジン-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-86:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピリダジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-87:	(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－８】

III-88:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-89:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸エチル
III-90:	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(メチルスルホニル)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド
III-91:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-92:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-93:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-94:	(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-95:	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-96:	(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-97:	(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-98:	(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-99:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸エチル

【表５－９】

III-100:	(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(メチルスルホニル)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド
III-101:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-102:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-103:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-104:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-105:	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-106:	(S,E)-6-(ベンゾフラン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-107:	(S,E)-6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-108	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-109	(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-110	(S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-111	(S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-112	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－１０】

III-113	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-114	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-115	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-116	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-117	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-118	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-119	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-120	(S,E)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-121	(S,E)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-122	(S,E)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-123	(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-124	(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－１１】

III-125	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-126	(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-127	(S,E)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-128	(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-129	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-130	(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-131	(S,E)-6-(4-tert-ブチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)エチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-132	(S,E)-6-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド)-7-(1-(3-(1-アダマンチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-133	(S,E)-7-(1-(3-(2-アダマンチルアミノ)-3-オキソプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-メトキシオキサゾール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-134	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2-イソプロピルオキサゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-135	(6S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-136	(S,E)-7-(1-(2-(5-カルボキシ-2-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－１２】

III-137	(6S,E)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-N,N-ジメチル-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-138	(S,E)-6-(2-アセチルオキサゾール-4-カルボキサミド)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジエチルヘプタ-2-エンジアミド
III-139	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-((S)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキサミド)-N1,N1-ジエチルヘプタ-2-エンジアミド
III-140	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1H-インドール-3-カルボキサミド)-N1-イソプロピルヘプタ-2-エンジアミド
III-141	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-イソプロピル-6-(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-142	(S,E)-6-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-ペンチルヘプタ-2-エンジアミド
III-143	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-カルボキサミド)-N1-ペンチルヘプタ-2-エンジアミド
III-144	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロプロピル-6-(4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-145	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(シンノリン-3-カルボキサミド)-N1-シクロプロピルヘプタ-2-エンジアミド
III-146	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロペンチル-6-(2-メチル-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-147	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロペンチル-6-(3-エチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-148	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロヘキシル-6-(1-エチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド

【表５－１３】

III-149	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロヘキシル-6-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-150	(S,E)-N1-アリル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-151	(S,E)-N1-アリル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,6-ナフチリジン-1-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-152	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(5-ブロモ-2-メチルフラン-3-カルボキサミド)-N1-フェニルヘプタ-2-エンジアミド
III-153	(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)-N1-フェニルヘプタ-2-エンジアミド
III-154	(S,E)-N1-ベンジル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,5-ジクロロチアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-155	(S,E)-N1-ベンジル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-ブロモチアゾール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-156	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸ベンジル
III-157	(S,E)-N-(1-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1,7-ジオキソ-7-フェニルヘプタ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
III-158	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸イソプロピル
III-159	N-((2S,E)-1-(1-(2-(ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1,7-ジオキソオクタ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド
III-160	(S,E)-6-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-161	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(6-(ジメチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表５－１４】

III-162	(S,E)-6-(2-アセトアミドチアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-163	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-カルバモイル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-164	(S,E)-7-(1-(2-(1-アセチルアミノ-4-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(5-スルファモイルフラン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-165	(S,E)-6-(ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(1-アセチルアミノ-4-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-166	(S,E)-6-(ベンゾフラン-6-カルボキサミド)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-167	(S,E)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-(1-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-168	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-169	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-170	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,4-チアジアゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-171	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-172	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-シクロプロピル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-173	(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル

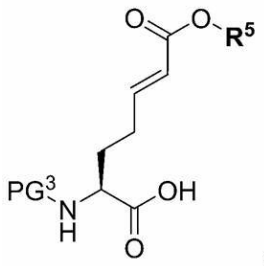
【表５－１５】

III-174	(S,E)-6-(4-ホルミル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-カルボキシ-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)アダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-175	(S,E)-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物を活性成分として、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、賦形剤及び／または希釈剤とともに含む、医薬組成物。
【請求項１１】
医薬における使用のための請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
自己免疫疾患、炎症性疾患、血管疾患、線維化障害、肝疾患、胆汁うっ滞性肝疾患、がん、神経変性疾患、眼疾患、及び皮膚障害の治療または予防に使用するための請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物または請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記自己免疫疾患及び炎症性疾患が、多発性硬化症、セリアック病、デューリング・ブロック病（疱疹状皮膚炎）、グルテン運動失調症、グルテン末梢神経障害、糖尿病、リウマチ様関節炎、グレーヴス病、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、及び歯肉炎を含み、前記血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、血栓症、血管硬化を含み、前記線維化疾患が、嚢胞性線維症、腎線維症及び糖尿病性腎症、腸線維症、特発性肺線維症、肝線維症など、肺、腎臓、肝臓、皮膚または腸に影響を及ぼし、前記肝疾患が、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変、自己免疫性肝炎または肝炎を含み、前記胆汁うっ滞性肝疾患が、原発性胆汁性胆管炎及び原発性硬化性胆管炎を含み、前記がんが、膠芽腫、黒色腫、膵癌、腎細胞癌、髄膜腫、及び乳癌を含み、前記神経変性疾患が、パーキンソン病、ハンチントン病、またはアルツハイマー病を含み、前記眼疾患が、緑内障、白内障、黄斑変性症、またはぶどう膜炎を含み、前記皮膚障害が、ざ瘡、乾癬、瘢痕、及び皮膚の老化を含む、請求項１２に記載の使用のための化合物または使用のための医薬組成物。
【請求項１４】
セリアック病の治療または予防における、請求項１２及び１３のいずれか１項に記載の使用のための化合物または使用のための医薬組成物。
【請求項１５】
請求項１に記載の式（Ｉｃ）の化合物を生成する方法であって、
ステップ１Ｃ：化合物４ｃを提供すること

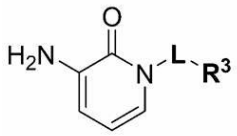
【化３１０】



４ｃ；

ステップ２Ｃ：前記化合物４ｃと化合物５

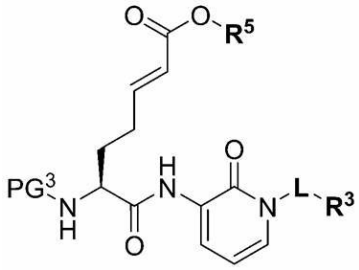
【化３１１】



５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｃを得ること

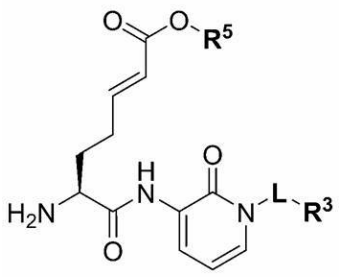
【化３１２】



６ｃ；

ステップ３Ｃ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｃを得ること

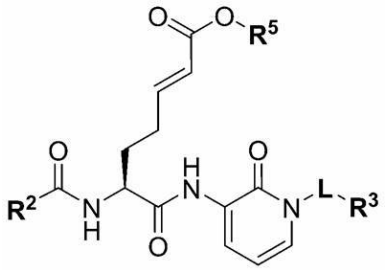
【化３１３】



７ｃ；

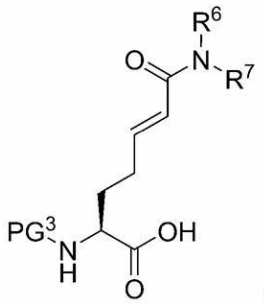
ステップ４Ｃ：前記化合物７ｃとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｃ）の化合物を生成すること

【化３１４】



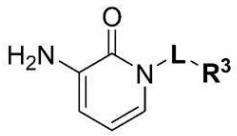
（Ｉｃ）；

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、請求項１において定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）を含む、前記方法；
または
請求項１に記載の式（Ｉｄ）の化合物を生成する方法であって、
ステップ１Ｄ：化合物４ｄを提供すること
【化３１５】



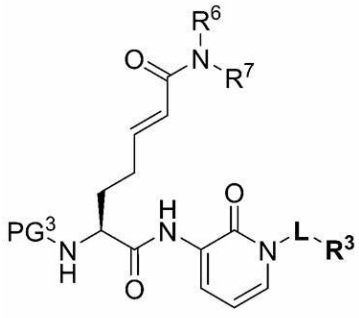
４ｄ；

ステップ２Ｄ：前記化合物４ｄと化合物５
【化３１６】



５

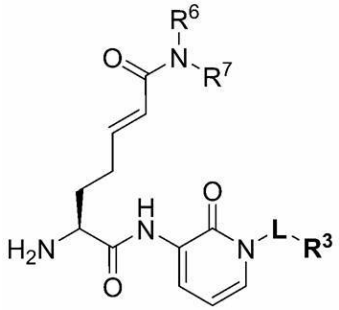
のカップリング反応を実施して、化合物６ｄを得ること
【化３１７】



６ｄ；

ステップ３Ｄ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｄを得ること

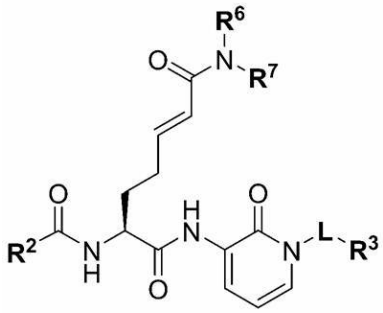
【化３１８】



７ｄ；

ステップ４Ｄ：前記化合物７ｄとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｄ）の化合物を生成すること

【化３１９】



（Ｉｄ）；

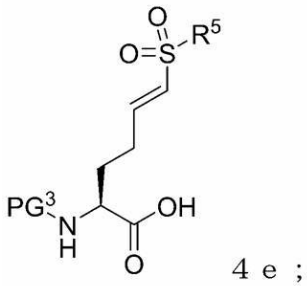
（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}は、式（Ｉｄ）に上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）を含む、前記方法；

または

請求項１に記載の式（Ｉｅ）の化合物を生成する方法であって、

ステップ１Ｅ：化合物４ｅを提供すること

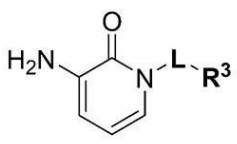
【化３２０】



４ｅ；

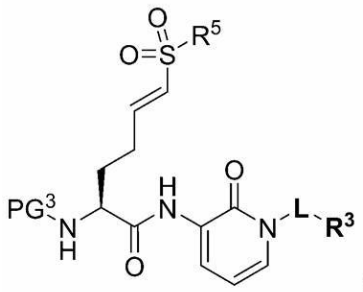
ステップ２Ｅ：前記化合物４ｅと化合物５

【化３２１】



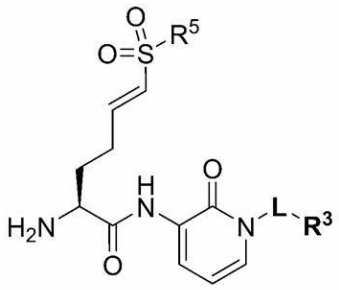
５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｅを得ること
【化３２２】



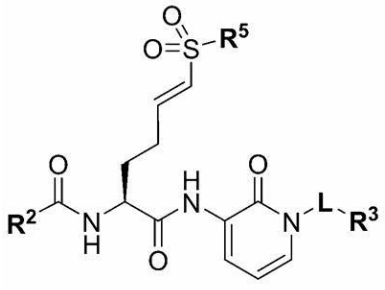
６ｅ；

ステップ３Ｅ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｅを得ること
【化３２３】



７ｅ；

ステップ４Ｅ：前記化合物７ｅとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｅ）の化合物を生成すること
【化３２４】



（Ｉｅ）

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、式（Ｉｅ）で上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）を含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、トランスグルタミナーゼ、特に、トランスグルタミナーゼ２の新規阻害剤、その合成方法、ならびにトランスグルタミナーゼ、特に、トランスグルタミナーゼ２と関連する疾患の予防及び治療のためのその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
トランスグルタミナーゼは、トランスフェラーゼの一種であり、ＥＣ命名法によれば、正確には「タンパク質－グルタミン：アミンγ－グルタミルトランスフェラーゼ」（ＥＣ２．３．２．１３）と指定されている。トランスグルタミナーゼは、リジンアミノ酸のε－

アミノ基とグルタミンアミノ酸のγ－グルタミル基を連結させ、アンモニアを放出してイソペプチド結合を形成する。好適なアミンがない場合及び／または特定の条件においては、グルタミンの脱アミドが起こり、対応するグルタミン酸が生成されることがある。

【０００３】

更に、トランスグルタミナーゼは、多くの治療分野、例えば、心血管疾患（血栓症及びアテローム性動脈硬化症）、自己免疫疾患（セリアック病、デューリング・ブロック病、グルテン運動失調症）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病）、皮膚疾患（魚鱗癬、乾癬、ざ瘡）において、ならびに創傷治癒及び炎症性疾患（例えば、組織線維症）において重要な役割を果たしている（Ｊ．Ｍ．Ｗｏｄｚｉｎｓｋａ，Ｍｉｎｉ－Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｍｅｄｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，５，２７９－２９２）。

【０００４】

しかしながら、最も重要な徴候の１つは、グルテン不耐症であるセリアック病である。セリアック病は、小腸粘膜の慢性炎症を特徴とする。感受性患者では、グルテン含有食品を摂取した後に腸上皮が次々に破壊され、その結果、栄養素の吸収が低下することで、罹患患者に更に大きな影響を及ぼし、例えば、体重減少、貧血、下痢、悪心、嘔吐、食欲及び疲労などの症状を伴うことになる。これらの知見により、セリアック病及び組織トランスグルタミナーゼ（トランスグルタミナーゼ２、ＴＧ２、ｔＴＧ）に関連する他の疾患の治療用医薬の開発が強く求められている。組織トランスグルタミナーゼは、病因の中心的要素である。この内因性酵素が小腸粘膜上でグルテン／グリアジンの脱アミドを媒介することで、炎症反応が誘発される。したがって、組織トランスグルタミナーゼ阻害剤は、医薬品の活性剤として使用するのに好適である。

【０００５】

組織トランスグルタミナーゼ阻害剤のもう一つの重要な適応症は、線維化障害である。線維化障害は、架橋した細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を特徴とする。糖尿病性腎症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症及び肝線維症は、開示される化合物により対処される最も重要な線維化障害に属する。

【０００６】

ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２は、不可逆的トランスグルタミナーゼ阻害剤として、マイケルシステムなどの少なくとも１つの受容体置換二重結合を含む反応基（ｗａｒｈｅａｄ）を有するピリジノン誘導体を開示している。アルキルアセトアミド及びアリールアセトアミドピリジノンは、組織トランスグルタミナーゼＴＧ２に対してナノモル範囲（IC_{50}）の阻害活性を示した。

【０００７】

Ｔｓｅ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３，１１５８５－１１６０１）は、化合物の溶解性及び代謝安定性を変えるために、抗マラリアトリアゾロピラジン化合物のフェニル残基を非古典的バイオアイソスター、例えば、キュバン及びビシクロ［１．１．１］ペンタン（ＢＣＰ）で置き換えることを報告している。著者らは、更に、バイオアイソスター修飾トリアゾロピラジンのＰ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍの３Ｄ７株に対する抗プラスモジウム活性をｉｎ ｖｉｔｒｏで評価した。フェニルをバイオアイソスター飽和複素環式残基で置き換えると、活性が完全に失われた。アダマンチル残基及び他のかご型炭化水素誘導体は、対応するフェニルトリアゾロピラジン化合物よりも効力が２分の１～９分の１に弱まった。対照的に、フェニルをｃｌｏｓｏ－１，２－及び１，７－カルボラン異性体で置き換えると、高い効力が達成された。著者らは、非古典的バイオアイソスター置換による生物学的特性への影響を正確に予測することはできず、所与の分子の所望の特性につながる適切な置換を特定するためには、まず、かなりの範囲の可能なバイオアイソスターを試験しなければならないと結論付けた。

Ｓｕｂｂａｉａｈ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２１，６４，１９，１４０４６－１４１２８）は、リード最適化及び薬物設計におけるフェニル環のバイオアイソスターについて報告している。フェニル環をバイオアイソスターである複素環式部分及

び炭素環式部分で置き換えると、脂溶性、血漿タンパク質結合、リン脂質症の可能性、ならびにシトクロムＰ４５０酵素及びｈＥＲＧチャネルの阻害を減少させつつ、効力、溶解性、及び代謝安定性の向上をもたらすことができることを示している。しかしながら、この効果は、化合物自体の特性及び対象となる標的に強く依存する。

ＵＳ１１，０７２，６３４Ｂ２は、反応基として、アルデヒド、ケトン、α－ケトアルデヒド、α－ケトケトン、α－ケト酸、α－ケトエステル、α－ケトアミドまたはハロゲンメチルケトンを含む、可逆的トランスグルタミナーゼ阻害剤を開示している。この阻害剤は、組織トランスグルタミナーゼＴＧ２に対してナノモル範囲及びマイクロモル範囲（IC_{50}）の阻害活性を示した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２

【特許文献２】ＵＳ１１，０７２，６３４Ｂ２

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｊ．Ｍ．Ｗｏｄｚｉｎｓｋａ，Ｍｉｎｉ－Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｍｅｄｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００５，５，２７９－２９２

【非特許文献２】Ｔｓｅ ｅｔ ａｌ．,Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３，１１５８５－１１６０１

【非特許文献３】Ｓｕｂｂａｉａｈ ｅｔ ａｌ．,Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２１，６４，１９，１４０４６－１４１２８

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明の目的は、トランスグルタミナーゼ、特に、トランスグルタミナーゼ２の新規かつ不可逆的である可能性が最も高い阻害剤、及び当該阻害剤の合成方法、ならびにこれらの阻害剤のいくつかの使用を提供することである。

【００１１】

当該目的は、独立請求項の技術的教示によって解決される。本発明の更なる有利な実施形態、態様及び詳細は、従属請求項、明細書、及び実施例から明らかである。

【００１２】

驚くべきことに、本明細書で開示される化学的反応基を有する不可逆的阻害剤は、トランスグルタミナーゼ２またはＴＧ２と呼ばれる組織トランスグルタミナーゼを含むトランスグルタミナーゼを効果的に阻害することが見出された。本明細書において、これらの用語は、同義に使用される。

【００１３】

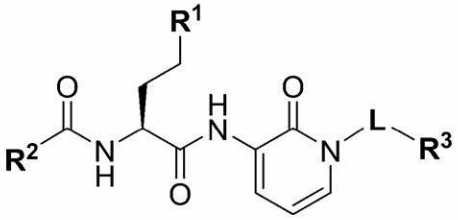
好ましくは、そのような化学的反応基部分は、特に、α，β－不飽和ケトエステル、α，β－不飽和ケトアミド及びα，β－不飽和スルホンなどの不可逆的反応基から選択される。本発明の化合物は、トランスグルタミナーゼ２の選択的阻害剤として作用する。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

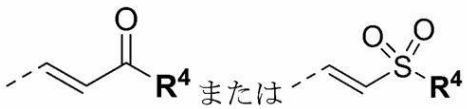
したがって、本発明は、一般式の化合物（Ｉ）：

【化１】



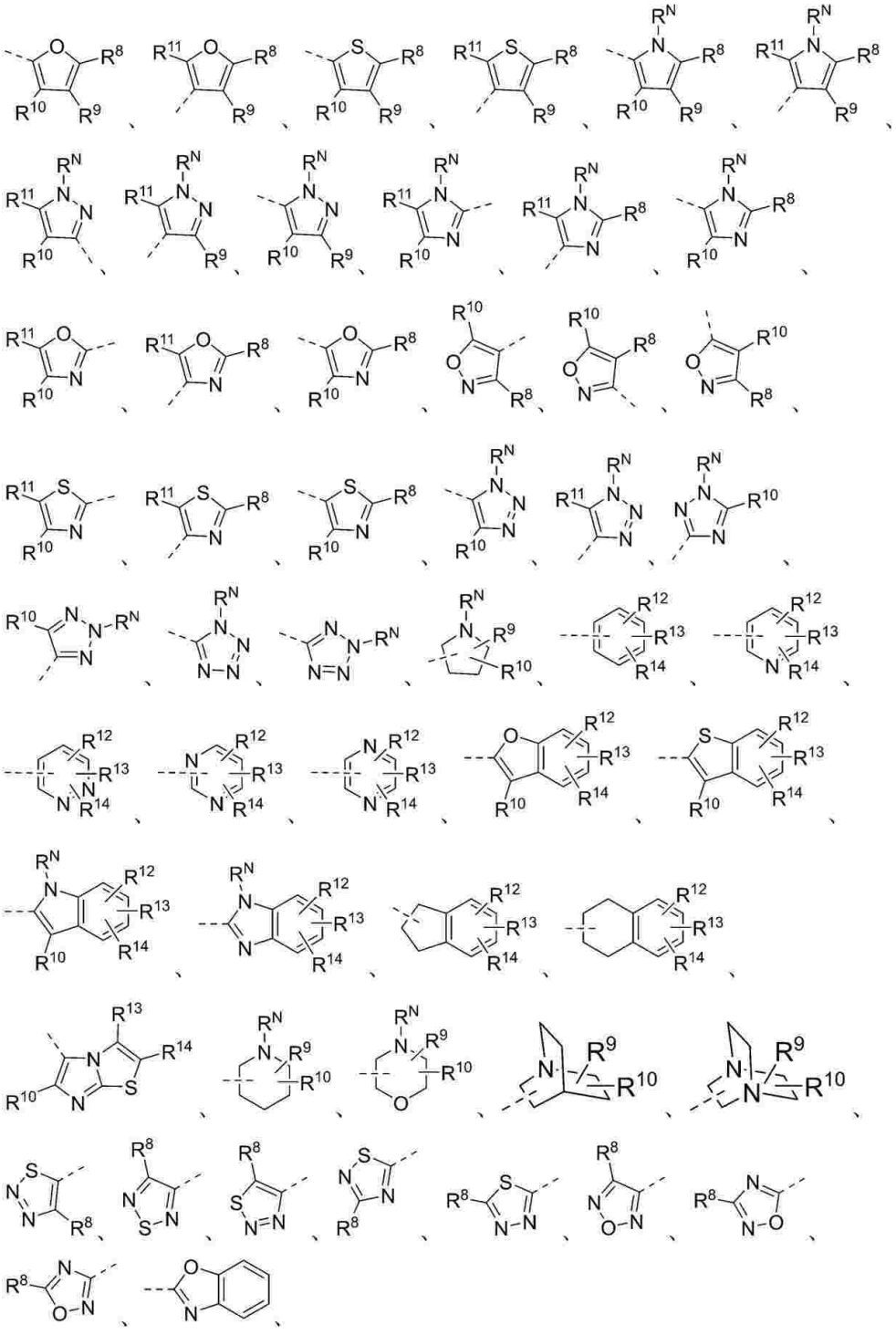
（Ｉ）

（式中、Ｌは、－Ｌ^{1}－または－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、好ましくは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、
【化２】

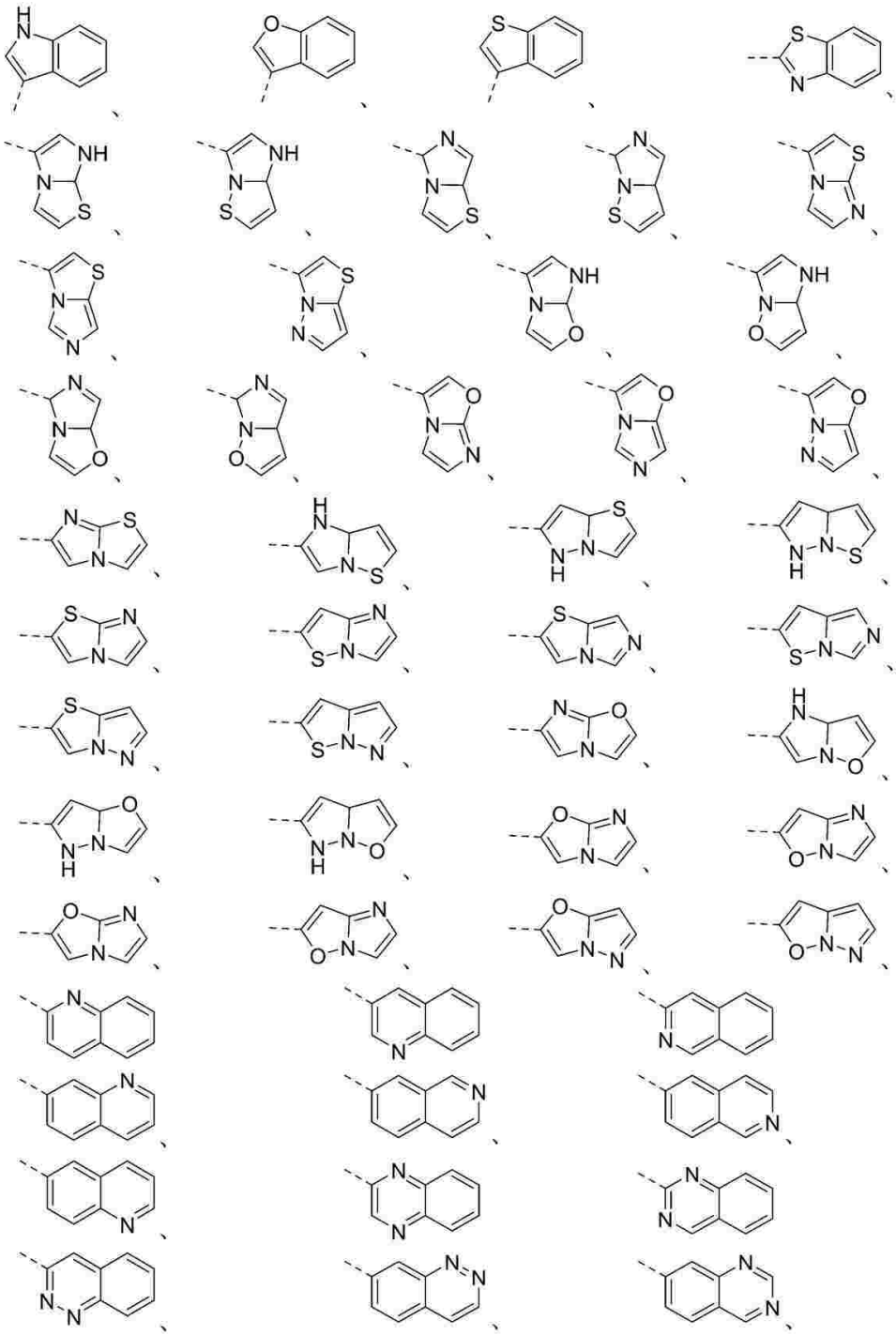


を表し、
Ｒ^{2}は、

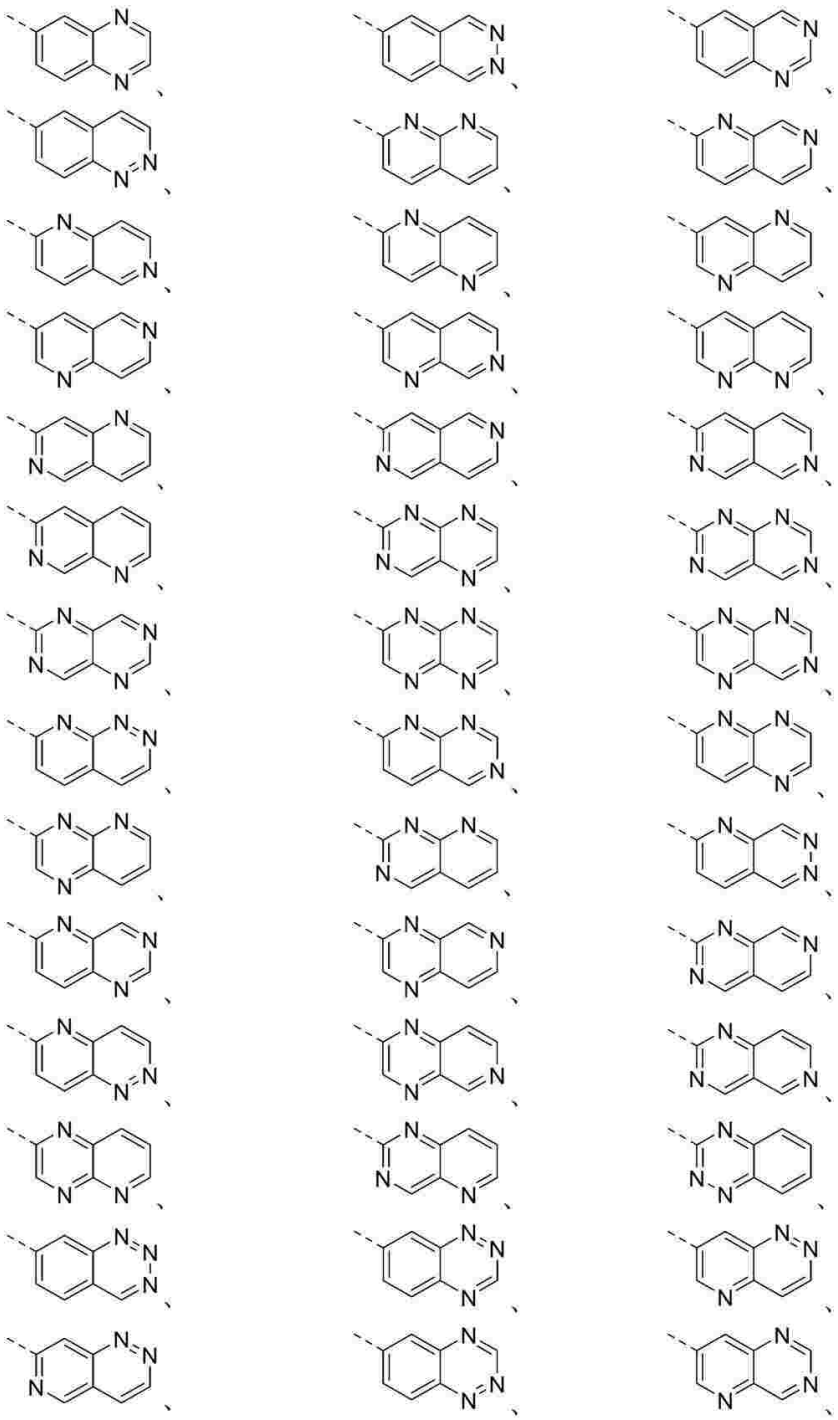
【化３－１】



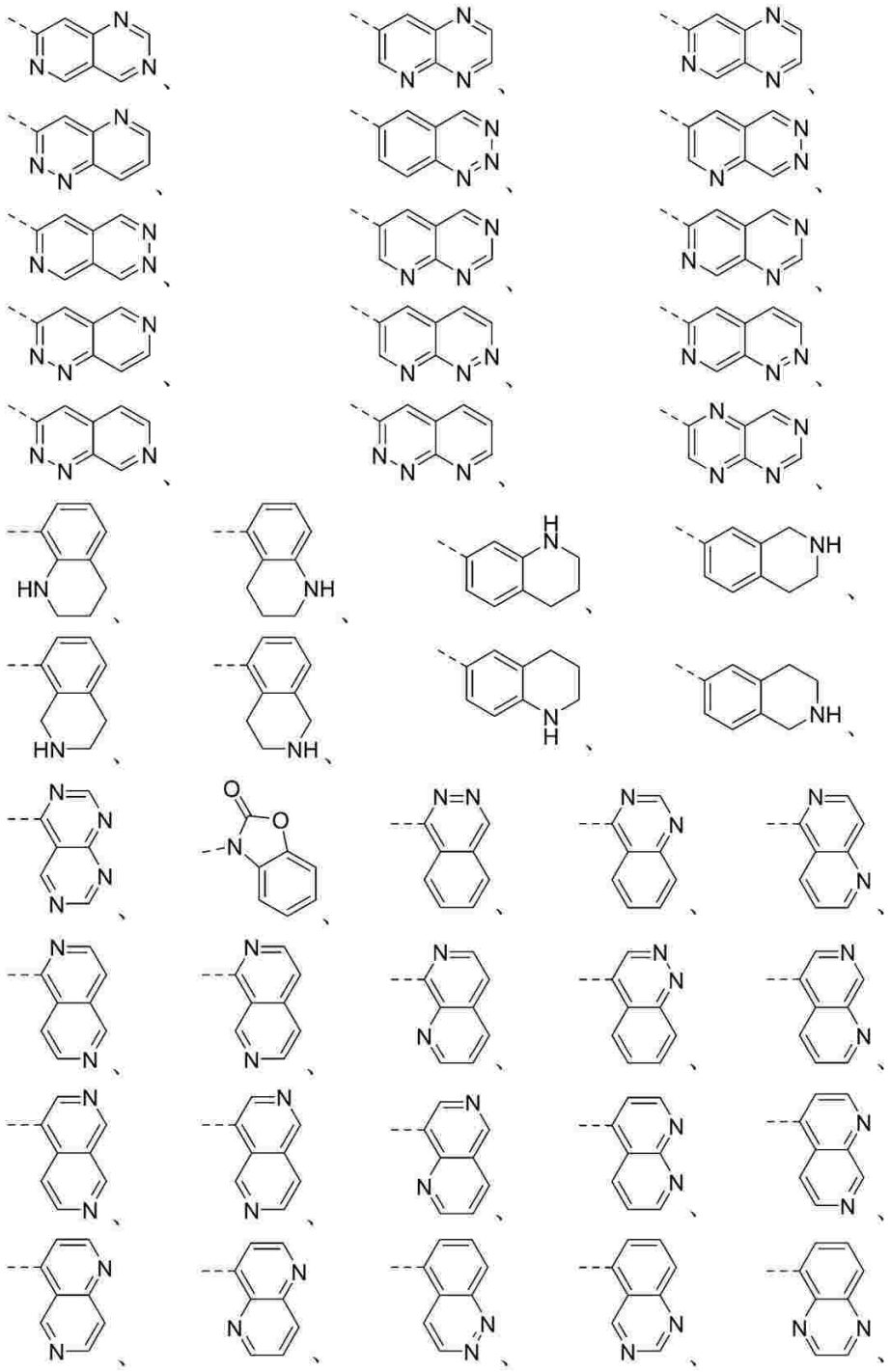
【化３－２】



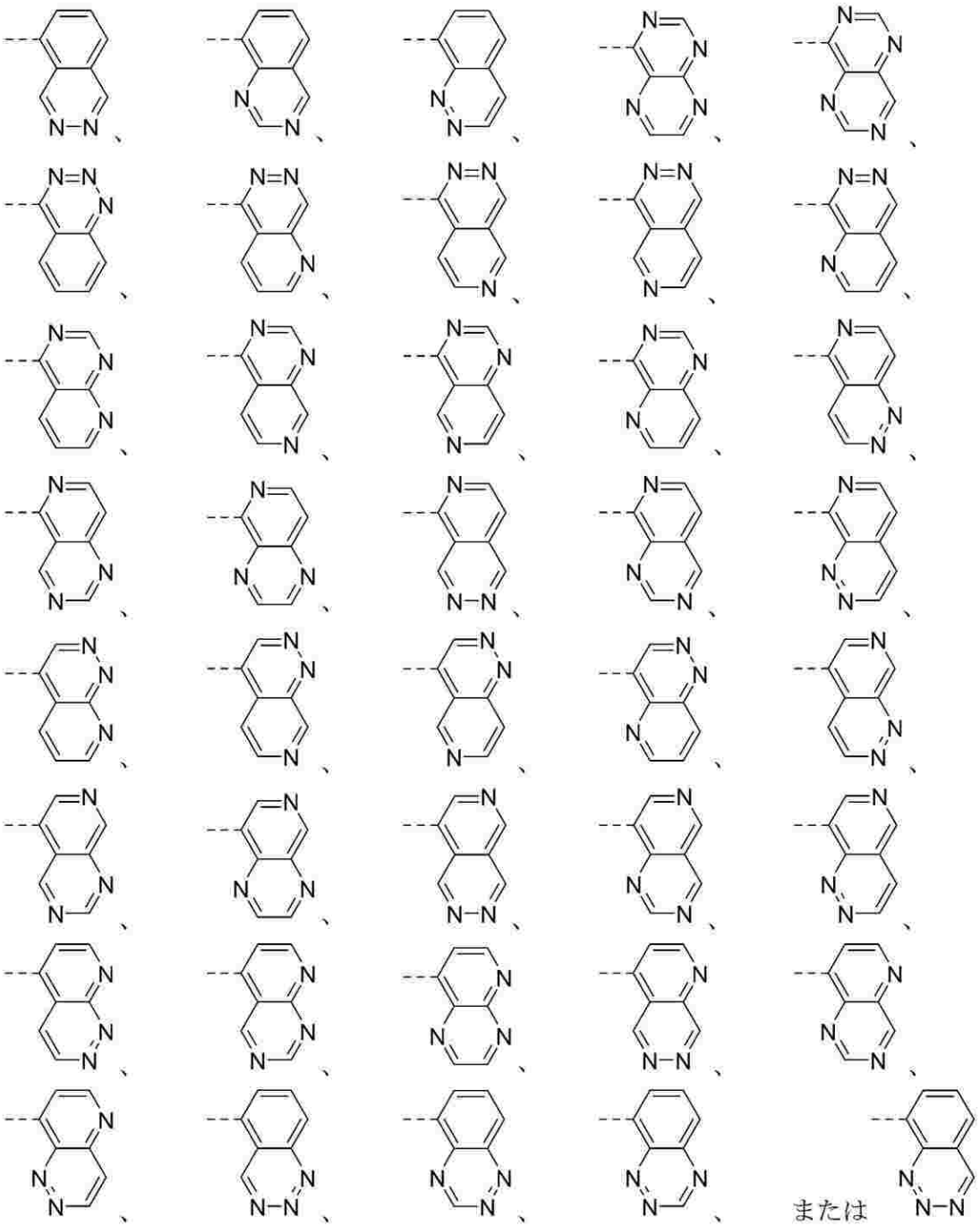
【化３－３】



【化３－４】



【化３－５】



を表し、
ここで、非置換の二環式残基は、１～５個の置換基R^{9}～R^{14}及びR^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基R^{11}～R^{13}で置換され得、R^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、ジアマンチル、またはヘキサメチレンテトラミニルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／またはR^{a}、R^{b}、R^{c}、R^{d}、及びR^{e}のうちの１つ以上によって任意選択により置換され、

R^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eは、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－$COCH_3$、－$COCH_2CH_3$、－CO_2H、－CO_2CH_3、－$CO_2C_2H_5$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CONHC_2H_5$、－CH_2CO_2H、－$CH_2CO_2CH_3$、－$CH_2CO_2C_2H_5$、－CH_2CONH_2、－$CH_2CONHCH_3$、－$CH_2CON(CH_3)_2$、－$CH_2CONHC_2H_5$、－$NHCOCH_3$、－$NHCOC_2H_5$、－$NHCOCF_3$、－$NHCOCH_2CF_3$、－$NHSO_2CH_3$、－$NHSO_2C_2H_5$、－$NHSO_2CHF_2$、－$NHSO_2CF_3$、または－$NHSO_2CH_2CF_3$を表し、

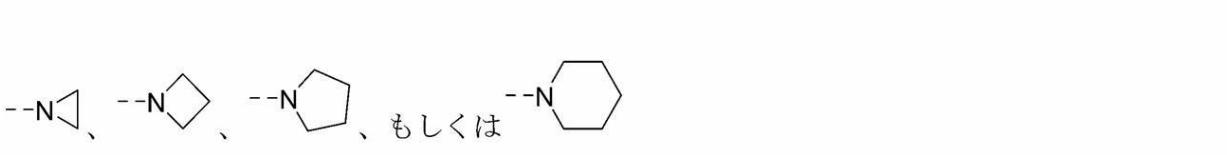
R^4は、－R^5、－OR^5または－NR^6R^7を表し、

R^5は、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH=CH_2$、－$CH_2CH=CH(CH_3)$、－$CH_2CH=C(CH_3)_2$、－$CH_2CH=CHCH_2CH_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－シクロ－C_6H_{11}、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_6H_{11}、－Ｐｈ、－CH_2－Ｐｈ、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2OCH_3$、または－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$を表し、

R^6及びR^7は、互いに独立して、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－$CH_2CH=CH_2$、－$CH_2CH=CH(CH_3)$、－$CH_2CH=C(CH_3)_2$、－$CH_2CH=CHCH_2CH_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－シクロ－C_5H_9、－シクロ－C_6H_{11}、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_5H_9、－CH_2－シクロ－C_6H_{11}、－Ｐｈ、－CH_2－Ｐｈ、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2OCH_3$、－$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、－$CH_2CH_2NHCH_3$、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$を表すか、

または－NR^6R^7は、

【化４】

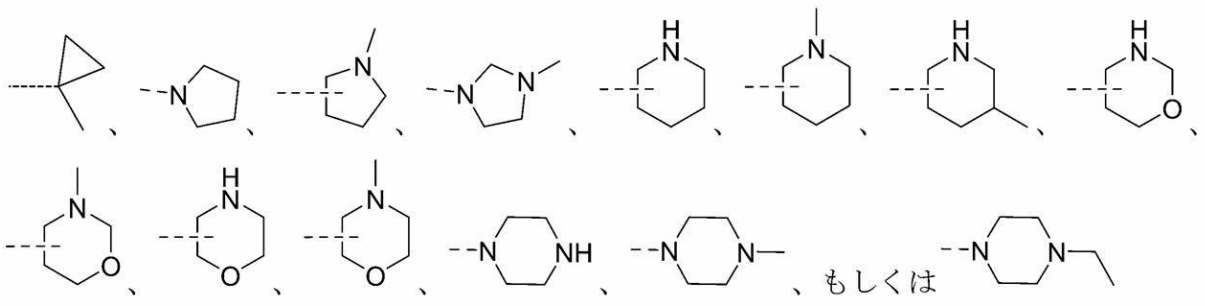


を表し、

R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－NO_2、－CH_3、－C_2H_5、－C_3H_7、－$CH(CH_3)_2$、－C_4H_9、－CH_2－$CH(CH_3)_2$、－$CH(CH_3)$－C_2H_5、－$C(CH_3)_3$、－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2OH、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2－CH_2F、－CH_2－CHF_2、－CH_2－CF_3、－CH_2－CH_2Cl、－CH_2－CH_2Br、－CH_2－CH_2I、－OCH_3、－OC_2H_5、－OC_3H_7、－$OCH(CH_3)_2$、－$OC(CH_3)_3$、－OC_4H_9、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OC_2F_5、－OCH_2OCH_3、－Ｏ－シクロ－C_3H_5、－OCH_2－シクロ－C_3H_5、－Ｏ－C_2H_4－シクロ－C_3H_5、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－$COCF_3$、－COC_2H_5、－COC_3H_7、－$COCH(CH_3)_2$、－$COC(CH_3)_3$、－ＣＯＯＨ、－$COOCH_3$、－$COOC_2H_5$、－$COOC_3H_7$、－$COOCH(CH_3)_2$、－$COOC(CH_3)_3$、－OOC－CH_3、－OOC－CF_3、－OOC－C_2H_5、－OOC－C_3H_7、－OOC－$CH(CH_3)_2$、－OOC－$C(CH_3)_3$、－NH_2、－$NHCH_3$、－NHC_2H_5、－NHC_3H_7、－ＮＨＣ

Ｈ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣ（ＣＨ３）３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｎ（Ｃ２Ｈ５）２、－Ｎ（Ｃ３Ｈ７）２、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＮＨＣＯＣＨ３、－ＮＨＣＯＣＦ３、－ＮＨＣＯＣ２Ｈ５、－ＮＨＣＯＣ３Ｈ７、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮＨ２、－ＣＯＮＨＣＨ３、－ＣＯＮＨＣ２Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ３Ｈ７、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ３）３、－ＣＯＮ（ＣＨ３）２、－ＣＯＮ（Ｃ２Ｈ５）２、－ＣＯＮ（Ｃ３Ｈ７）２、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＳＯ２ＮＨ２、－ＳＯ２ＮＨＣＨ３、－ＳＯ２ＮＨＣ２Ｈ５、－ＳＯ２ＮＨＣ３Ｈ７、－ＳＯ２ＮＨＣＨ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２ＮＨ－シクロ－Ｃ３Ｈ５、－ＳＯ２ＮＨＣ（ＣＨ３）３、－ＳＯ２Ｎ（ＣＨ３）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ２Ｈ５）２、－ＳＯ２Ｎ（Ｃ３Ｈ７）２、－ＳＯ２Ｎ［ＣＨ（ＣＨ３）２］２、－ＳＯ２Ｎ［Ｃ（ＣＨ３）３］２、－ＮＨＳＯ２ＣＨ３、－ＮＨＳＯ２ＣＦ３、－ＮＨＳＯ２Ｃ２Ｈ５、－ＮＨＳＯ２Ｃ３Ｈ７、－ＮＨＳＯ２ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＮＨＳＯ２Ｃ（ＣＨ３）３、－ＣＨ＝ＣＨ２、－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ３、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ３、－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ２－Ｐｈ、

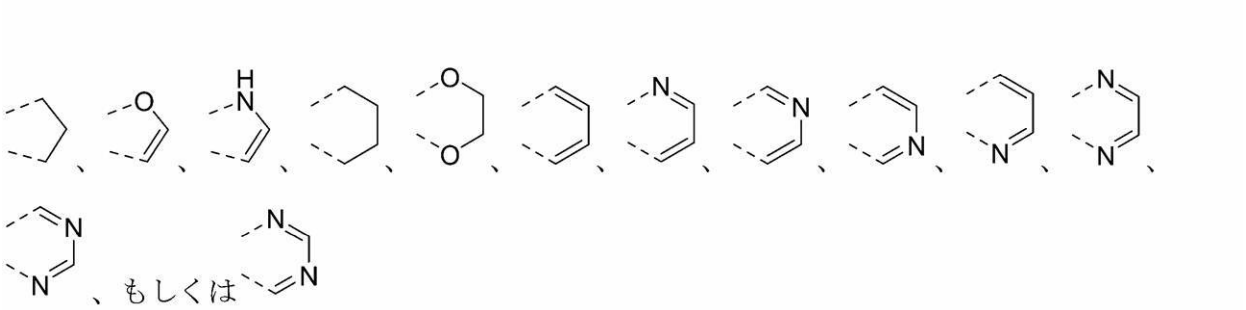
【化５】



を表すか、

またはＲ８及びＲ９もしくはＲ９及びＲ１０は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

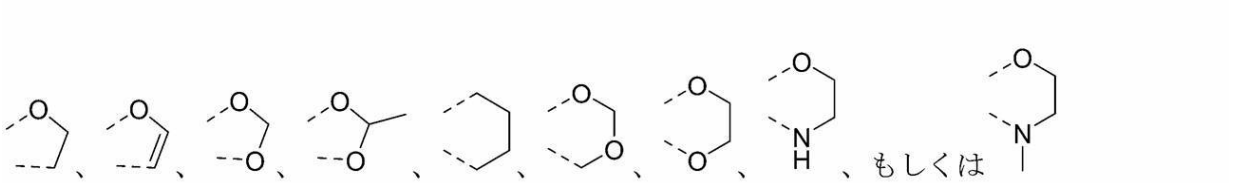
【化６】



のうちの１つを形成し得るか、

またはＲ１２及びＲ１３もしくはＲ１３及びＲ１４は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

【化７】



のうちの１つを形成し得、

R^Nは、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＯ－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し、

R^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表す）

またはそのジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に許容される塩に関する。

【００１５】

本発明者らは、架橋二環式残基R^3を有する本明細書で開示される式（Ｉ）の可逆的阻害剤が、従来技術の化合物よりも高い効力を示すことを見出した。本発明化合物は、架橋二環式残基の代わりに芳香族部分であるR^3を有する既知の化合物と比較して、改善した阻害活性を有することが本明細書において示される。本出願の化合物の進歩性を証明するために、ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２の既知の化合物（参照物質２（ＺＥＤ１２２７）、参照物質３（ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２のＡ８）、及び参照物質５）を合成し、本出願の最も類似した化合物との比較において、参照化合物として試験した。この点に関して、阻害データは、Ｂｕｃｈｏｌｄ ｅｔ ａｌ．［Ｂｕｃｈｏｌｄ，Ｃ．；Ｈｉｌｓ，Ｍ．；Ｇｅｒｌａｃｈ，Ｕ．；Ｗｅｂｅｒ，Ｊ．；Ｐｅｌｚｅｒ，Ｃ．；Ｈｅｉｌ，Ａ．；Ａｅｓｃｈｌｉｍａｎｎ，Ｄ．；Ｐａｓｔｅｒｎａｃｋ，Ｒ．Ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ＺＥＤ１２２７：Ｔｈｅ Ｆｉｒｓｔ－Ｉｎ－Ｃｌａｓｓ Ｔｉｓｓｕｅ Ｔｒａｎｓｇｌｕｔａｍｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｕｎｄｅｒｇｏｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｅｌｉａｃ Ｄｉｓｅａｓｅ．Ｃｅｌｌｓ２０２２，１１，１６６７．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３９０／ｃｅｌｌｓ１１１０１６６７］に記載されている古典的な蛍光アミド基転移アッセイ（ダンシルカダベリンのメチル化カゼインへの取り込み、ＤＣＣアッセイ）を使用して決定した。カゼインは、トランスグルタミナーゼの基質として最も知られている高分子量（２４ｋＤａ）タンパク質の１つである。本発明化合物の阻害データを、ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２に開示されている化合物、特に、化合物Ａ８（本明細書では参照物質３と表記される）の阻害と比較した。注目すべきは、ＵＳ９，４３４，７６３Ｂ２で公開されている化合物Ａ８のＩＣ$_{50}$値は、蛍光イソペプチダーゼアッセイに基づくため、本データと比較できない点である。ＤＣＣアッセイで測定すると、参照物質２（ＩＣ$_{50}$＝５３ｎＭ）は、参照物質３（ＩＣ$_{50}$＝４，２６８ｎＭ）と比較して８０倍強力である。

【００１６】

したがって、「Ａ」とランク付けされた式（Ｉ）の本発明化合物は、参照物質３（Ａ８）と比較して、約２５０倍高い有効性を示した。フェニルエチル基を除いて化合物ＩＩＩ－８３と同一である参照物質５にも同じ議論が当てはまる。表１から明らかなように、参照物質５は、化合物ＩＩＩ－８３と比較して、効力が２５分の１以下である。

【００１７】

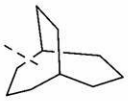
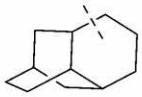
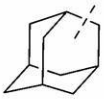
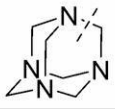
当業者にとって、架橋二環式基または架橋シクロアルキル基がフェニル基の非古典的なバイオアイソスターであることは一般的な知識であり、フェニル基を架橋二環式基に置き換えた場合にのみ、阻害活性を含む同様の物理化学的及び生物学的特性を有する化合物が

得られると考えられており、架橋二環式残基を有する本発明化合物が芳香族残基を有する従来技術の化合物よりも阻害活性が改善するとは予測もされなかったことから、この発見は、特に驚くべきものであった。芳香族部分は低い効力を示したため、架橋シクロアルキル基は、化合物の物理化学的及び生物学的特性を改善するとはみなされない。

【００１８】

本明細書で使用されるビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、１－アダマンチル、２－アダマンチル、ジアマンチル、及びヘキサメチレンテトラミニル残基は、以下の親構造：

【化８】

ビシクロ［1．1．1］ペンチル 	ビシクロ［2．1．1］ヘキシル 	ビシクロ［2．2．1］ヘプチル 
ビシクロ［3．1．1］ヘプチル 	ビシクロ［2．2．2］オクチル 	ビシクロ［3．2．1］オクチル 
ビシクロ［3．2．2］ノニル 	ビシクロ［3．3．2］デシル 	ビシクロ［3．3．3］ウンデシル 
４－ホモイソツイスチル 	アダマンチル 	ジアマンチル 
ヘキサメチレンテトラミニル 		

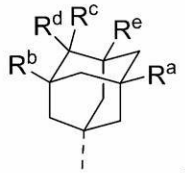
を有し、前述の残基は、ビシクロ［２．２．１］ヘプター５－エニル（ＩＩＩ－６６参照）のように１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／またはR^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eのうちの１つ以上で任意選択により置換される。

【００１９】

特に、「１－アダマンチル」、「２－アダマンチル」及び「２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル」という用語は、以下の構造を有する：

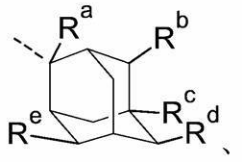
【化９】

１－アダマンチル



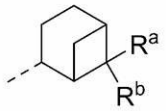
、

２－アダマンチル



、及び

２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチル

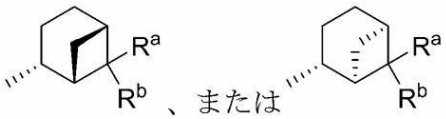


（式中、R^a、R^b、R^c、R^d及びR^eは、本明細書で定義されるものと同じ意味を有する）。

【００２０】

好ましくは、２－ビシクロ［３．１．１］ヘプチルは、以下の構造を有する：

【化１０】

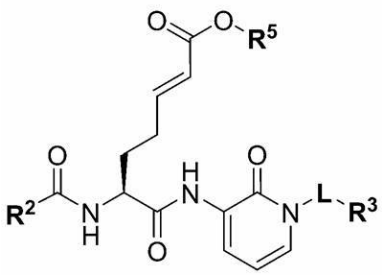


（式中、R^a及びR^bは、本明細書で定義されるものと同じ意味を有する）。

【００２１】

式（Ｉｃ）の化合物が好ましい：

【化１１】



（Ｉｃ）；

（Ｌ、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7は、式（Ｉ）について本明細書で定義されるものと同じ意味を有する）。

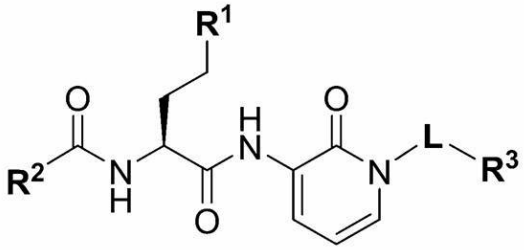
【００２２】

本発明の一態様において、式（Ｉ）の化合物は、α，β－不飽和ケトエステル、α，β－不飽和ケトアミド及びα，β－不飽和スルホンなどの不可逆的反応基を有する。本発明の化合物は、トランスグルタミナーゼ２の選択的阻害剤として作用する。

【００２３】

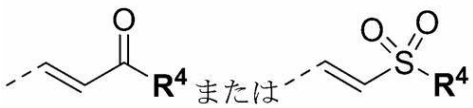
したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物

【化１２】



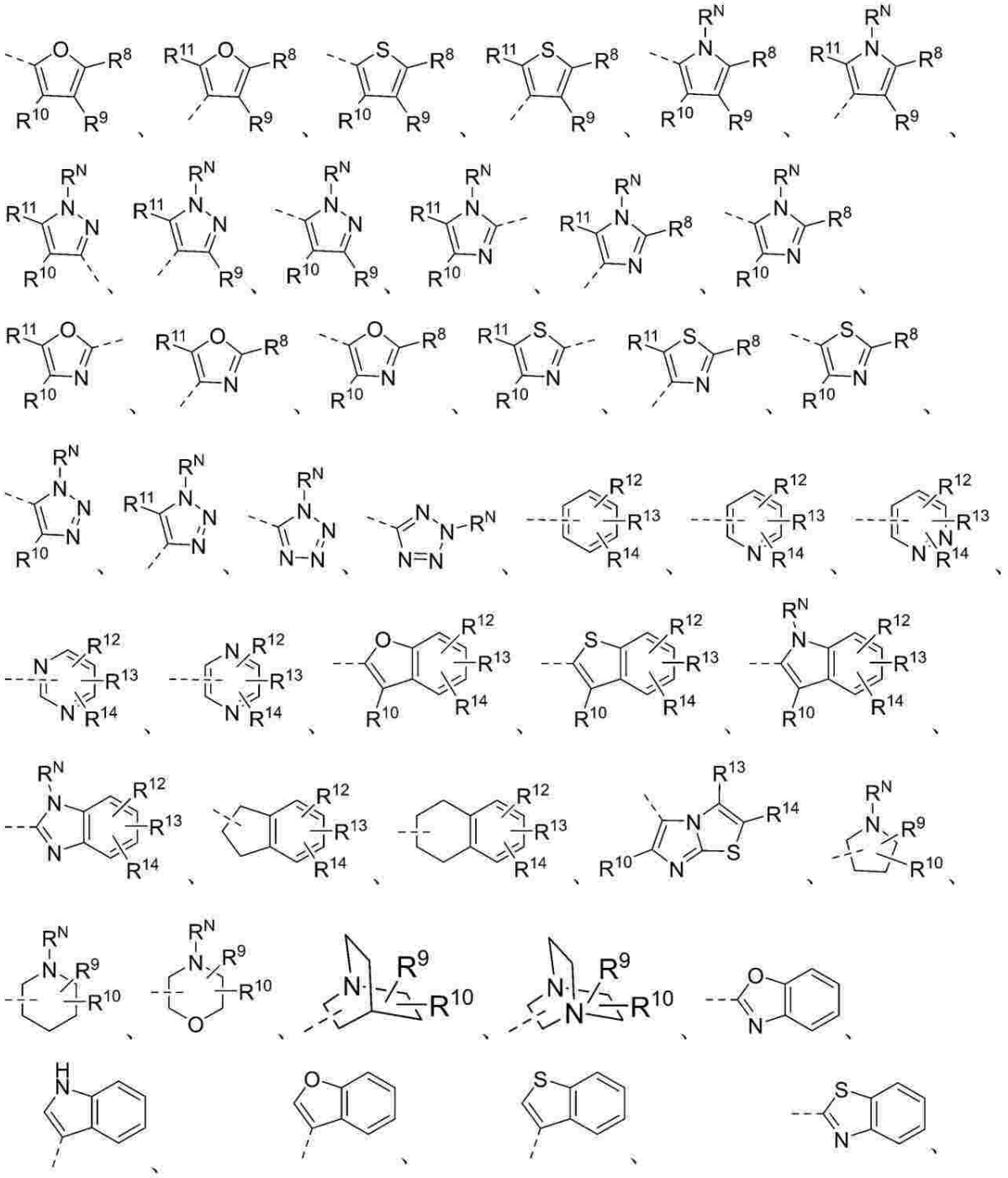
（Ｉ）

（式中、Ｌは、－Ｌ^{1}－または－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、好ましくは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、
【化１３】

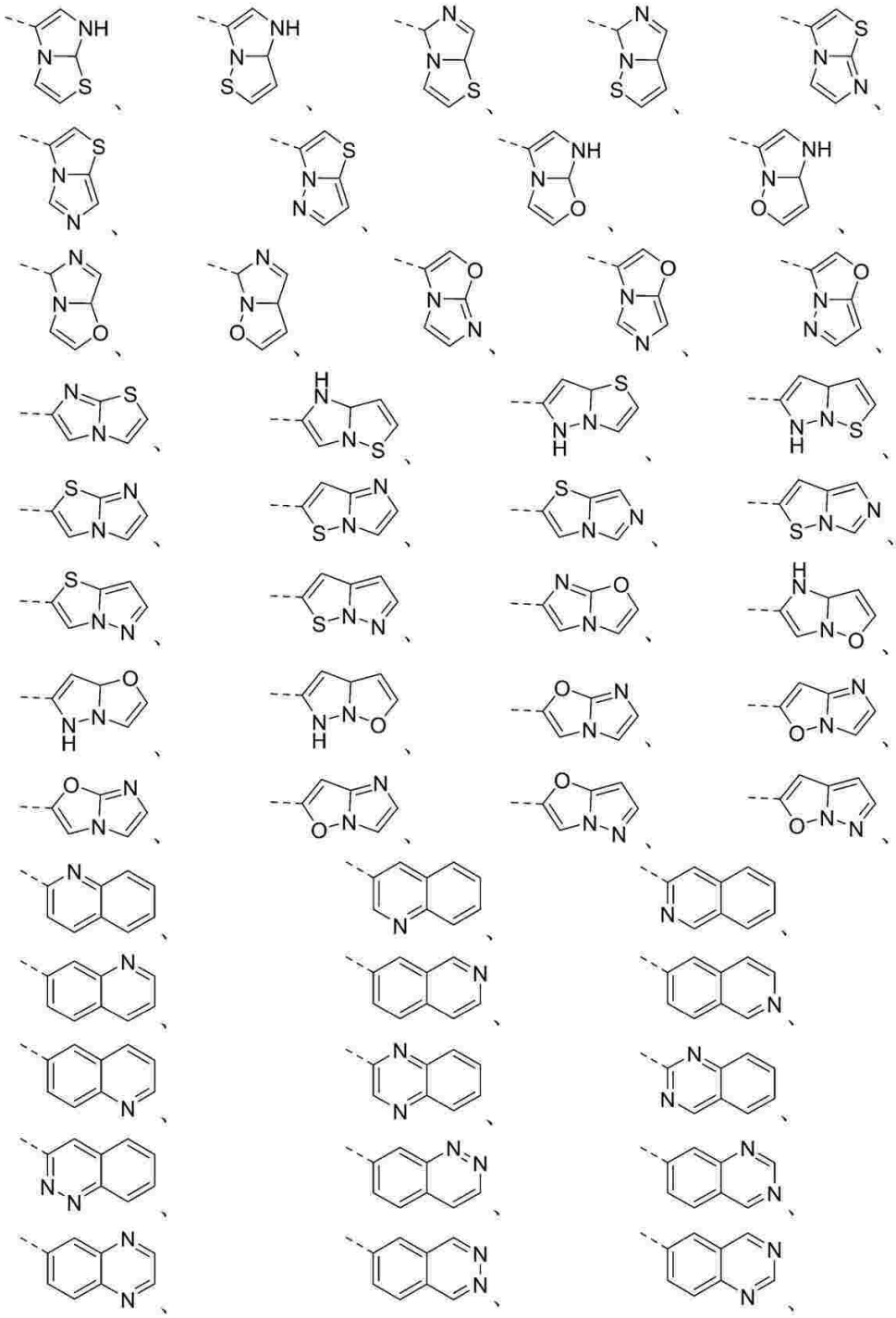


を表し、
Ｒ^{2}は、

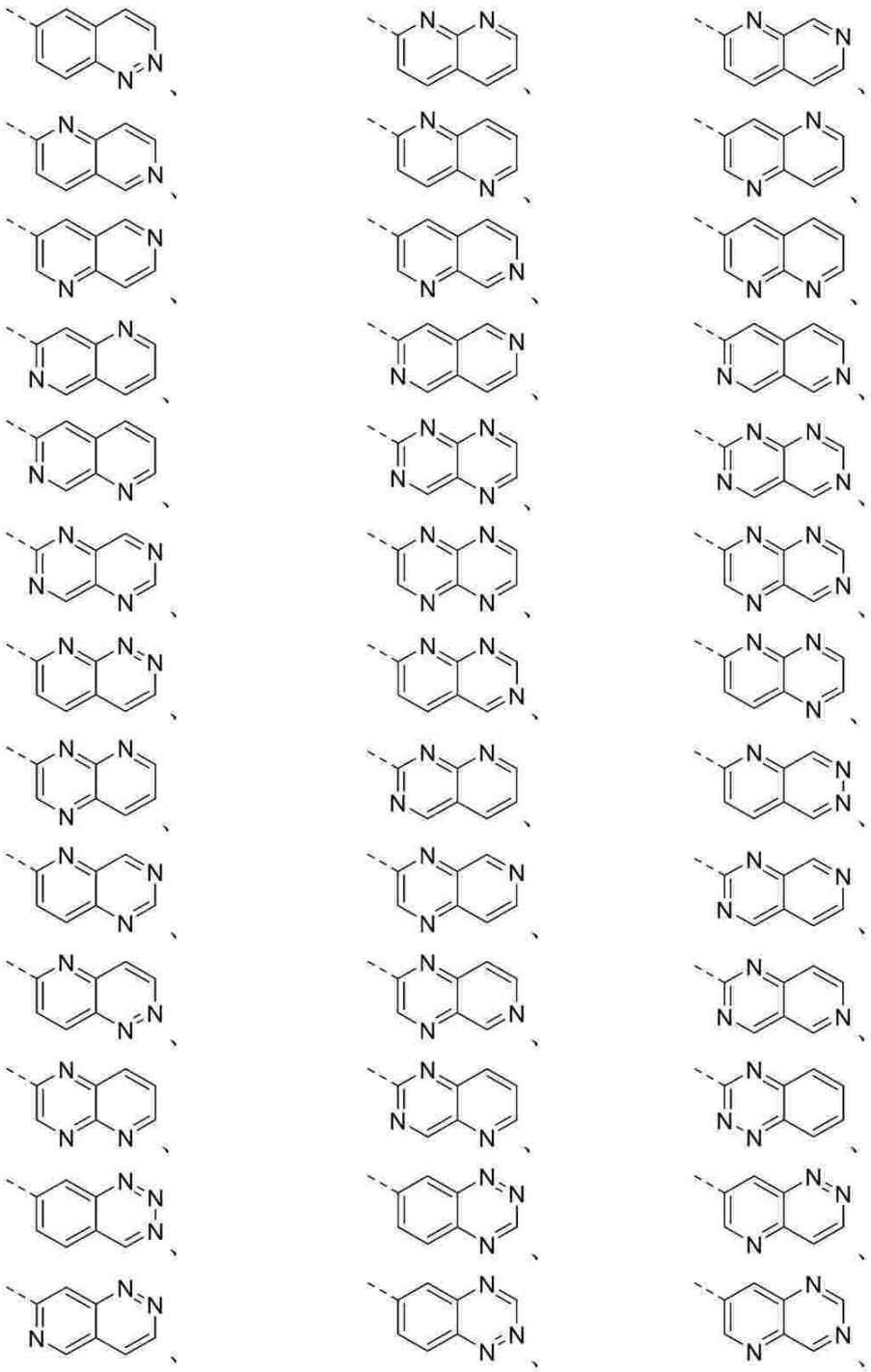
【化１４－１】



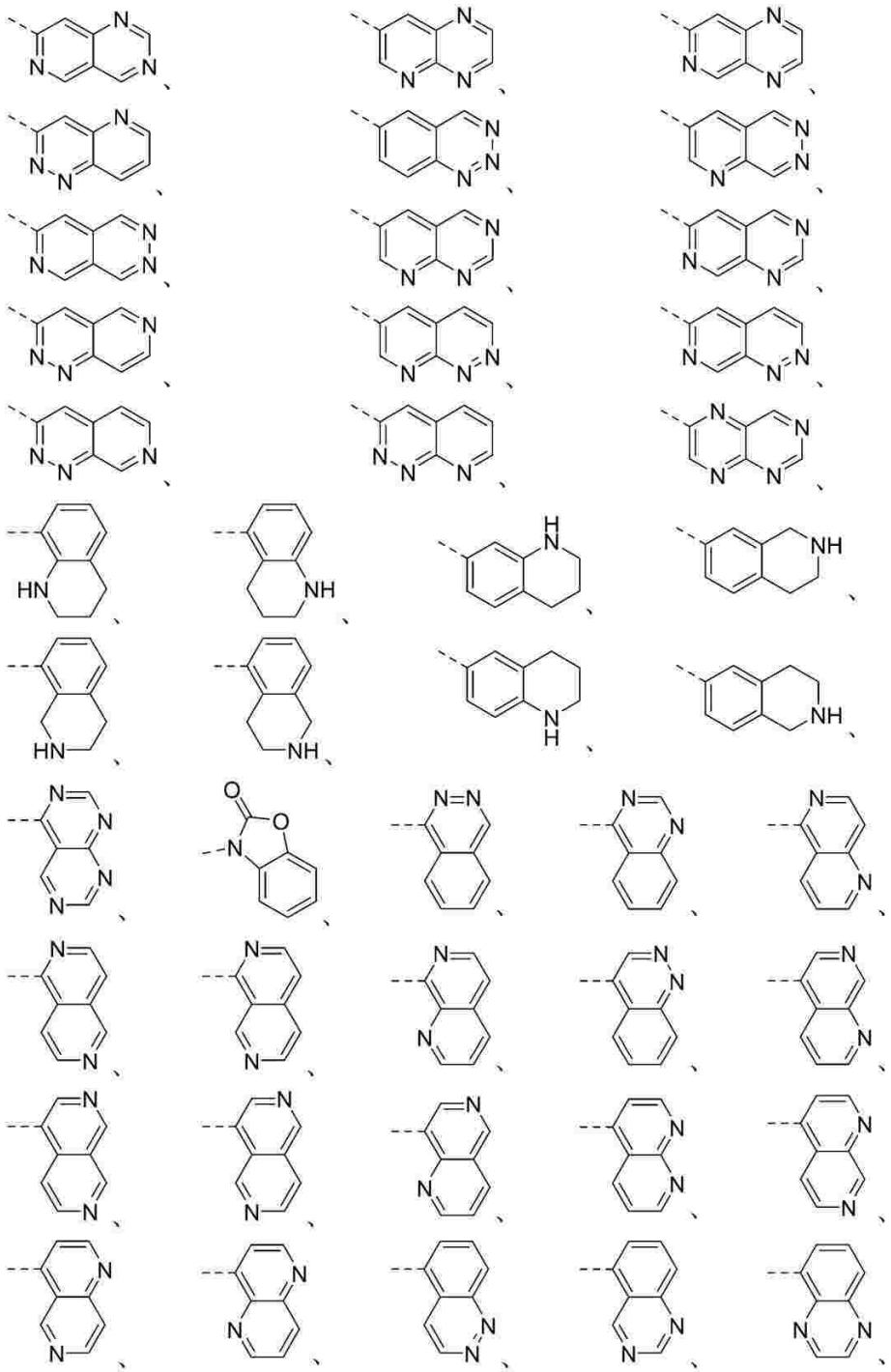
【化１４－２】



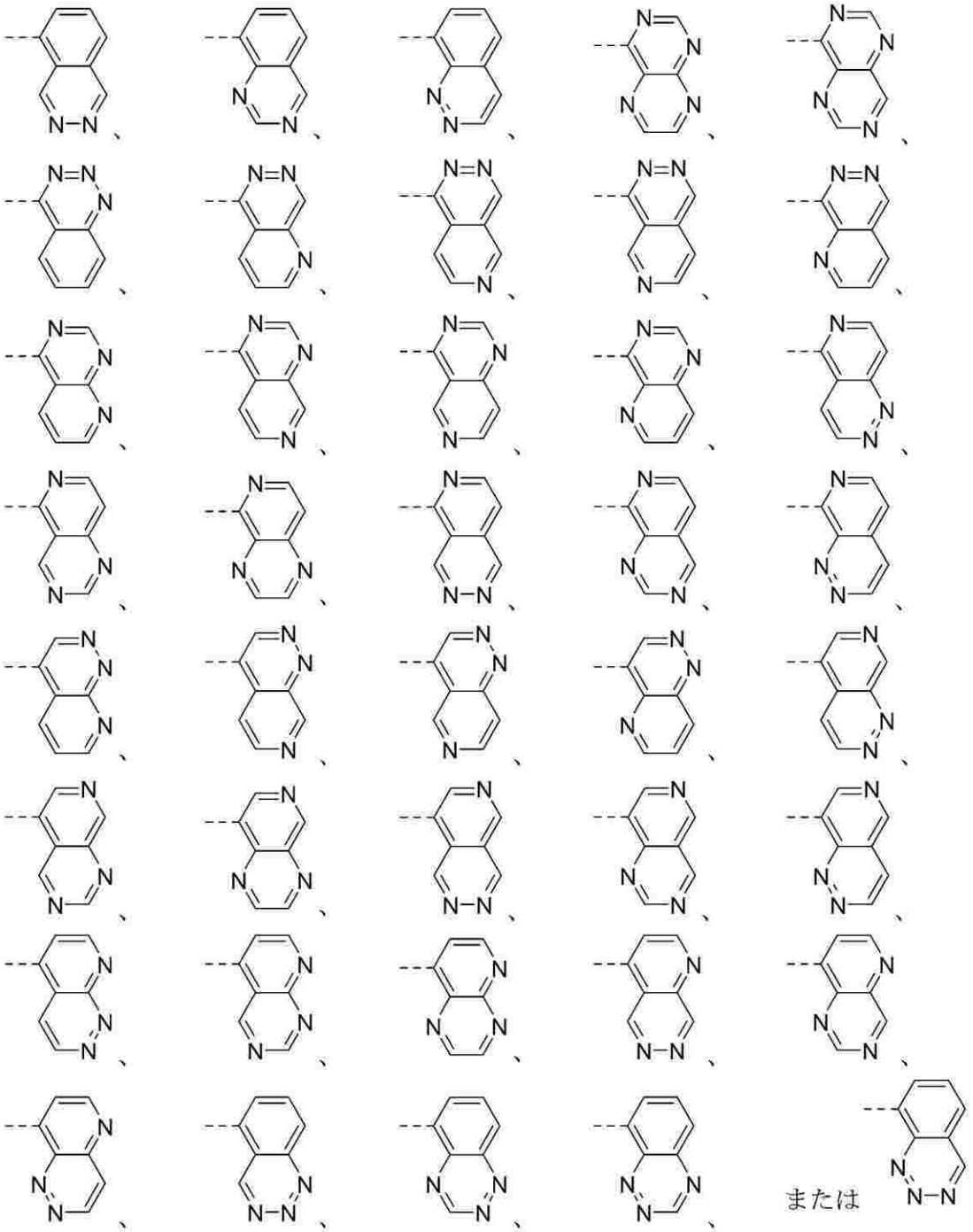
【化１４－３】



【化１４－４】

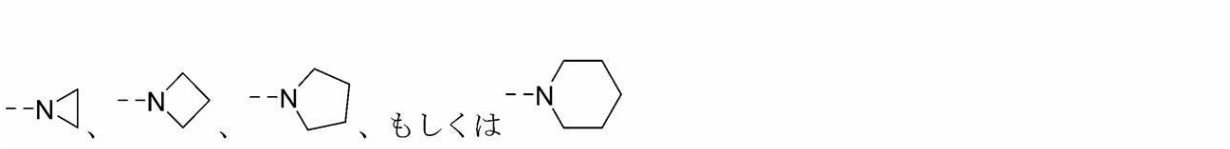


【化１４－５】



を表し、
ここで、非置換の二環式残基は、１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、
Ｒ^{3}は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、ビシクロ［３．３．３］ウンデシル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、ジアマンチル、またはヘキサメチレンテトラミニルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を含有し、及び／またはＲ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、

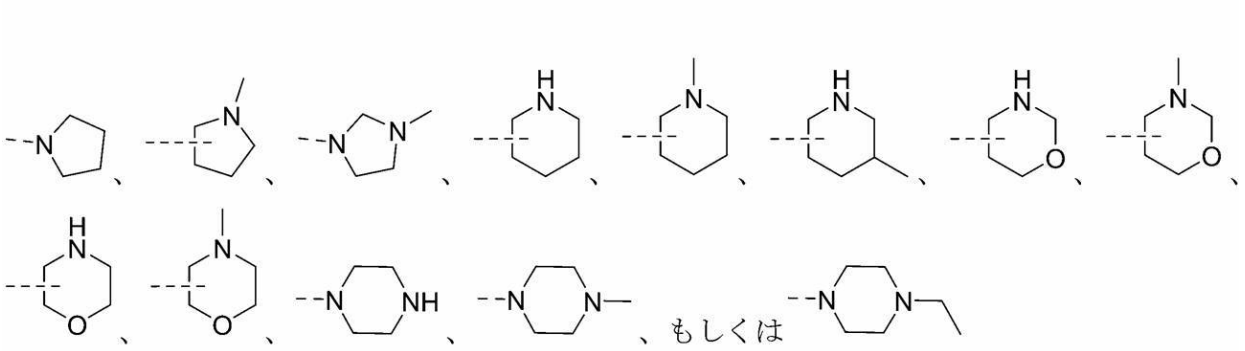
及びＲ^{e}のうちの１つ以上によって置換され、
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、及びＲ^{e}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$を表し、
Ｒ^{4}は、－Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}を表し、
Ｒ^{5}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表し、
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、互いに独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、もしくは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$を表すか、
または－ＮＲ^{6}Ｒ^{7}は、
【化１５】



を表し、
Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、及びＲ^{14}は、互いに独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣ$_4$Ｈ$_9$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣ$_2$Ｆ$_5$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＯＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－Ｏ－Ｃ$_2$Ｈ$_4$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣＦ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＯＣ－ＣＨ$_3$、－ＯＯＣ－ＣＦ$_3$、－ＯＯＣ－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＯＣ－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＯＯＣ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＯＣ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、

－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＦ$_3$、－ＮＨＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＯＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＮ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＣＯＮ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＣＯＮ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＣＯＮ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_3$Ｈ$_7$）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$］$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ［Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－Ｐｈ、－Ｏ－Ｐｈ、－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ、

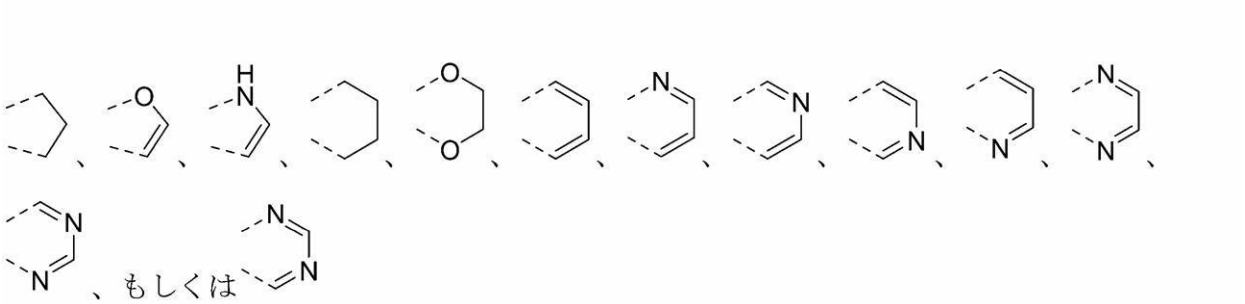
【化１６】



を表すか、

またはＲ^{8}及びＲ^{9}もしくはＲ^{9}及びＲ^{10}は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

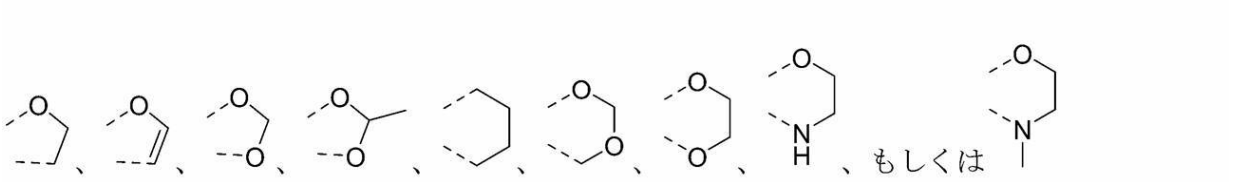
【化１７】



のうちの１つを形成し得るか、

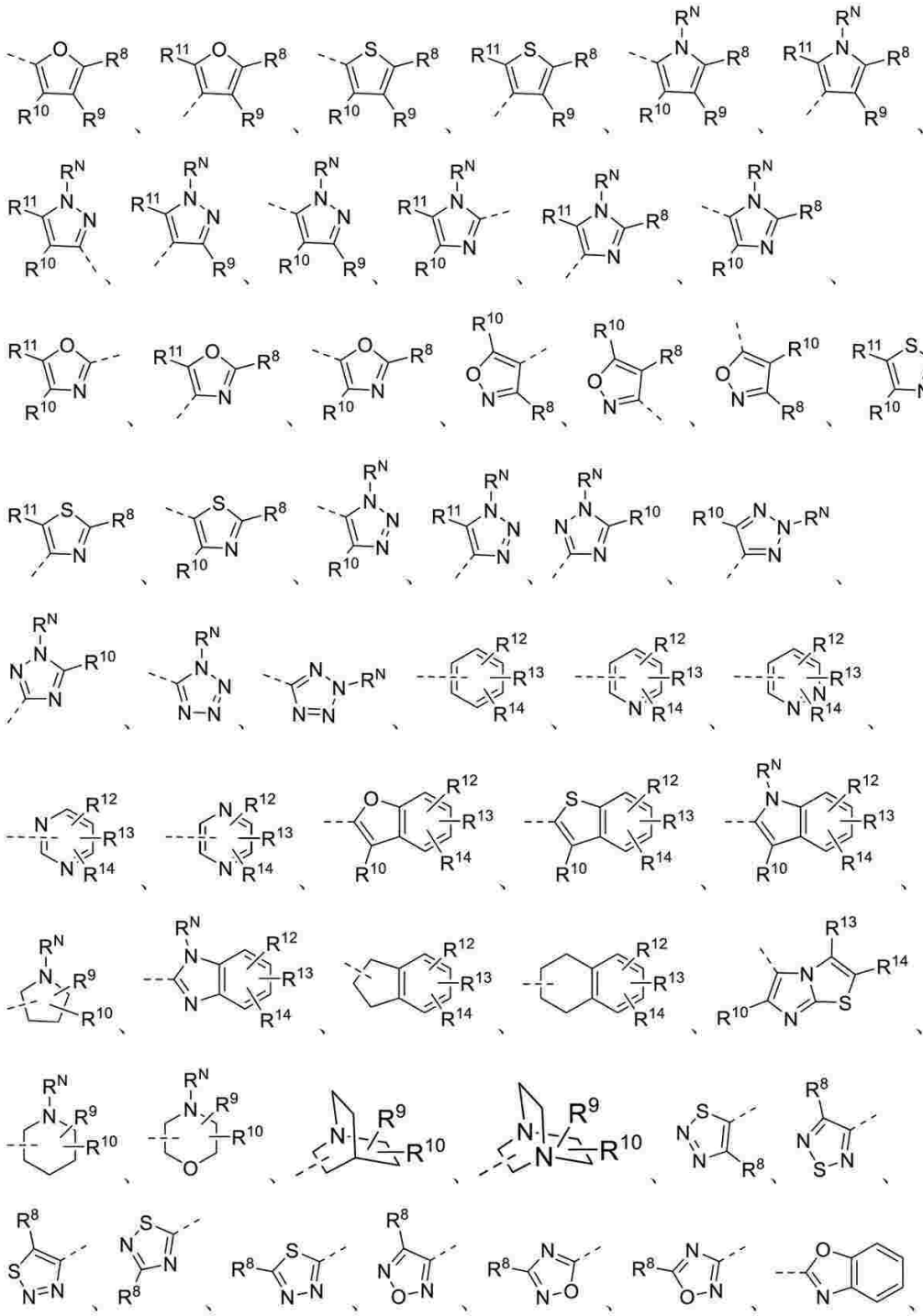
またはＲ^{12}及びＲ^{13}もしくはＲ^{13}及びＲ^{14}は、一緒になって、以下の５員環もしくは６員環：

【化１８】

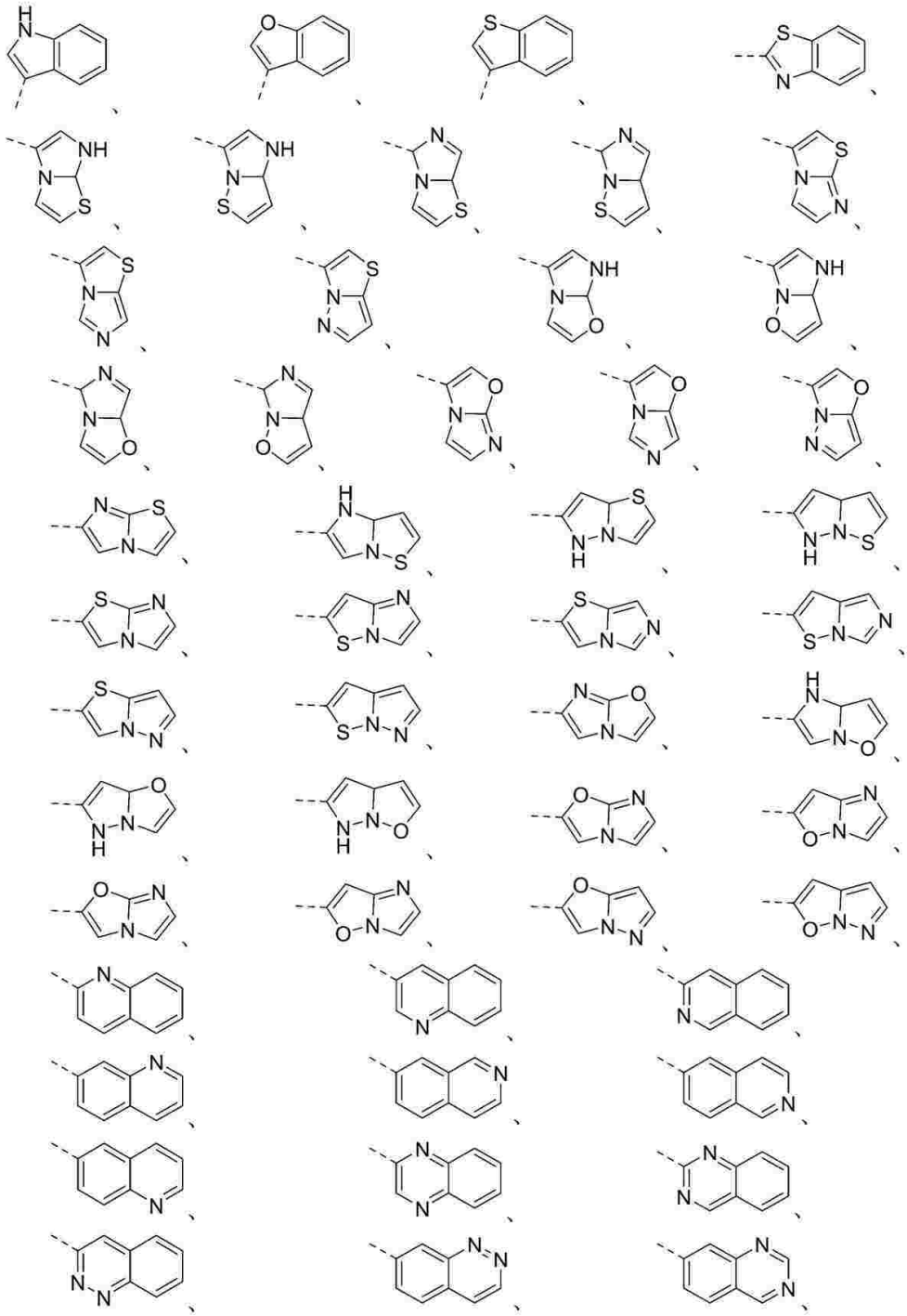


のうちの１つを形成し得、
R^Nは、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ$_4$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｉ、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨＯ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＣＯＯＣ$_3$Ｈ$_7$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_2$Ｈ$_5$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_3$Ｈ$_7$、－ＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＳＯ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$を表し、
R^{N1}は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$を表す）
またはそのジアステレオマー、エナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ラセミ体、溶媒和物、水和物、もしくは薬学的に許容される塩を指す。
【００２４】
本明細書で開示される全ての一般式において、R^2は、好ましくは、

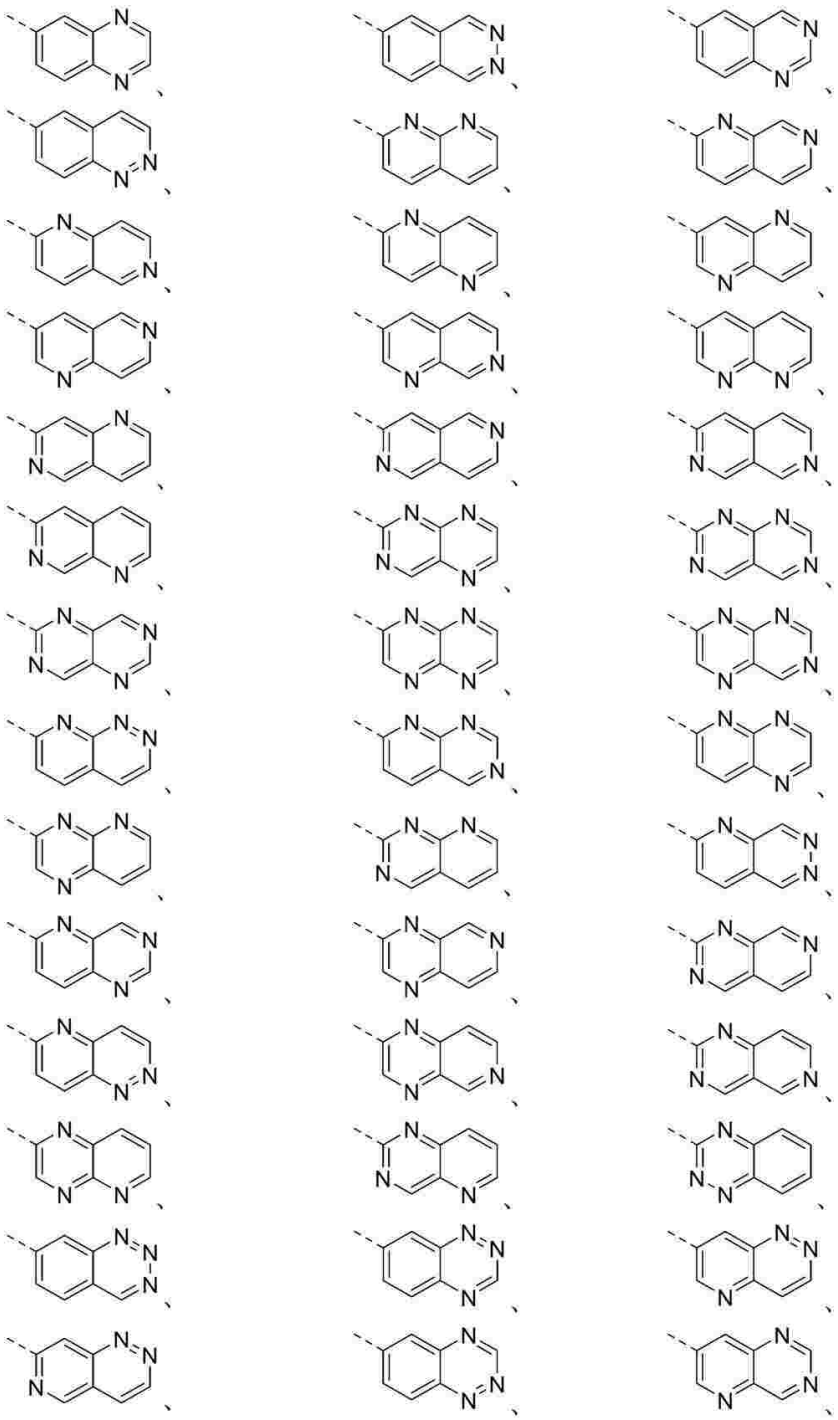
【化１９－１】



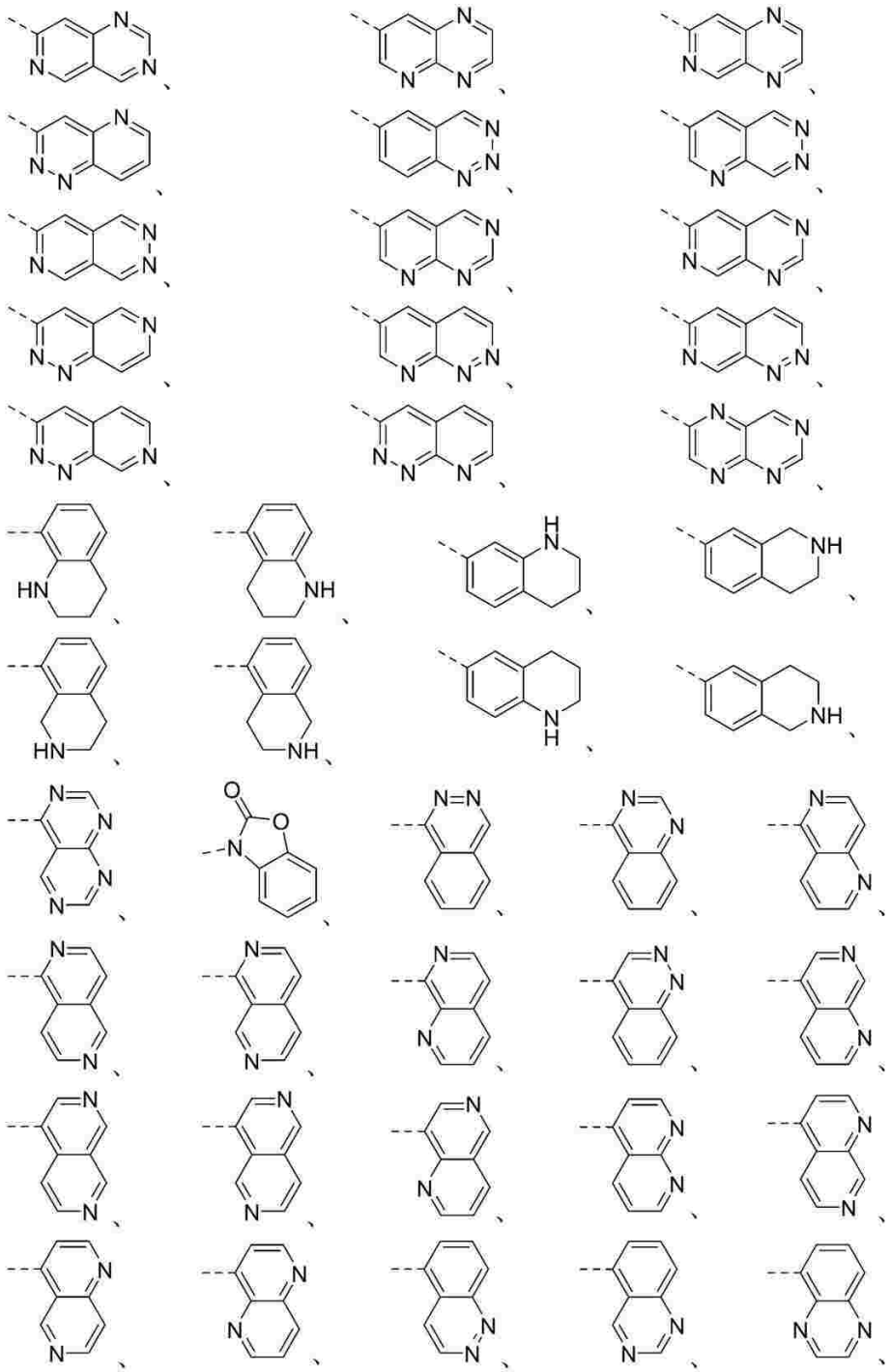
【化１９－２】



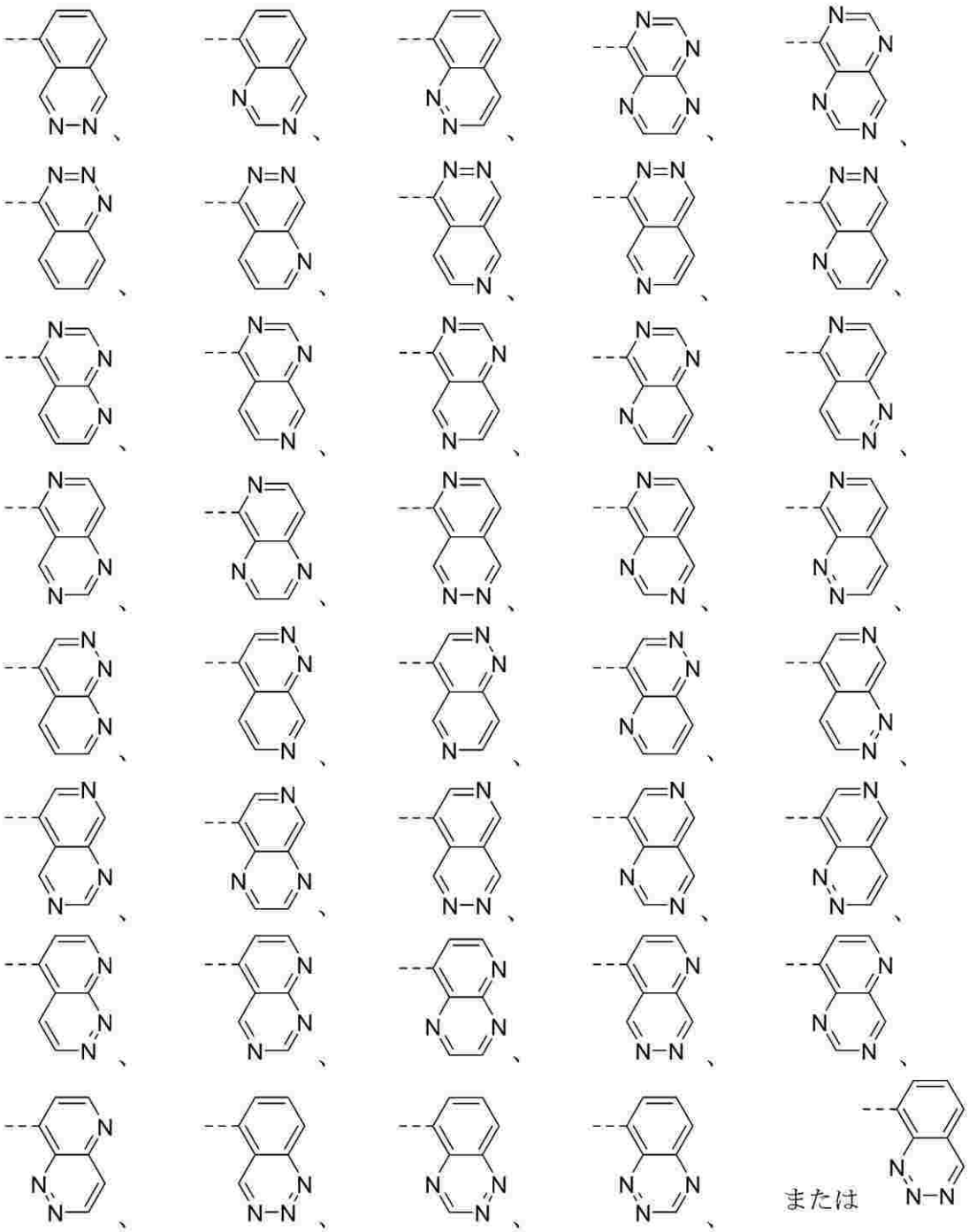
【化１９－３】



【化１９－４】



【化１９－５】

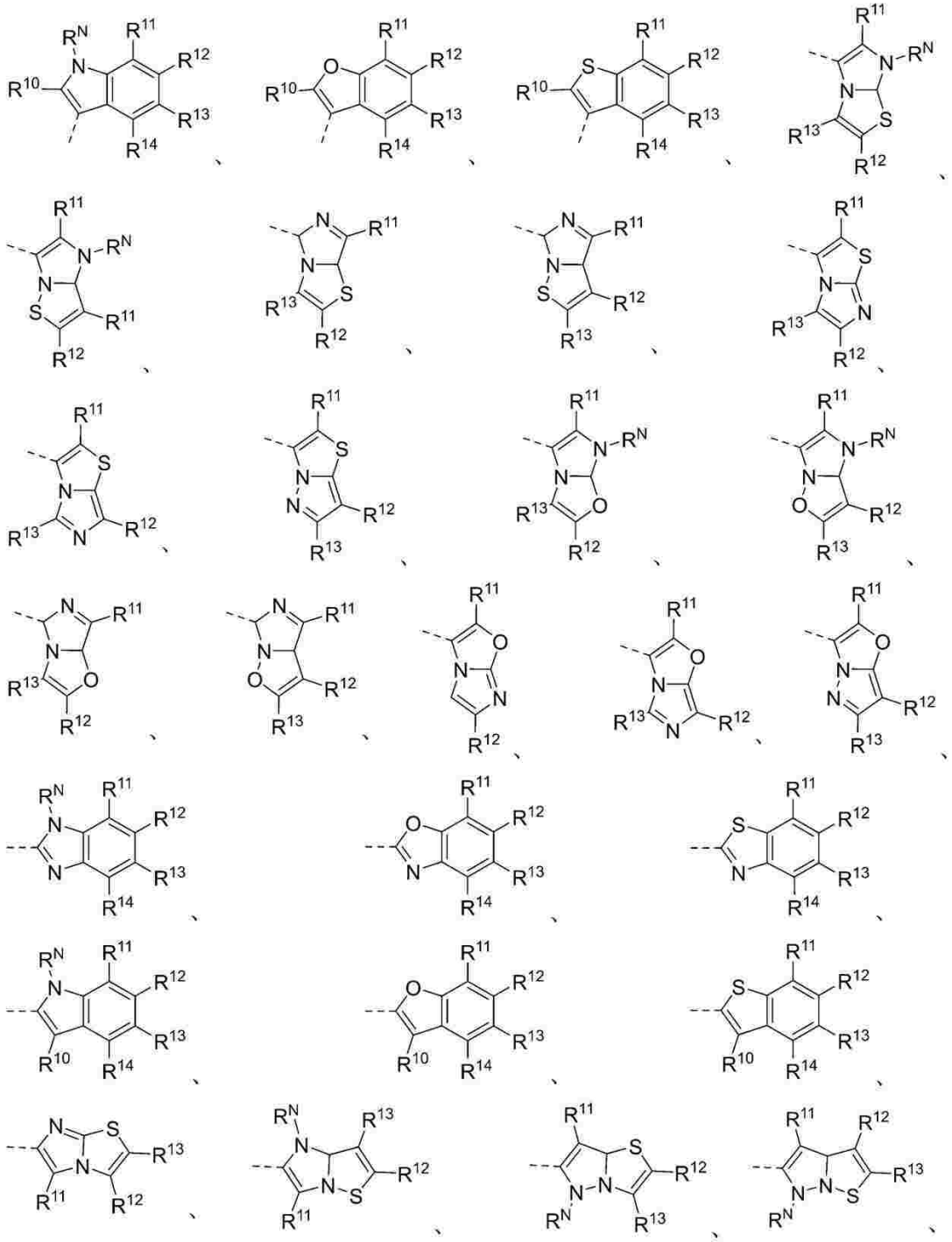


を表し、ここで、非置換の二環式残基は、１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}は、本明細書中または請求項１において定義される意味を有する。

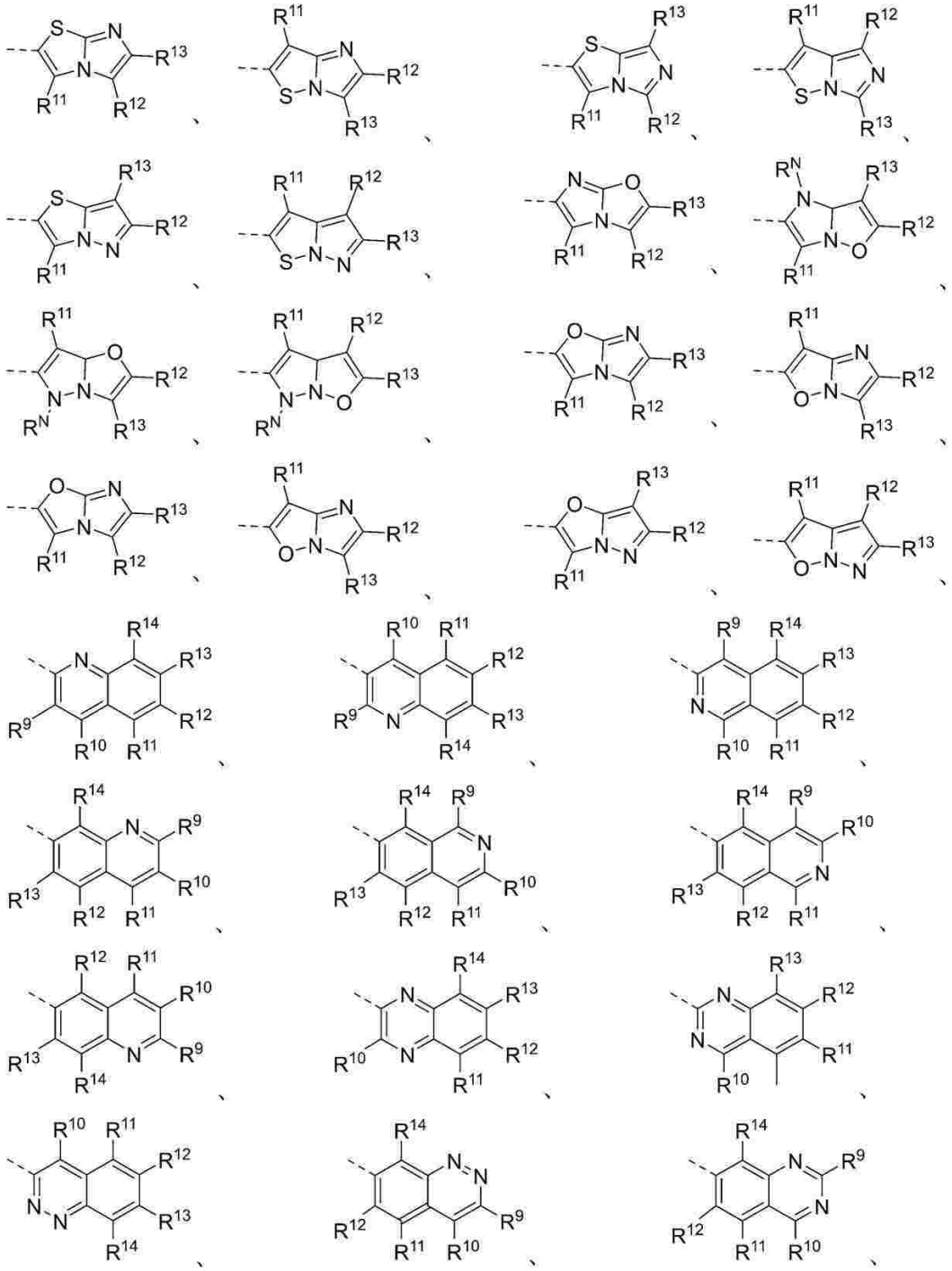
【００２５】

１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}で置換され得る非置換の二環式残基は、以下の構造を有し、置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}は、本明細書で定義される意味を有する：

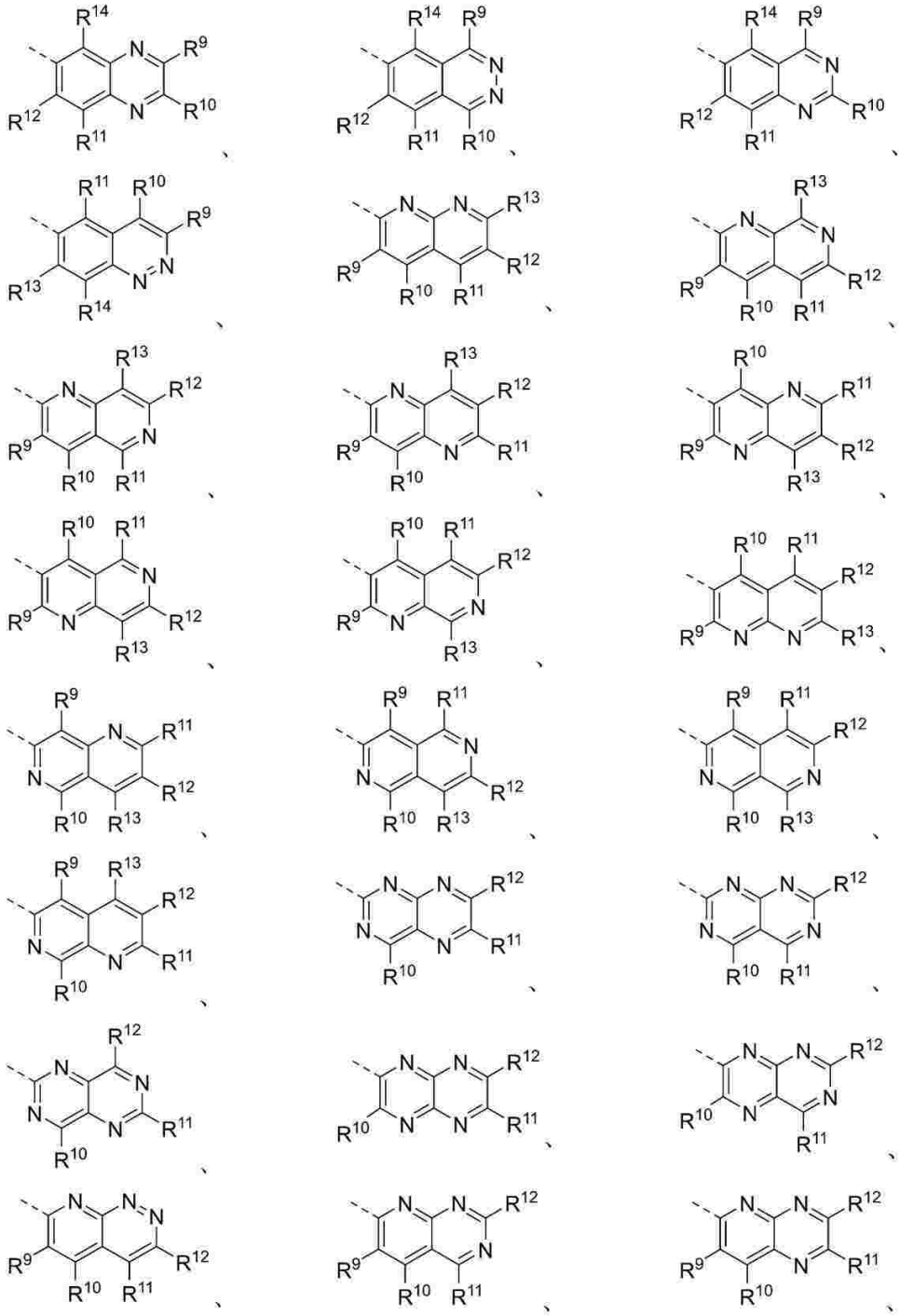
【化２０－１】



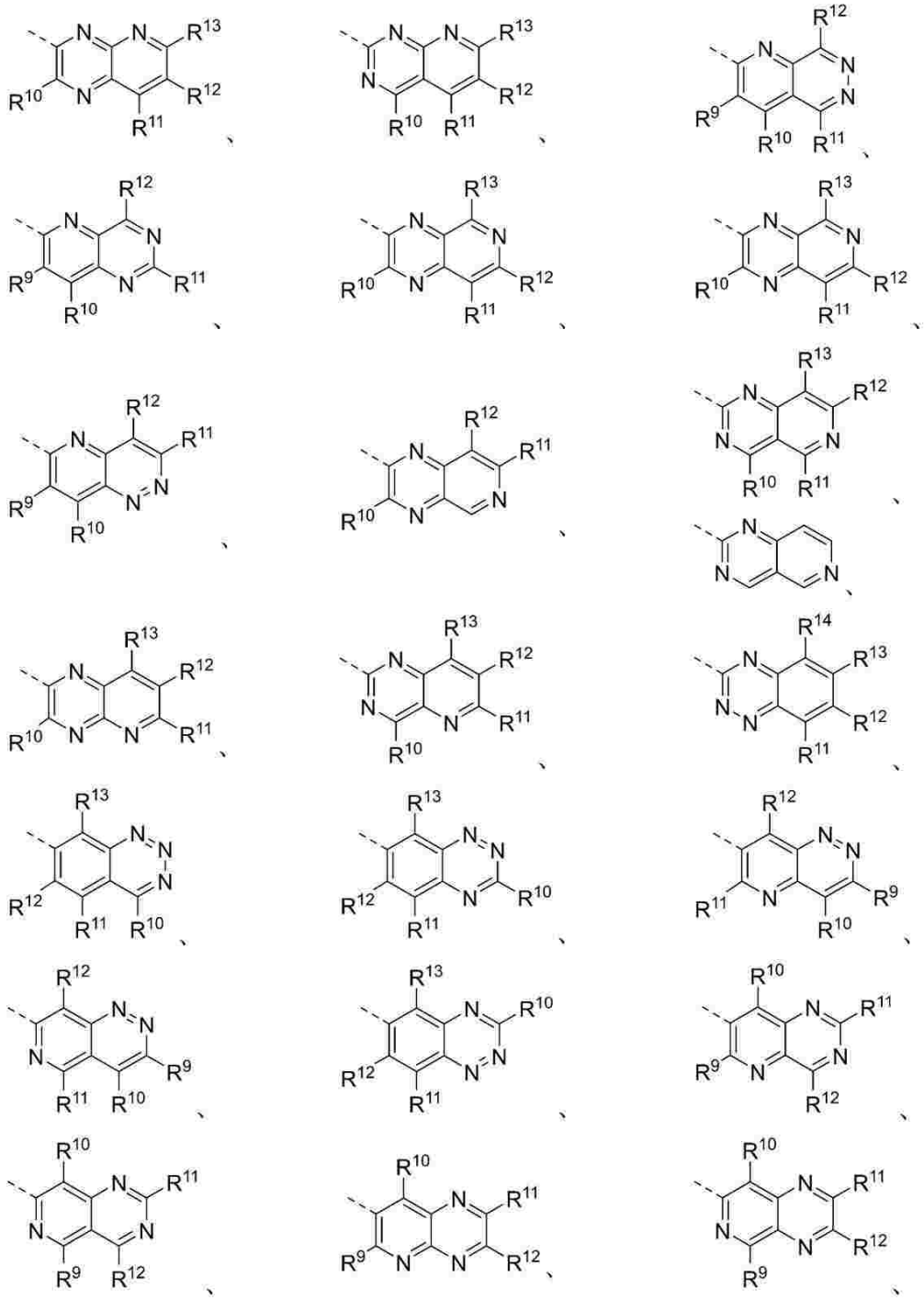
【化２０－２】



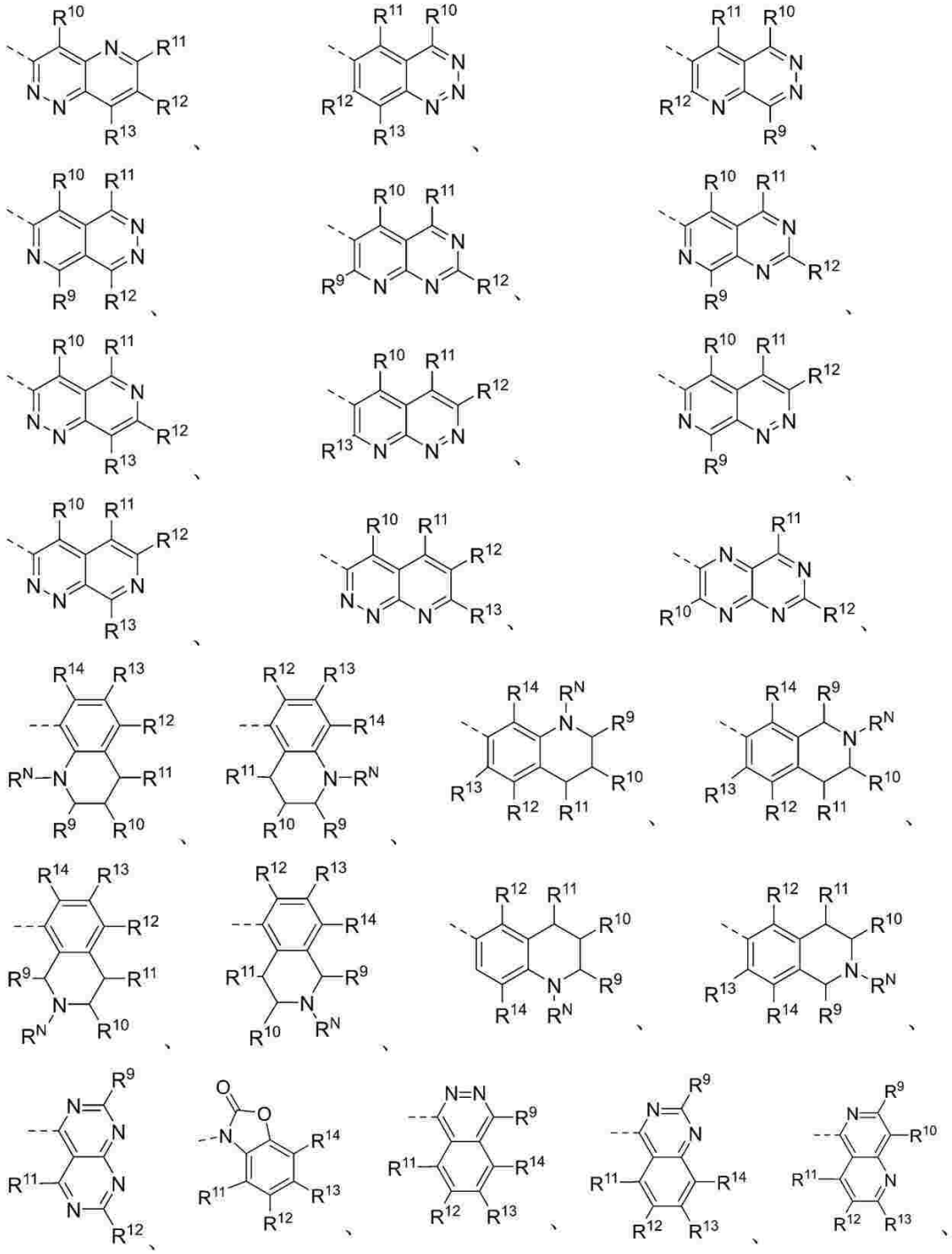
【化２０－３】



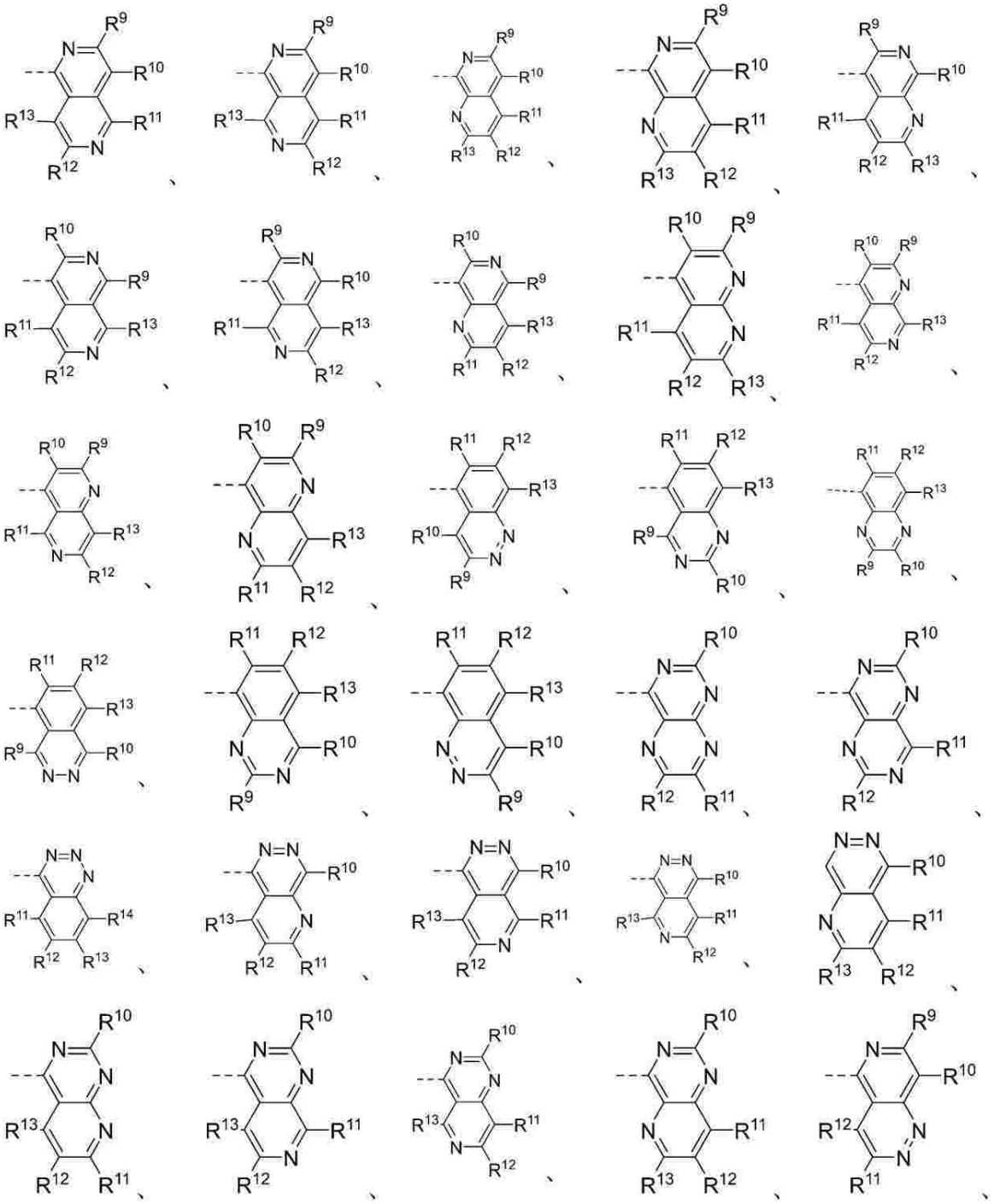
【化２０－４】



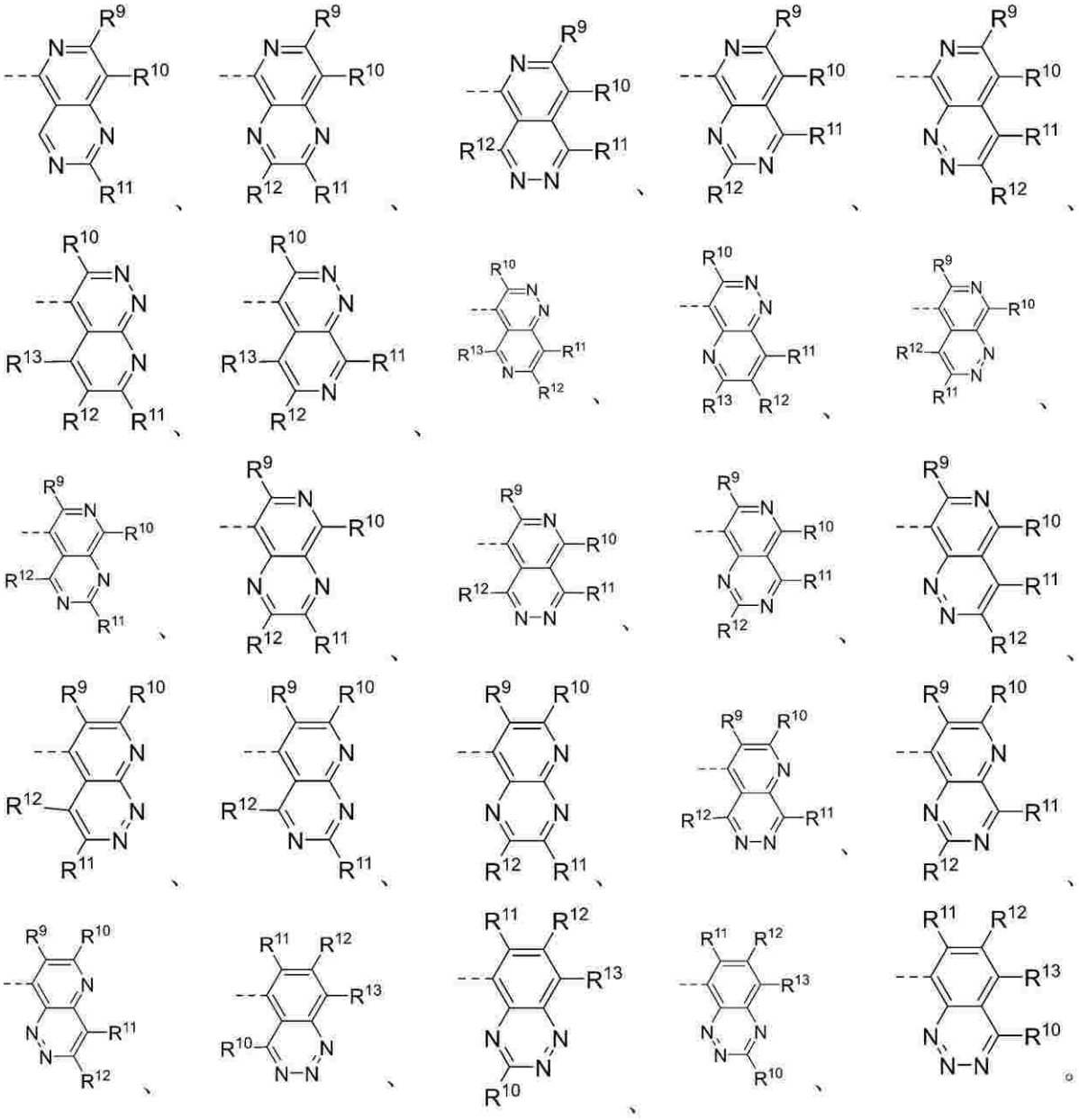
【化２０－５】



【化２０－６】



【化２０－７】



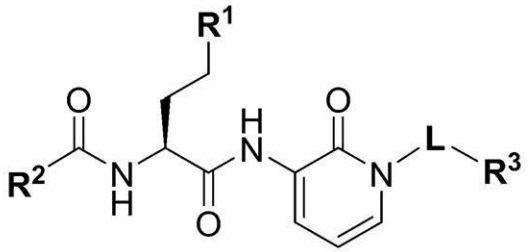
【００２６】

本明細書で開示される本発明化合物の一実施形態において、Ｌは、－ＣＨ$_2$ＣＯ－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＯ－ＮＣＨ$_3$－、－ＣＨ$_2$ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－を表す。

【００２７】

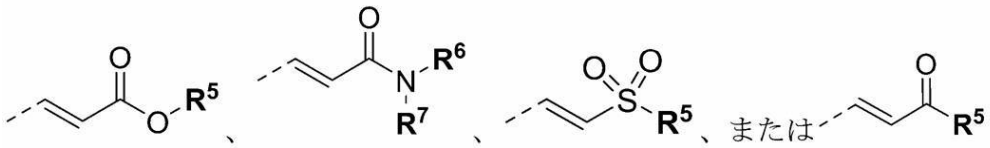
好ましいのは、式（Ｉ）の化合物であって、

【化２１】

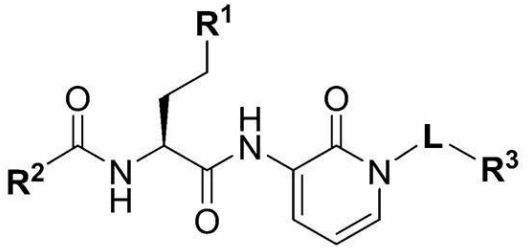


（Ｉ）

式中、Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、
【化２２】



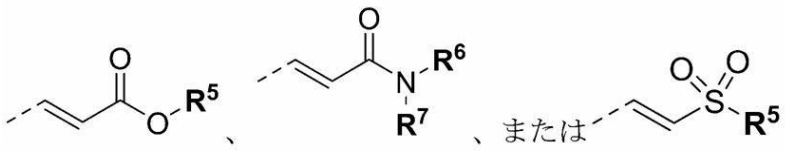
を表し、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}～Ｒ^{7}、及びＲ^{Ｎ１}は、上に定義される意味を有するものである。
【００２８】
好ましいのは、式（Ｉ）の化合物であって、
【化２３】



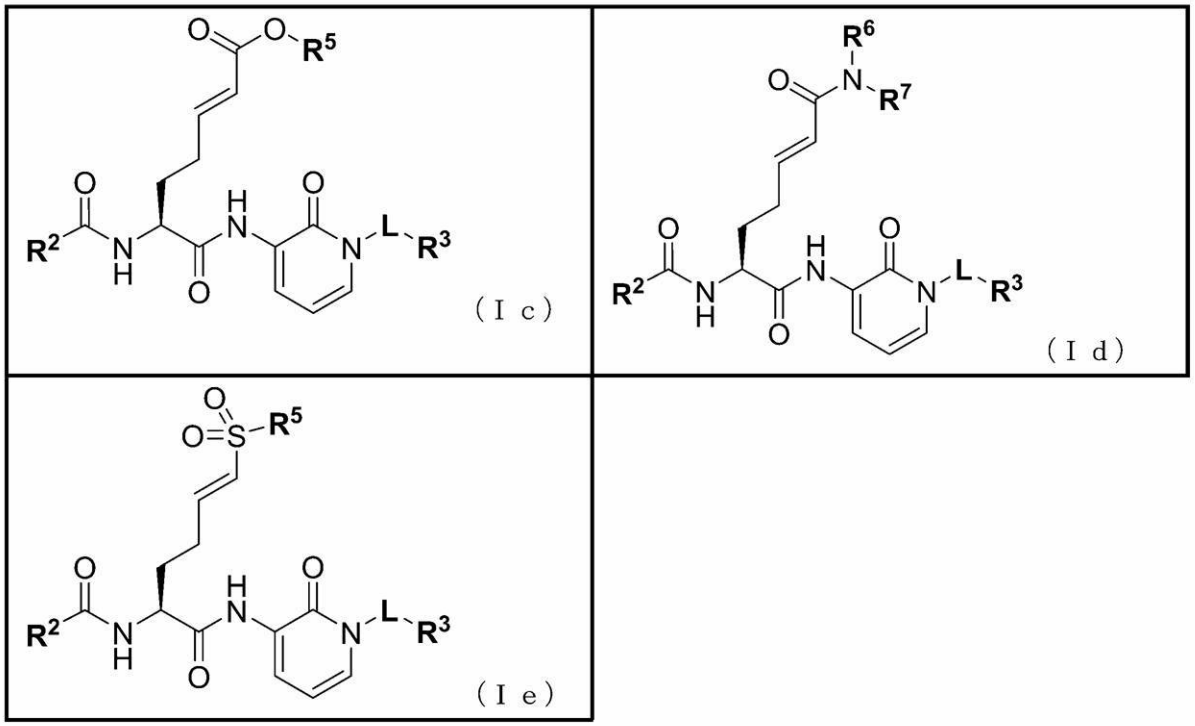
（Ｉ）

式中、Ｌは、－Ｌ^{1}－または－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、好ましくは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、
Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、

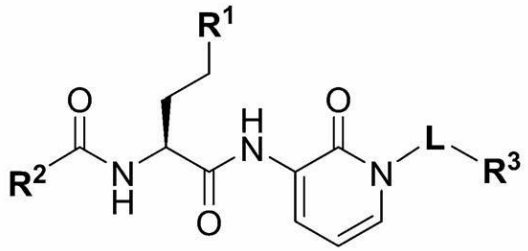
【化２４】



を表し、
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ５～Ｒ７、及びＲＮ１は、上に定義される意味を有するものである。
【００２９】
更により好ましいのは、式（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、及び（Ｉｅ）のいずれか１つの化合物である：
【化２５】



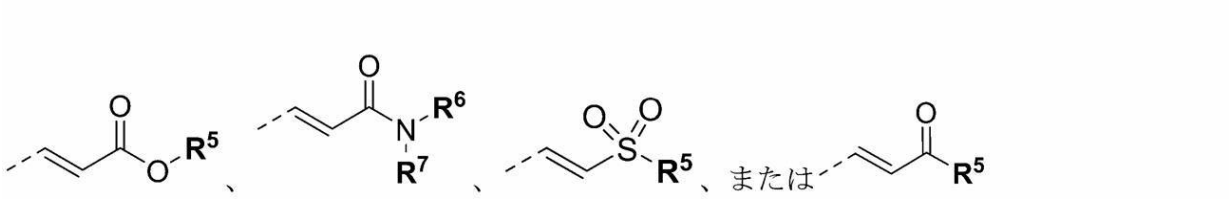
（式中、Ｌ、Ｒ２、Ｒ３、及びＲ５～Ｒ７は、上に定義される意味を有する）。
【００３０】
また、好ましいのは、式（Ｉ）の化合物であって、
【化２６】



（Ｉ）

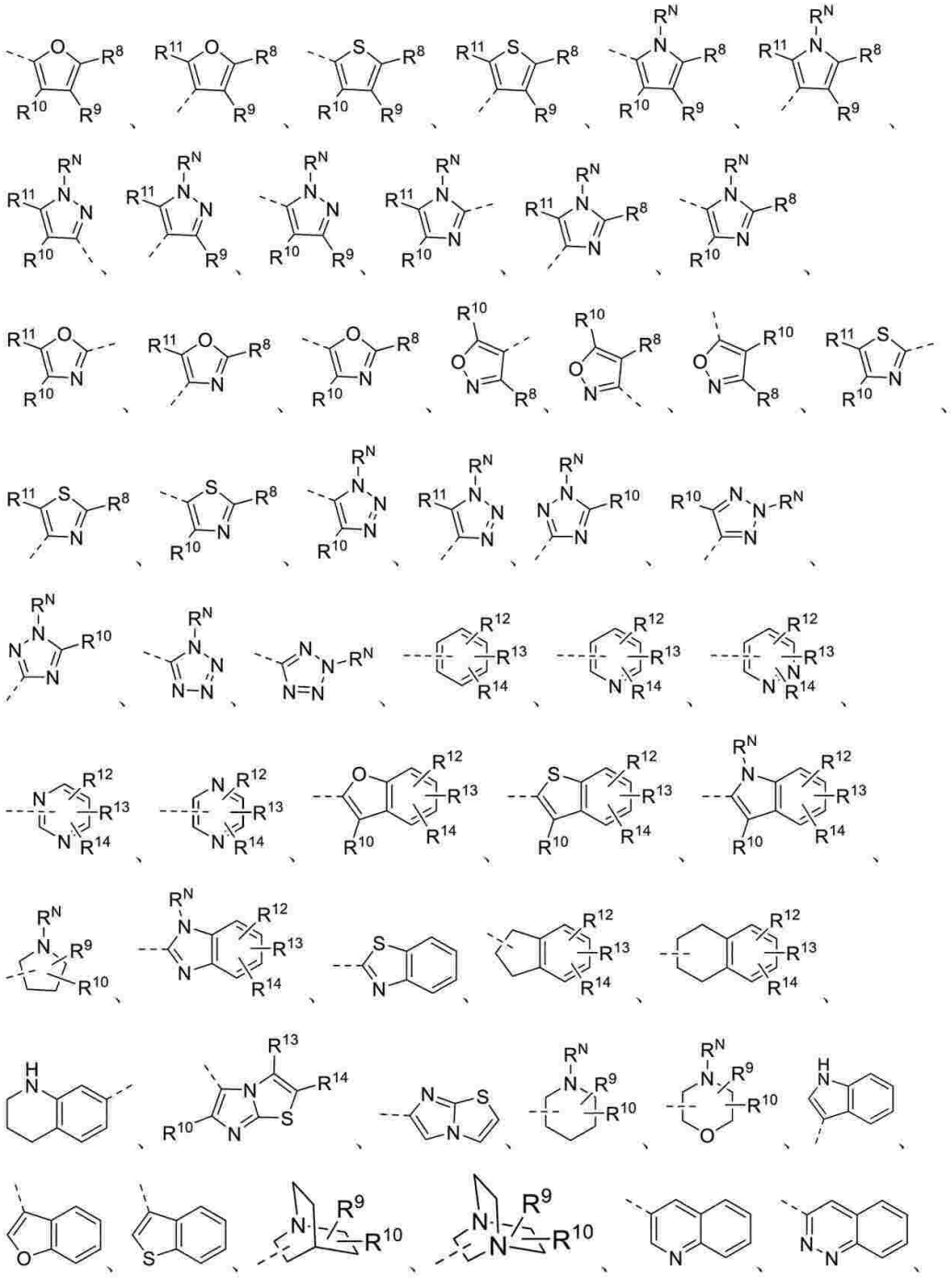
式中、Ｌは、－Ｌ１－または－Ｌ１－Ｌ２－を表し、好ましくは、－Ｌ１－Ｌ２－を表し、

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{Ｎ１}－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$－、－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{Ｎ１}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}は、
【化２７】

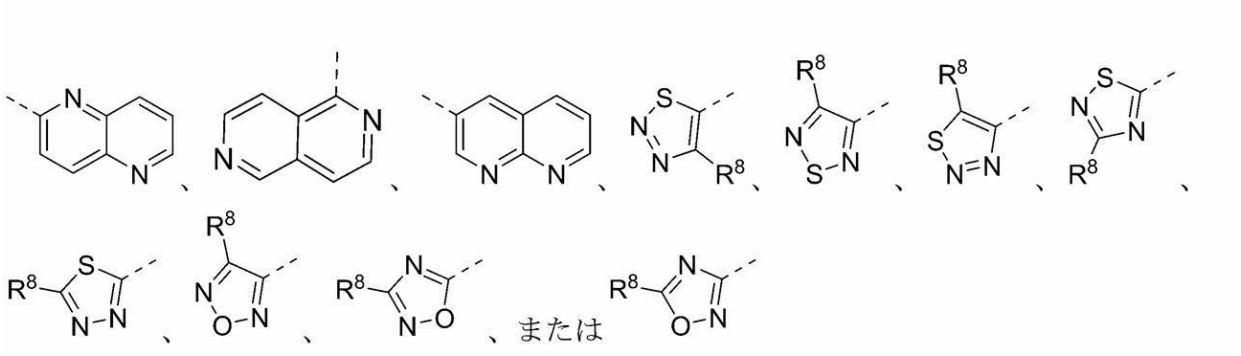


を表し、
Ｒ^{2}は、

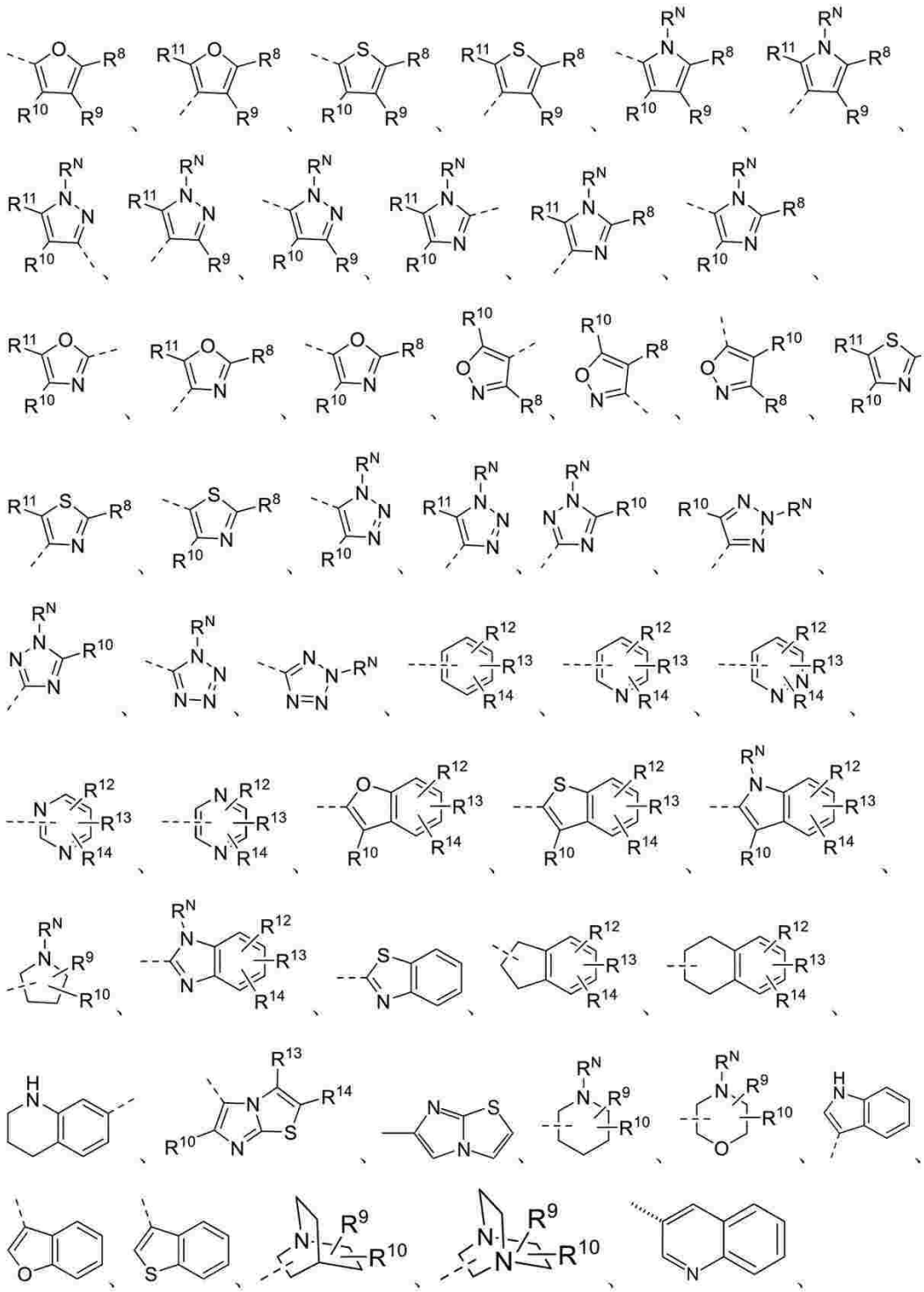
【化２８－１】



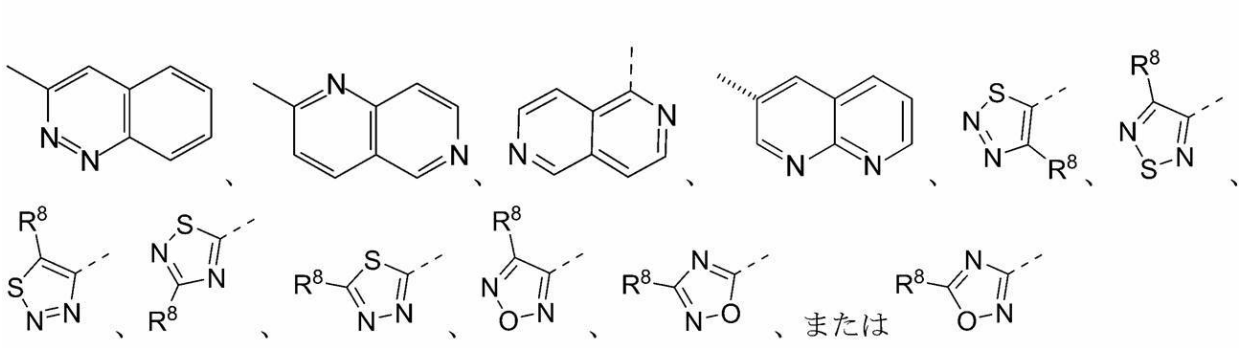
【化２８－２】


、
、
、

【化３０－１】



【化３０－２】



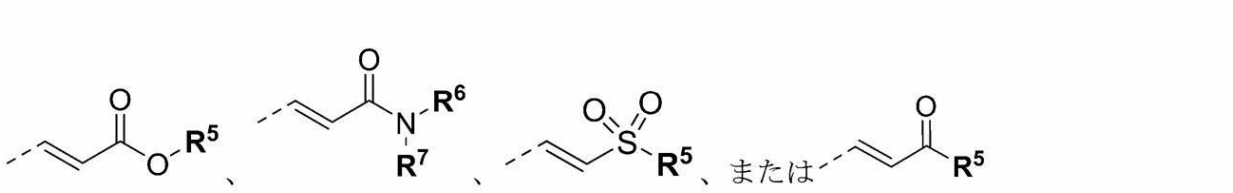
を表し、ここで、非置換の二環式残基は、１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}及びＲ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、Ｒ^{5}～Ｒ^{14}、Ｒ^{N}及びＲ^{N1}は、上に定義される意味を有する）。

【００３２】

より好ましいのは、式（Ｉ）の化合物であって、

Ｒ^{1}は、

【化３１】



を表し、

Ｌは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{N1}－、－ＮＲ^{N1}ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{N1}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、

Ｒ^{3}は、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、４－ホモイソツイステル、アダマンチル、またはジアマンチルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／または

Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、及びＲ^{e}のうちの１つ以上によって任意選択により置換され、

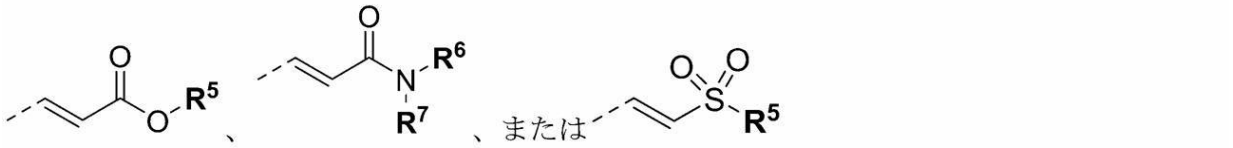
Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、Ｒ^{e}及びＲ^{N1}は、上に定義されるものと同じ意味を有するものである。

【００３３】

より好ましいのは、式（Ｉ）の化合物であって、

Ｒ^{1}は、

【化３２】



を表し、

Ｌは、－Ｌ^{1}－または－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、好ましくは、－Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－を表し、

Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、または－ＣＨ$_{2}$ＣＯ－を表し、

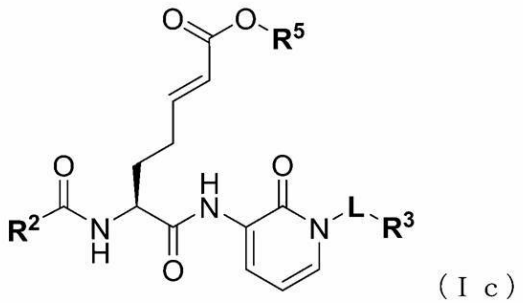
Ｌ^{2}は、結合、－ＮＲ^{N1}－、－ＮＲ^{N1}ＣＨ$_{2}$－、または－ＮＲ^{N1}ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－を

表し、
R^3は、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、またはジアマンチルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／またはR^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eのうちの１つ以上によって任意選択により置換され、
R^5、R^6、R^7、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e及びR^{N1}は、上に定義されるものと同じ意味を有するものである。

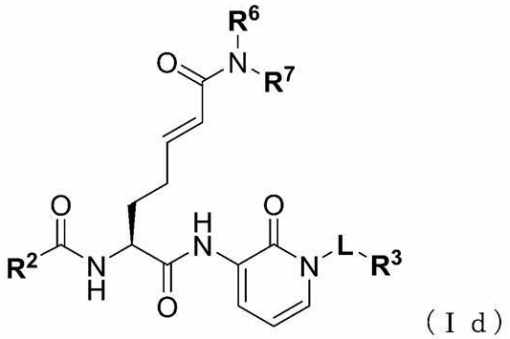
【００３４】

また、式（Ｉｃ）～（Ｉｅ）のいずれか１つの化合物も好ましい：

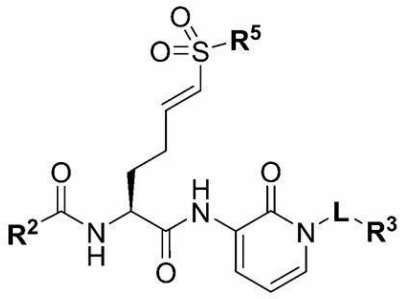
【化３３】



（Ｉｃ）



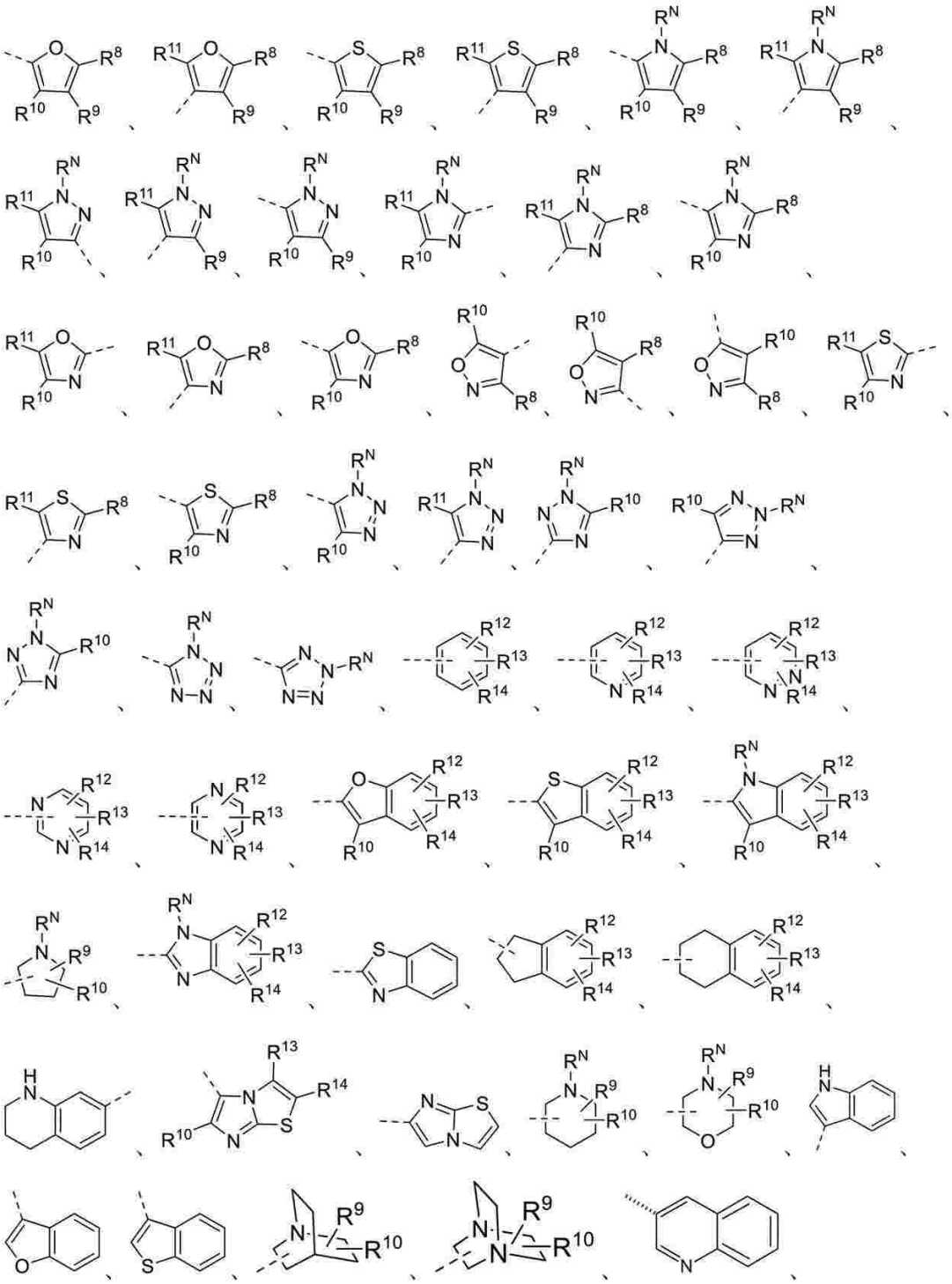
（Ｉｄ）



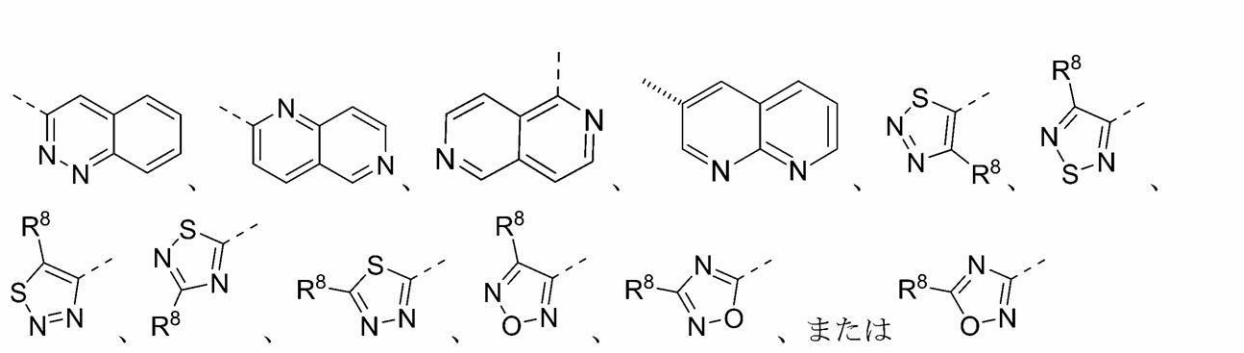
（Ｉｅ）

（式中、Ｌは、－L^1－または－L^1－L^2－を表し、好ましくは、－L^1－L^2－を表し、
L^1は、－CH_2－、または－CH_2CO－を表し、
L^2は、結合、－NR^{N1}－、－$NR^{N1}CH_2$－、または－$NR^{N1}CH(CH_3)$－を表し、
R^2は、

【化３４－１】



【化３４－２】

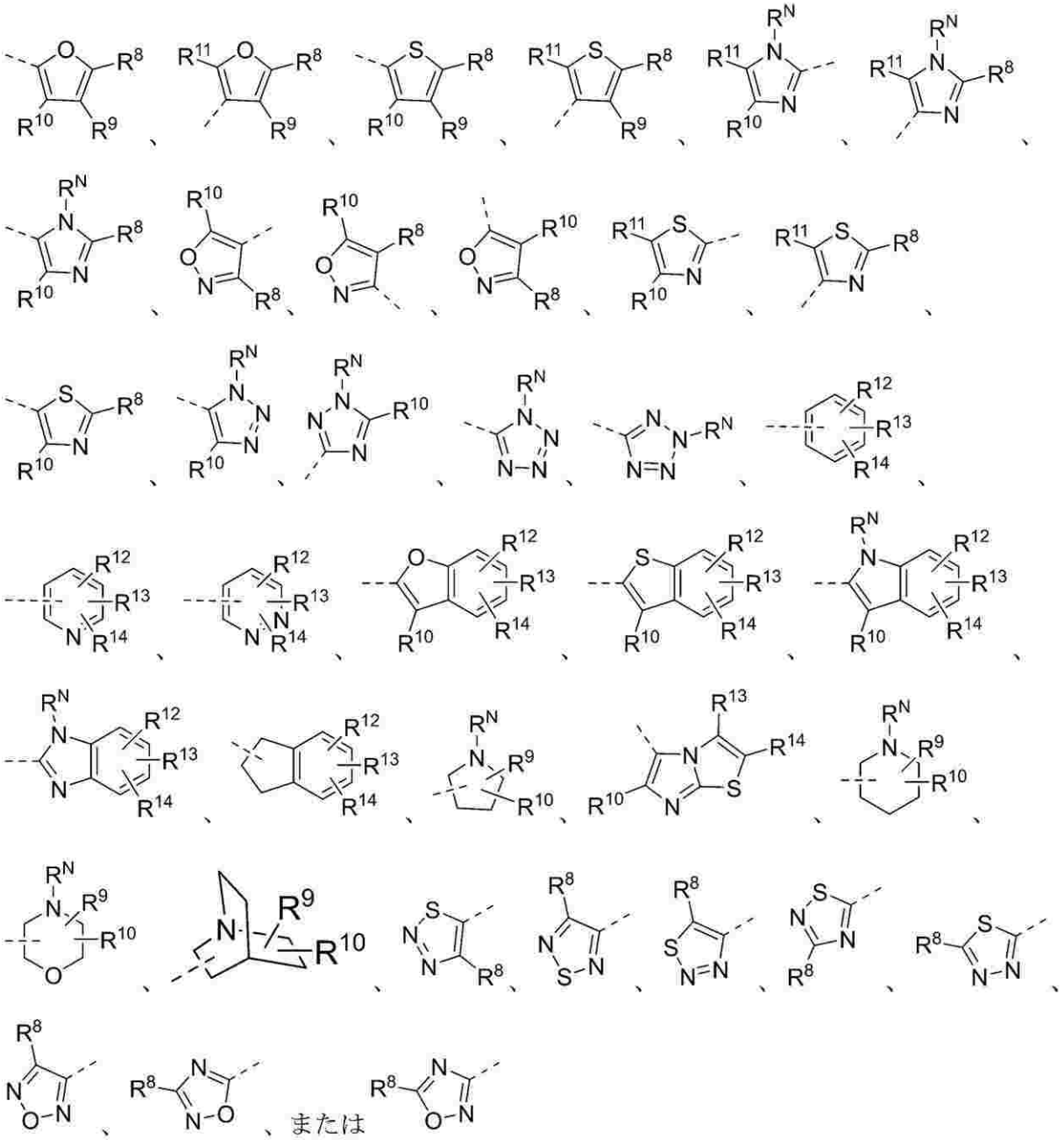


を表し、ここで、非置換の二環式残基は、１～５個の置換基Ｒ^{9}～Ｒ^{14}、Ｒ^{N}で置換され得、好ましくは、１～３個の置換基Ｒ^{11}～Ｒ^{13}で置換され得、Ｒ^{5}～Ｒ^{14}、Ｒ^{N}及びＲ^{N1}は、上に定義される意味を有する）。

【００３５】

好ましくは、Ｒ^{2}は、

【化３５】



を表し、
R^3は、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、４－ホモイソツイスチル、アダマンチル、またはジアマンチルを表し、前述の残基は、１つ以上のＣ＝Ｃ二重結合（複数可）を任意選択により含有し、及び／またはR^a、R^b、R^c、R^d、及びR^eのうちの１つ以上によって任意選択により置換され、
R^5～R^{14}、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^N及びR^{N1}は、上に定義されるものと同じ意味を有する。

【００３６】

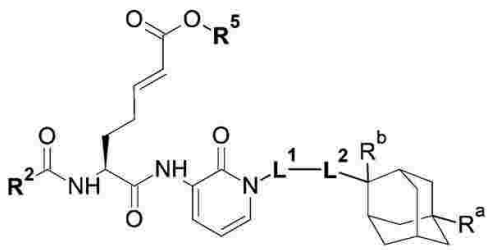
本明細書で開示される全ての一般式において、Ｌは、最も好ましくは、－L^1－L^2－を表し、ここで、L^1は、好ましくは、－CH_2CO－または－CH_2CH_2CO－を表し、より好ましくは、－CH_2CO－を表し、L^2は、－NR^{N1}－、－$NR^{N1}CH_2$－、または－$NR^{N1}CH(CH_3)$－を表し、より好ましくは、－ＮＨ－、－Ｎ（ＣＨ

３）－、－ＮＨ－ＣＨ２－、または－ＮＨ－ＣＨ（ＣＨ３）－を表し、更により好ましくは、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＣＨ２－、または－ＮＨ－ＣＨ（ＣＨ３）－を表し、最も好ましくは、－ＮＨ－を表す。

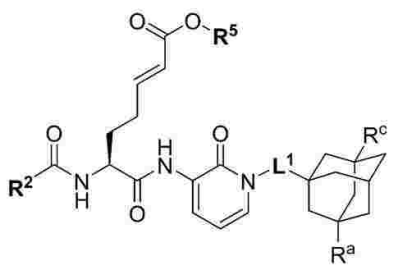
【００３７】

より好ましいのは、式（ＶＩ－ａ）～（ＶＩ－ｌ）、（ＶＩＩ－ａ）～（ＶＩＩ－ｌ）、（ＶＩＩＩ－ａ）～（ＶＩＩＩ－ｌ）、（ＩＸ－ａ）～（ＩＸ－ｄ）、（Ｘ－ａ）～（Ｘ－ｄ）、及び（ＸＩ－ａ）～（ＸＩ－ｄ）のいずれか１つの化合物である：

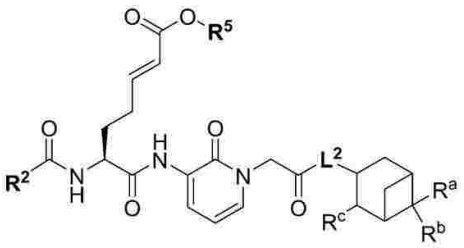
【化３６－１】



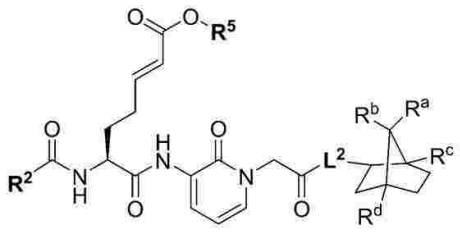
（ＶＩ－ａ）



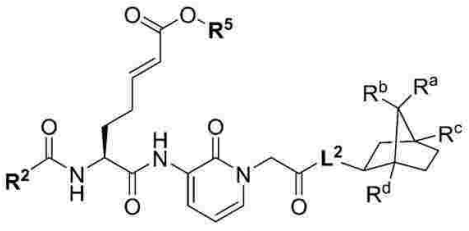
（ＶＩ－ｂ）



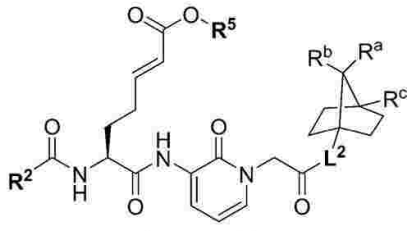
（ＶＩ－ｃ）



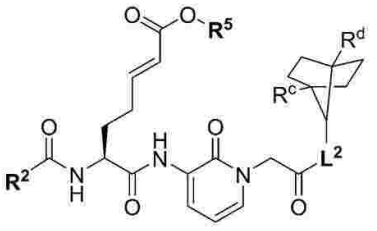
（ＶＩ－ｄ）



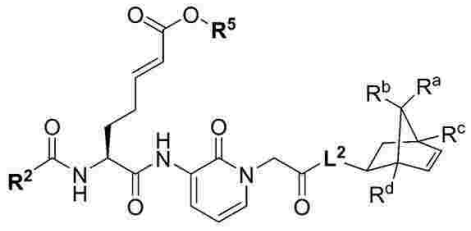
（ＶＩ－ｅ）



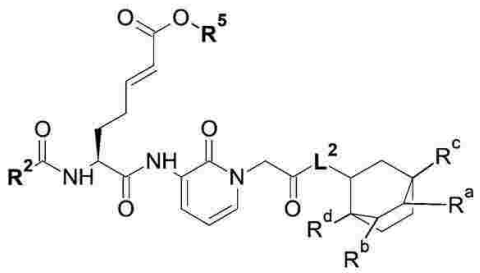
（ＶＩ－ｆ）



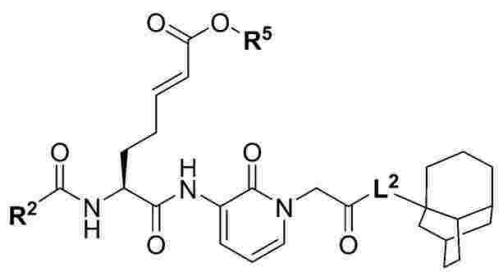
（ＶＩ－ｇ）



（ＶＩ－ｈ）

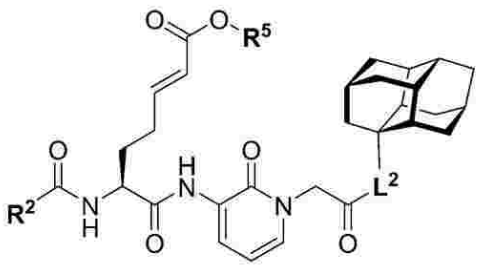


（ＶＩ－ｉ）

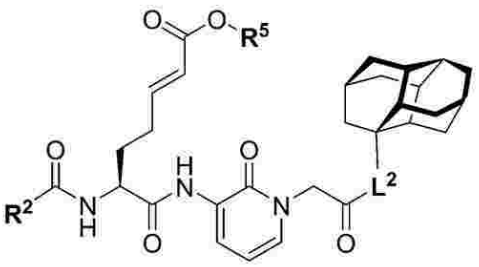


（ＶＩ－ｊ）

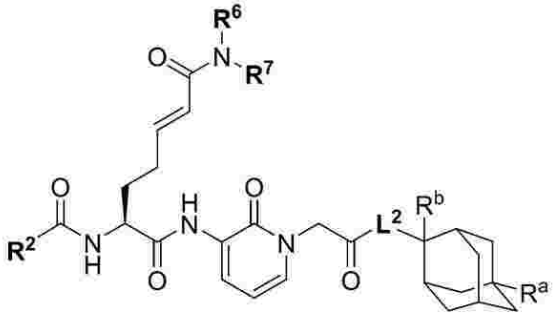
【化３６－２】



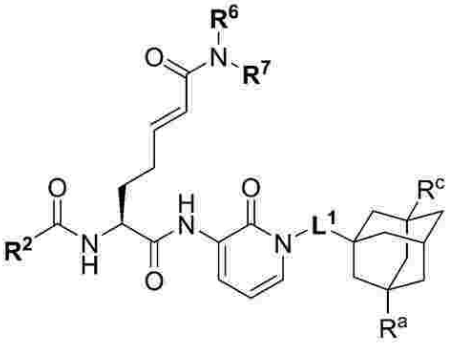
（ＶＩ－ｋ）



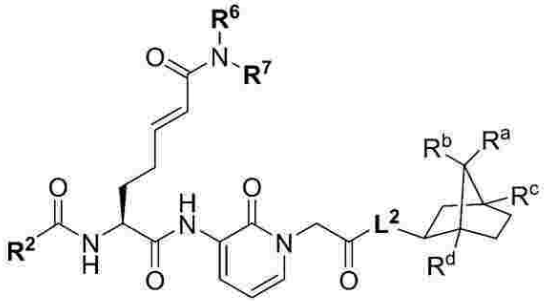
（ＶＩ－ｌ）



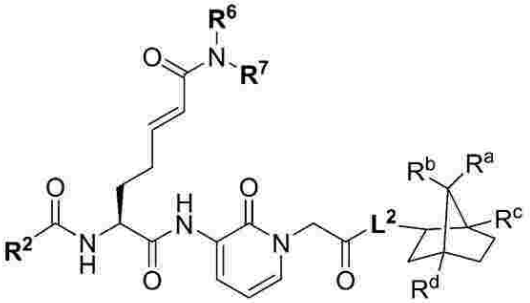
（ＶＩＩ－ａ）



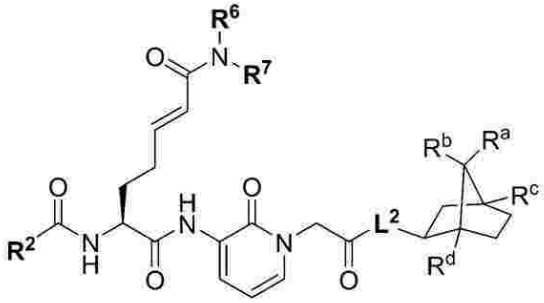
（ＶＩＩ－ｂ）



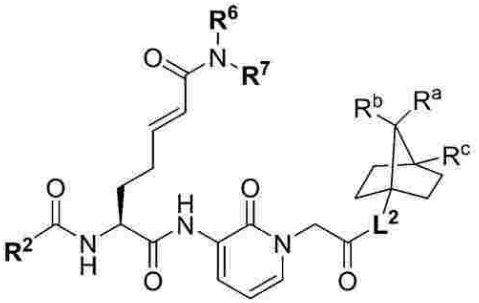
（ＶＩＩ－ｃ）



（ＶＩＩ－ｄ）

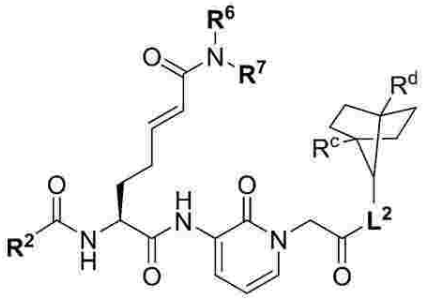


（ＶＩＩ－ｅ）

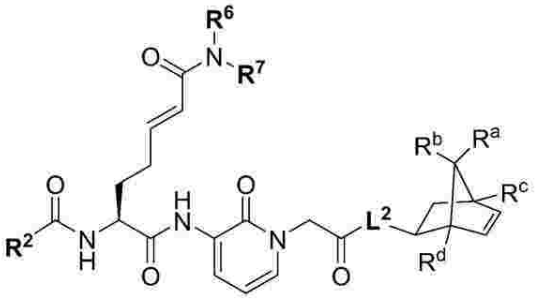


（ＶＩＩ－ｆ）

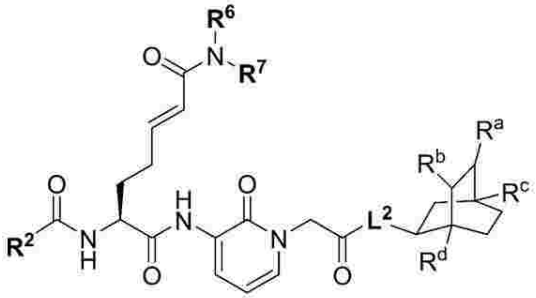
【化３６－３】



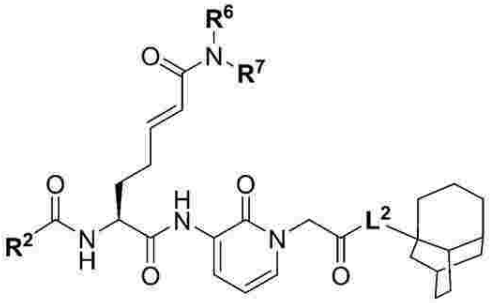
（ＶＩＩ－ｇ）



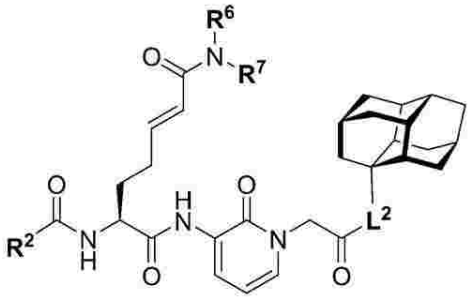
（ＶＩＩ－ｈ）



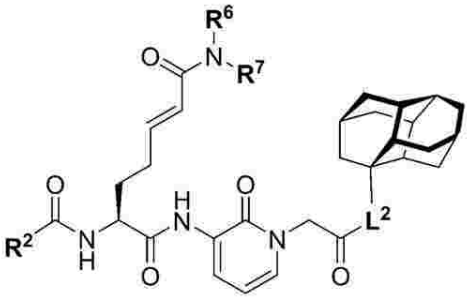
（ＶＩＩ－ｉ）



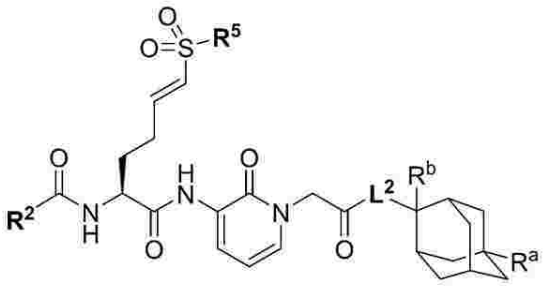
（ＶＩＩ－ｊ）



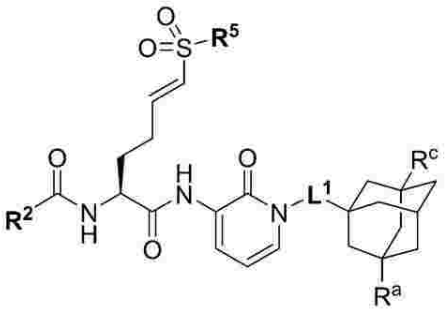
（ＶＩＩ－ｋ）



（ＶＩＩ－ｌ）

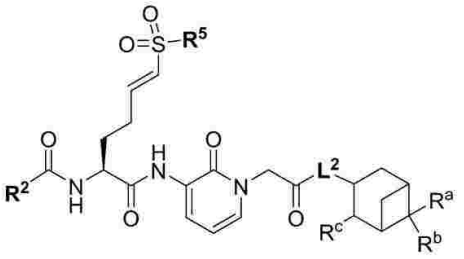


（ＶＩＩＩ－ａ）

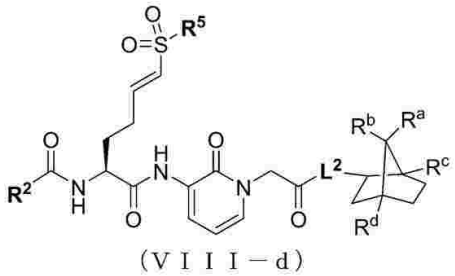


（ＶＩＩＩ－ｂ）

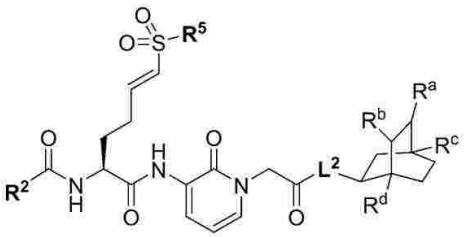
【化３６－４】



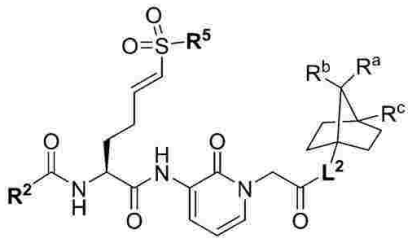
（ＶＩＩＩ－ｃ）



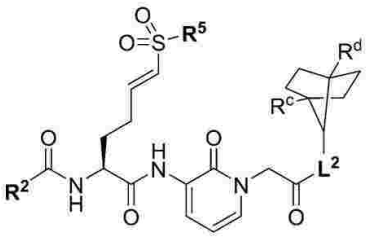
（ＶＩＩＩ－ｄ）



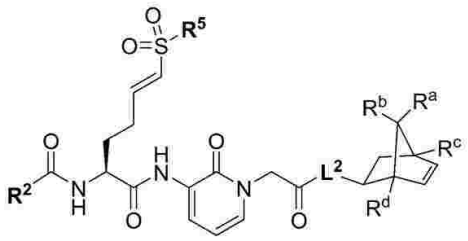
（ＶＩＩＩ－ｅ）



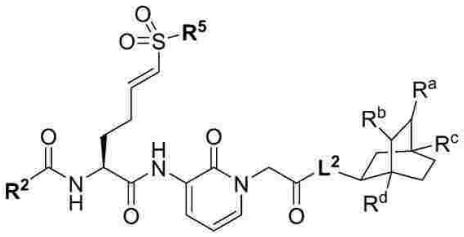
（ＶＩＩＩ－ｆ）



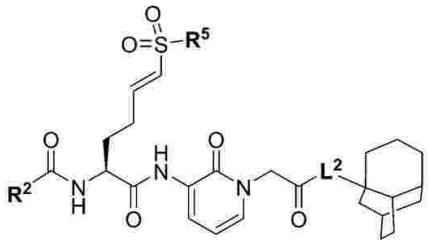
（ＶＩＩＩ－ｇ）



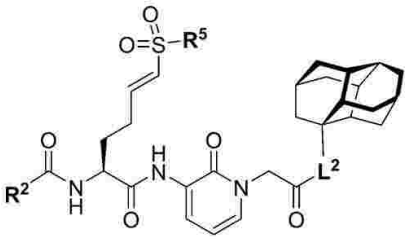
（ＶＩＩＩ－ｈ）



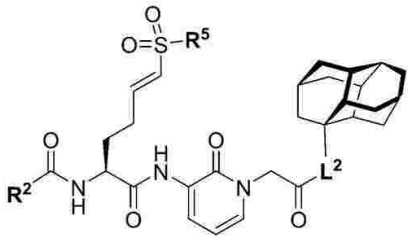
（ＶＩＩＩ－ｉ）



（ＶＩＩＩ－ｊ）

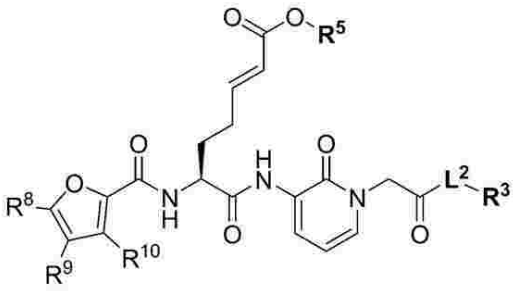


（ＶＩＩＩ－ｋ）

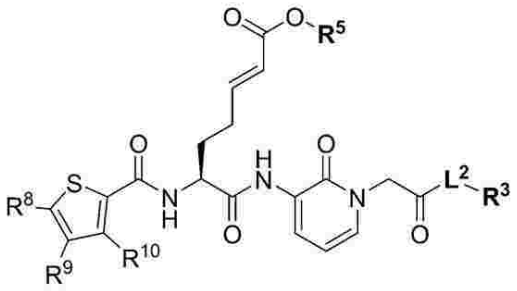


（ＶＩＩＩ－ｌ）

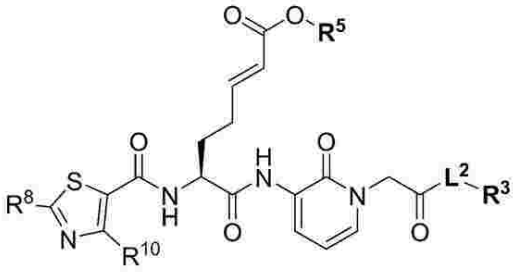
【化３６－５】



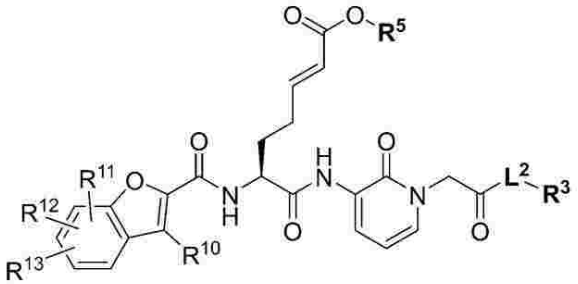
（ＩＸ－ａ）



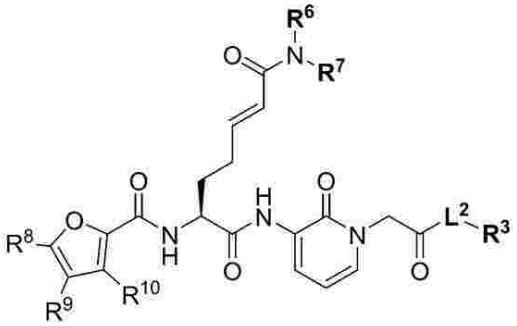
（ＩＸ－ｂ）



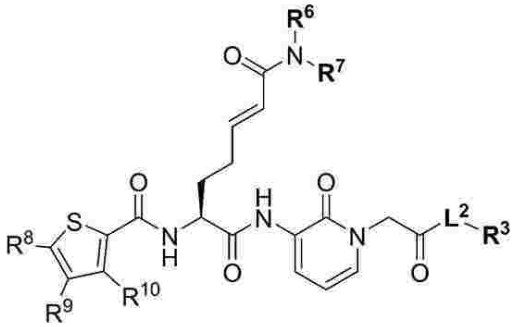
（ＩＸ－ｃ）



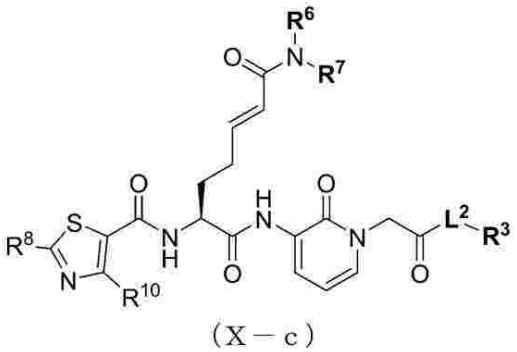
（ＩＸ－ｄ）



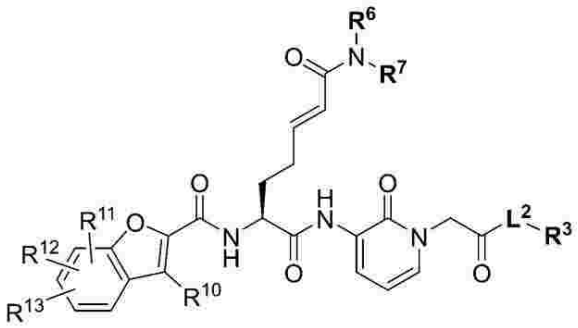
（Ｘ－ａ）



（Ｘ－ｂ）

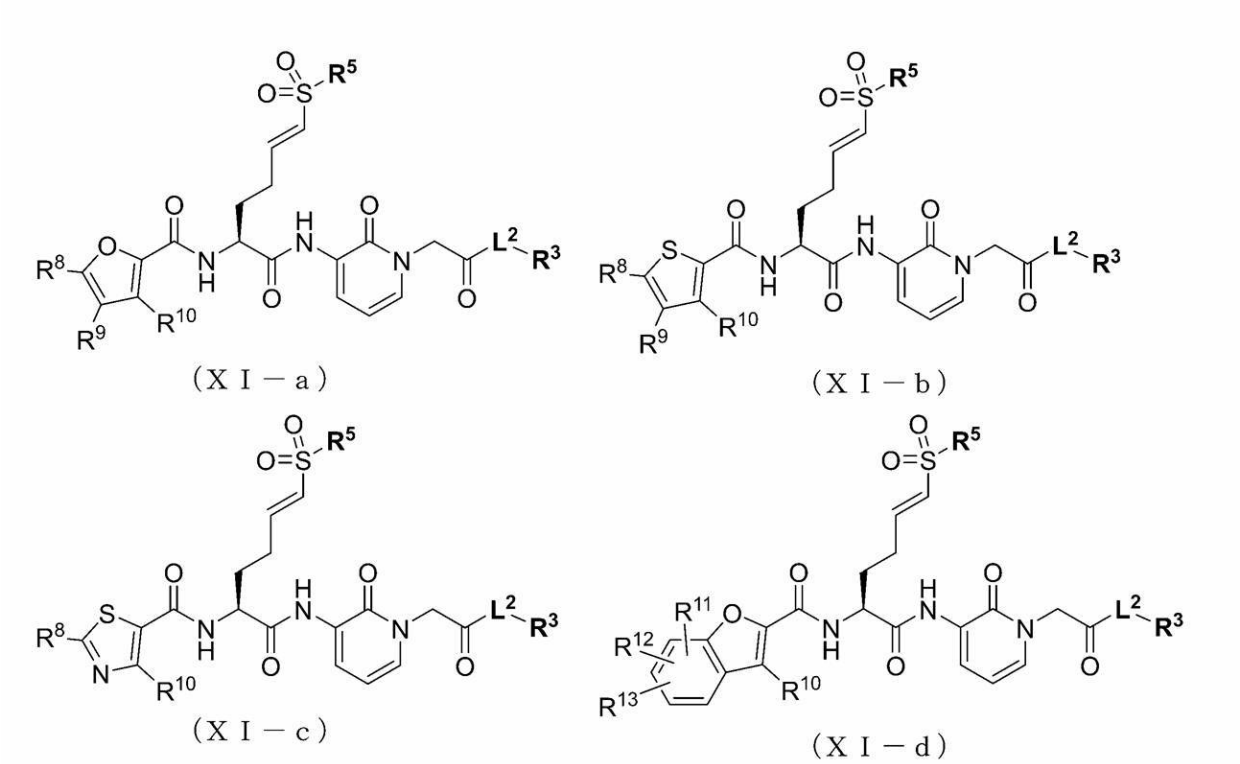


（Ｘ－ｃ）



（Ｘ－ｄ）

【化３６－６】

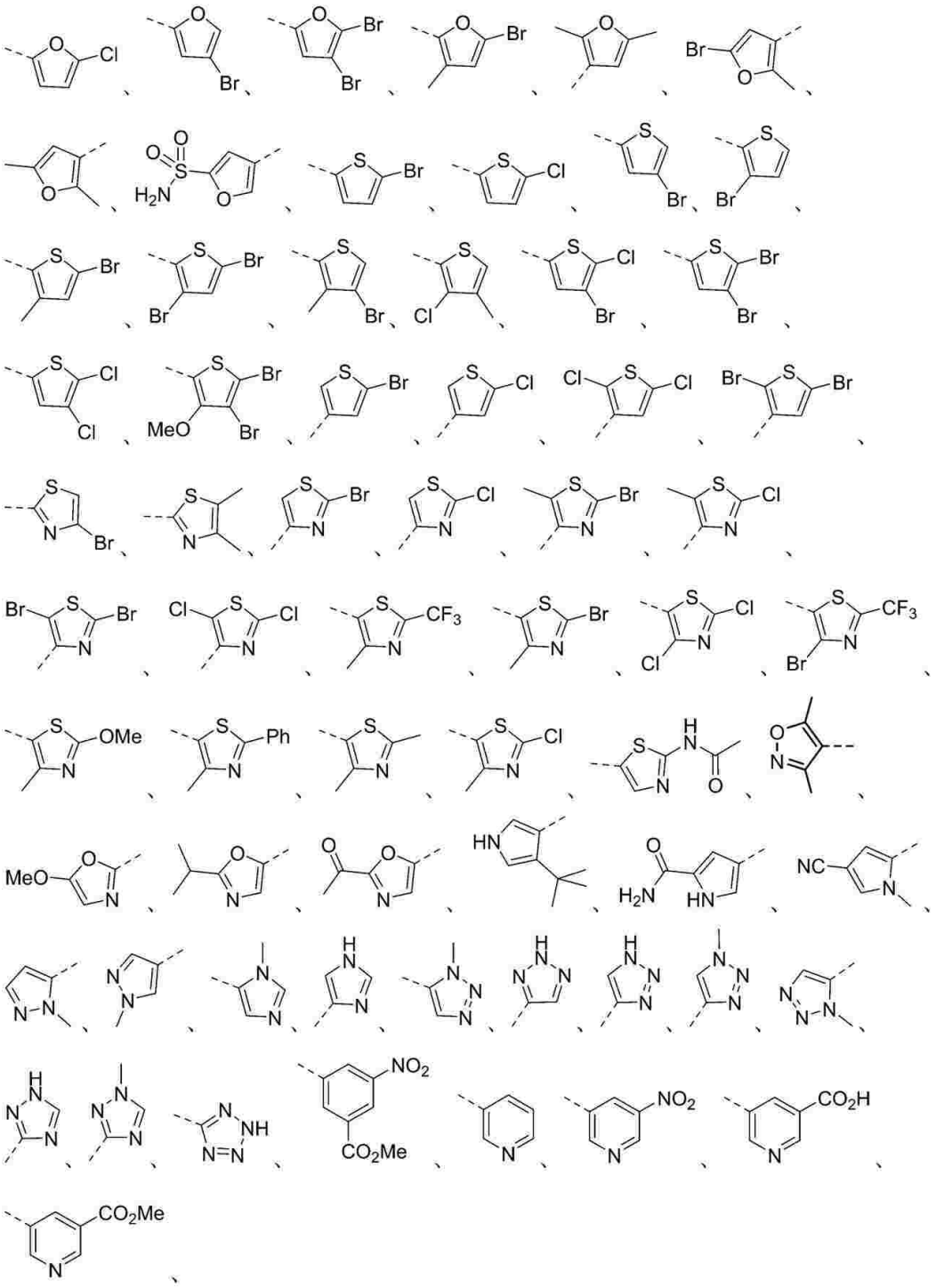


（Ｒ２、Ｒ３、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｃ、Ｒｄ及びＬ２は、上に定義されるものと同じ意味を有する）。

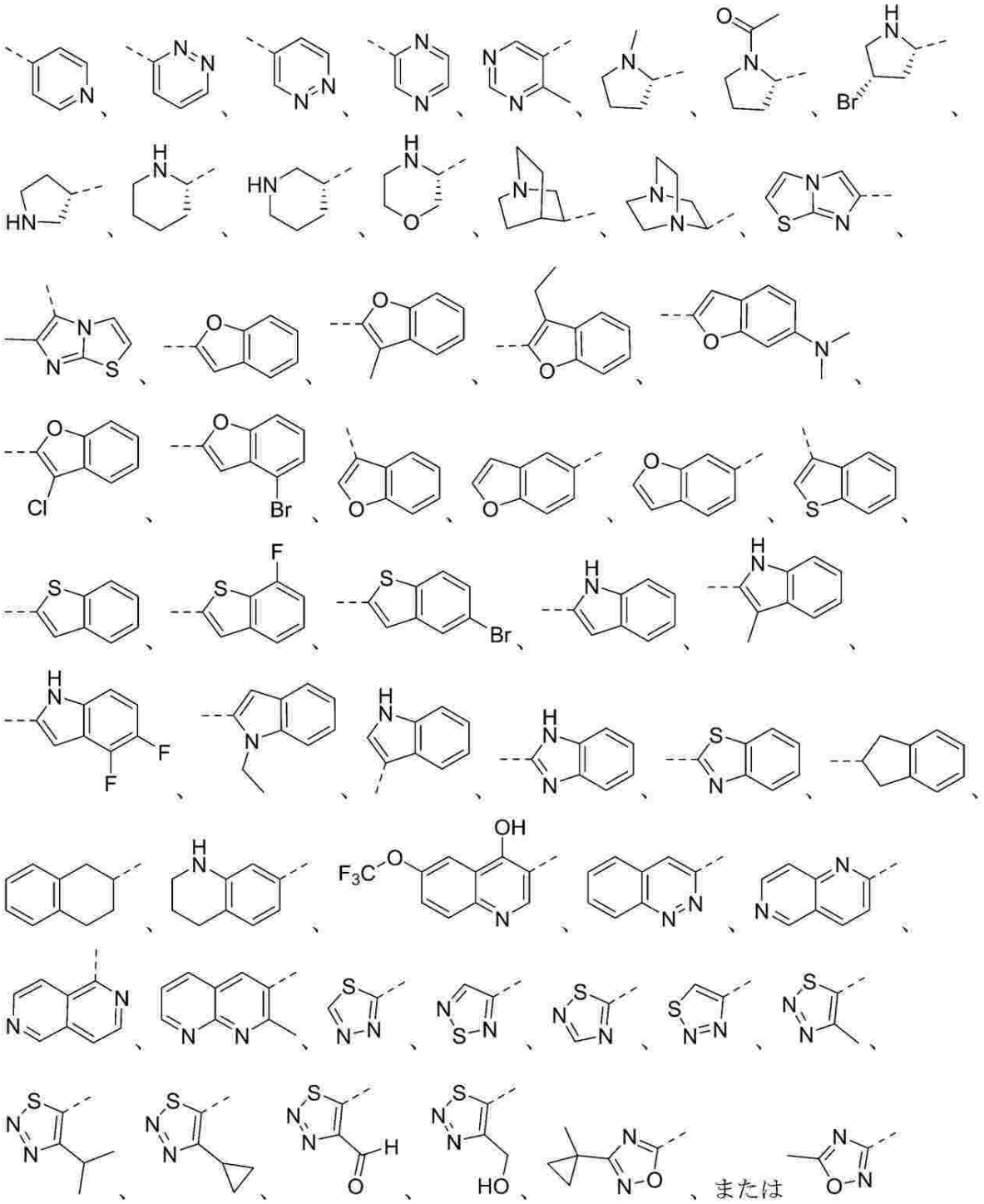
【００３８】

好ましいのは、式（Ｉ）、（Ｉｃ）～（Ｉｅ）、（ＶＩ－ａ）～（ＶＩ－ｌ）、（ＶＩＩ－ａ）～（ＶＩＩ－ｌ）、（ＶＩＩＩ－ａ）～（ＶＩＩＩ－ｌ）のいずれか１つの化合物であって、Ｒ２は、

【化３７－１】

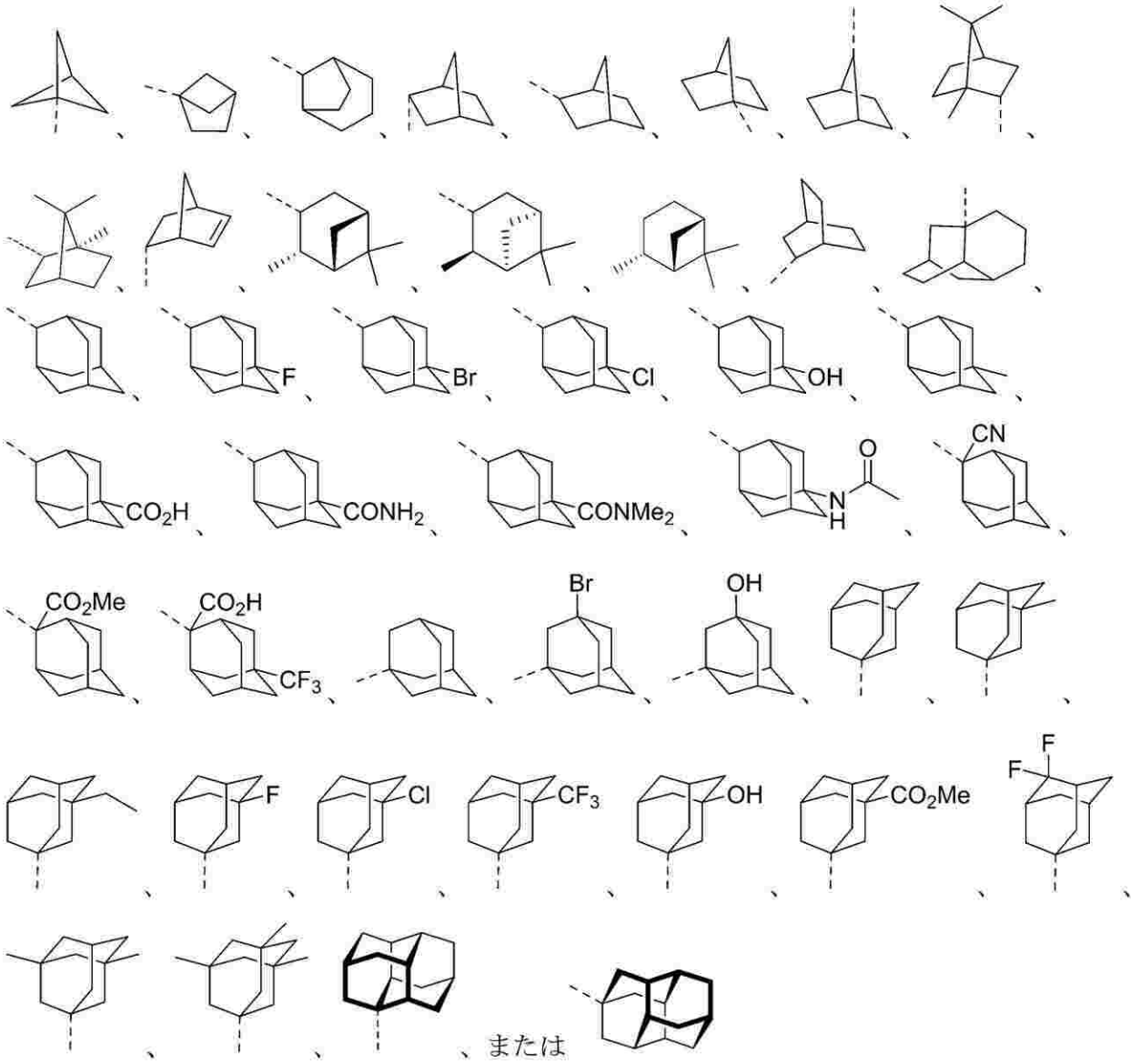


【化３７－２】



を表し、
R^5は、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－ＣＨ$_2$－シクロ－Ｃ$_4$Ｈ$_7$；－ＣＨ$_2$Ｐｈ、または－Ｐｈを表し、
R^6及びR^7は、互いに独立して、－Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－シクロ－Ｃ$_3$Ｈ$_5$、－シクロ－Ｃ$_5$Ｈ$_9$、－シクロ－Ｃ$_6$Ｈ$_{11}$、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－Ｐｈ、または－ＣＨ$_2$Ｐｈを表すものである。

【００３９】
好ましいのは、式（ＩＸ－ａ）～（ＩＸ－ｄ）、（Ｘ－ａ）～（Ｘ－ｄ）、及び（ＸＩ－ａ）～（ＸＩ－ｄ）のいずれか１つの化合物であって、
R^5は、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_4H_7、－CH_2－シクロ－C_3H_5、－CH_2－シクロ－C_4H_7；－CH_2Ｐｈ、または－Ｐｈを表し、
R^6及びR^7は、互いに独立して、－Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、－シクロ－C_3H_5、－シクロ－C_5H_9、－シクロ－C_6H_{11}、－$CH_2CH=CH_2$、－Ｐｈ、または－CH_2Ｐｈを表すものである。
【００４０】
好ましいのは、式（Ｉ）、（Ｉｃ）～（Ｉｅ）、（ＶＩ－ａ）～（ＶＩ－ｌ）、（ＶＩＩ－ａ）～（ＶＩＩ－ｌ）、（ＶＩＩＩ－ａ）～（ＶＩＩＩ－ｌ）、（ＩＸ－ａ）～（ＩＸ－ｄ）、（Ｘ－ａ）～（Ｘ－ｄ）、及び（ＸＩ－ａ）～（ＸＩ－ｄ）のいずれかの化合物であって、R^3は、
【化３８】

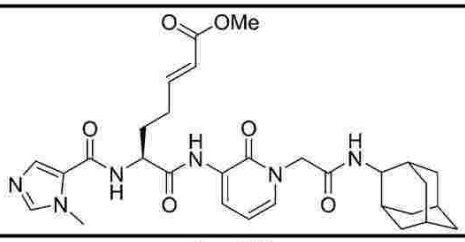
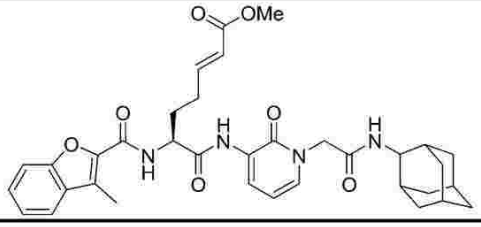
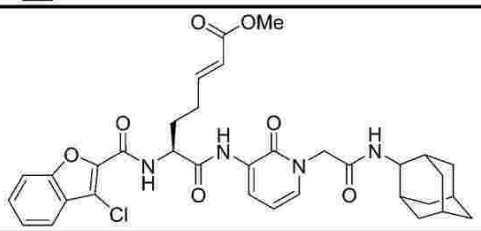
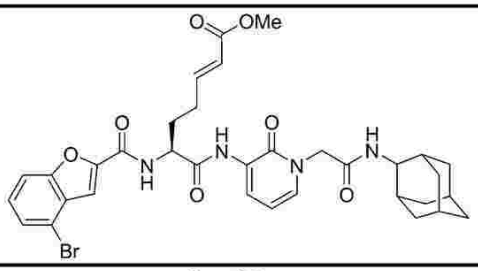
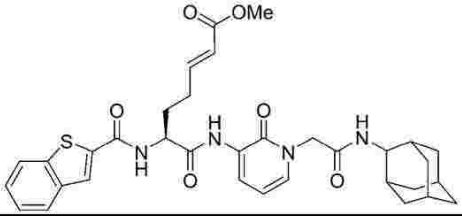
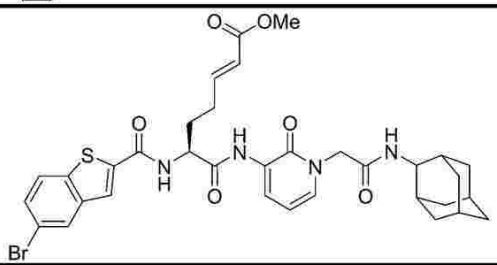


を表すものである。

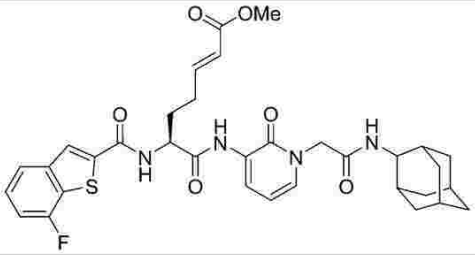
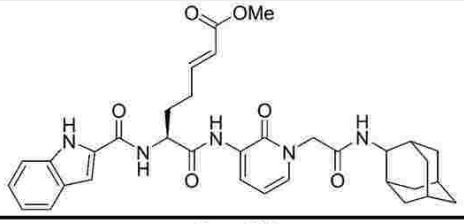
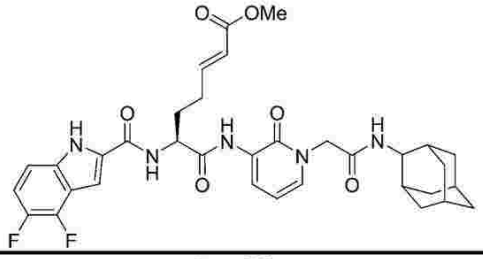
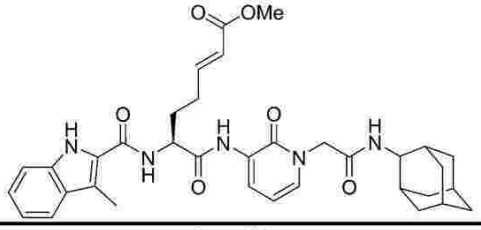
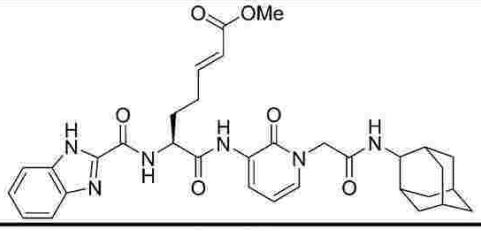
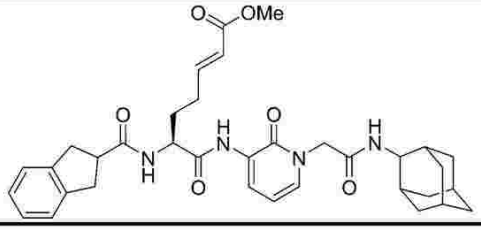
【００４１】

非常に好ましい実施形態において、本発明は、以下からなる群から選択される化合物を指す：

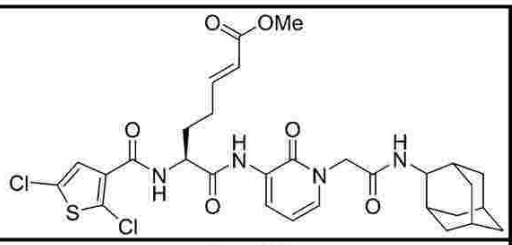
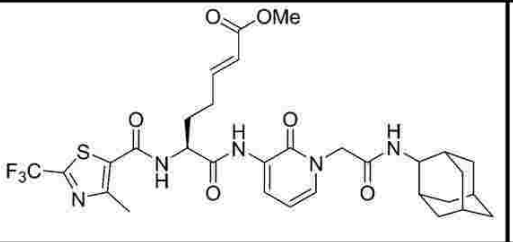
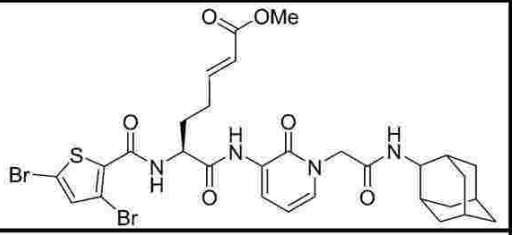
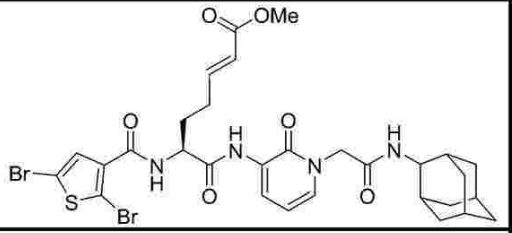
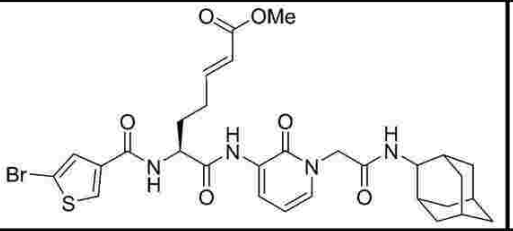
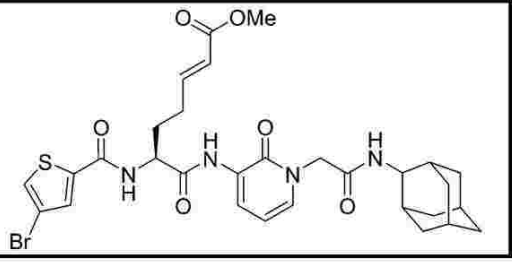
【表４－１】

III-1:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-2:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-3:		(S,E)-6-(3-クロロベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-4:		(S,E)-6-(4-ブロモベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-5:		(S,E)-6-(ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-6:		(S,E)-6-(5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

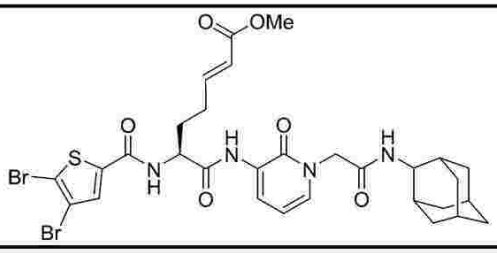
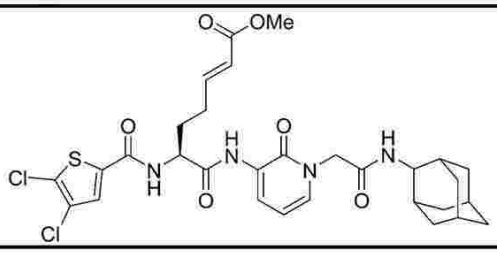
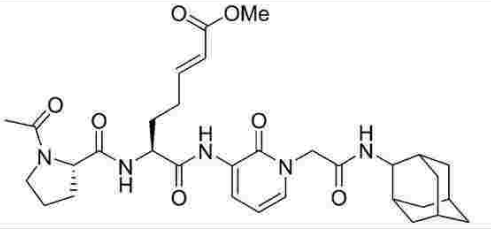
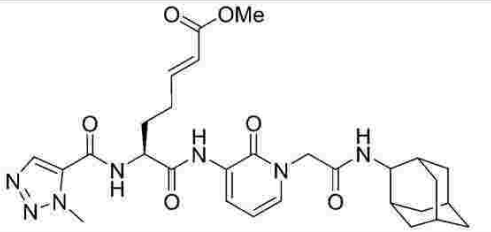
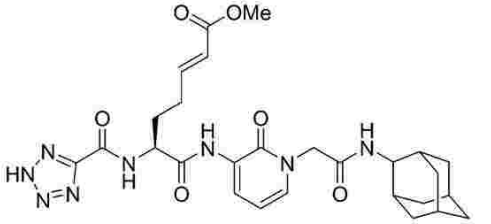
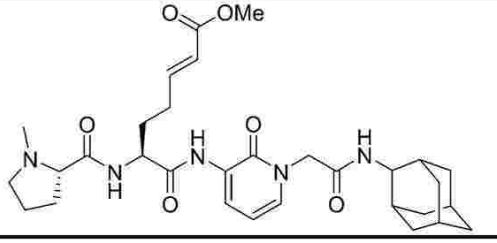
【表４－２】

III-7:		(S,E)-6-(7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-8:		(S,E)-6-(1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-9:		(S,E)-6-(4,5-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-10:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-11:		(S,E)-6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-12:		(S,E)-6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

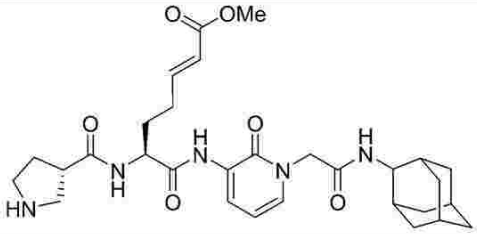
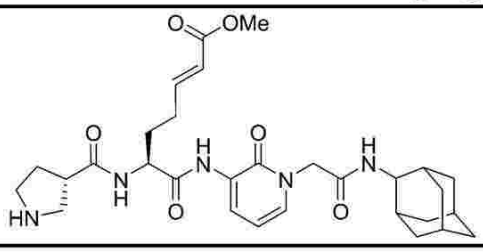
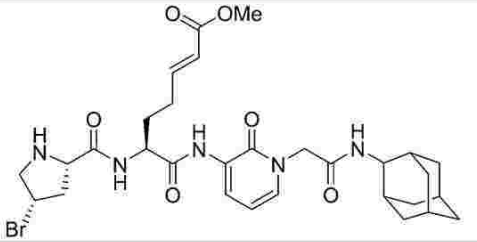
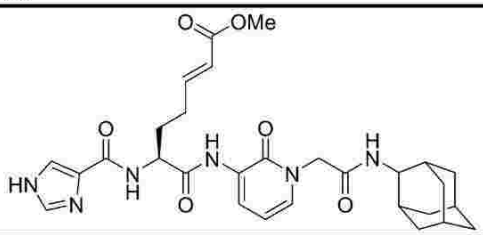
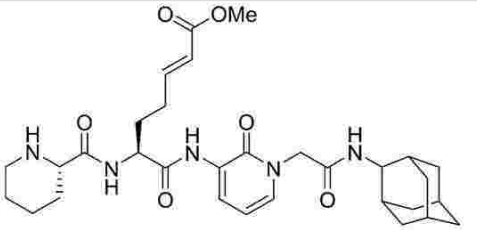
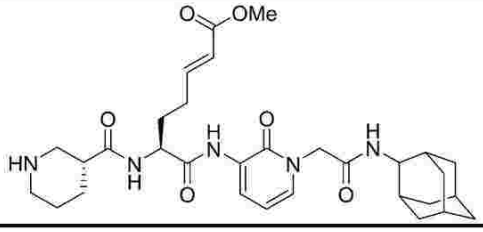
【表４－３】

III-13:		(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-14:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-15:		(S,E)-6-(3,5-ジブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-16:		(S,E)-6-(2,5-ジブロモチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-17:		(S,E)-6-(5-ブロモチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-18:		(S,E)-6-(4-ブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

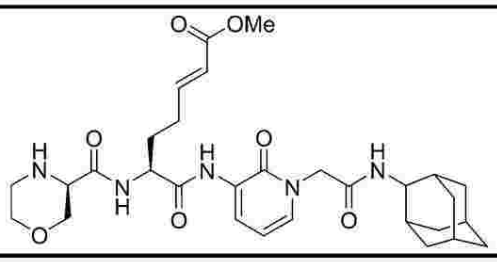
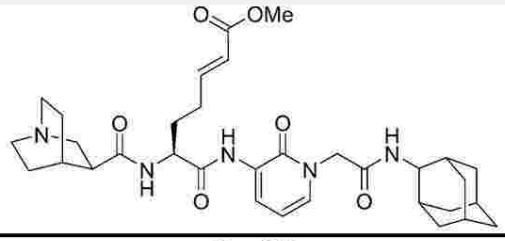
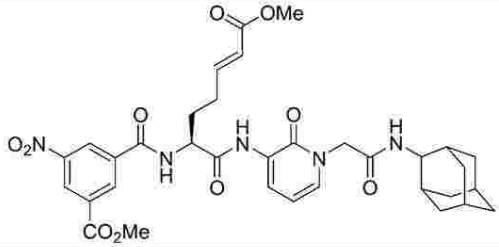
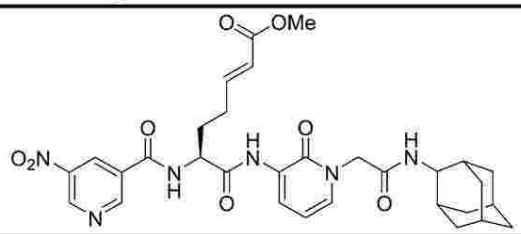
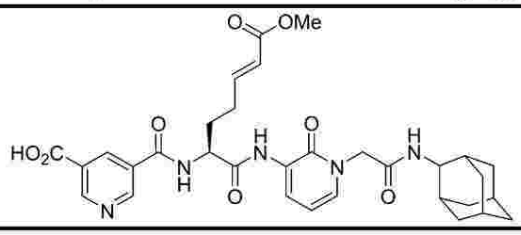
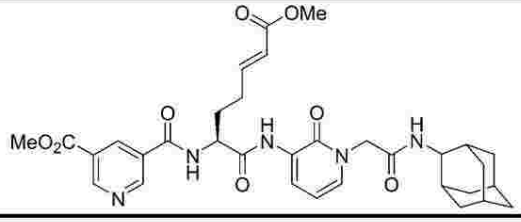
【表４－４】

III-19:		(S,E)-6-(4,5-ジブロモチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-20:		(S,E)-6-(4,5-ジクロロチオフェン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-21:		(S,E)-6-((S)-1-アセチルピロリジン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-22:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-23:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-24:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピラジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル

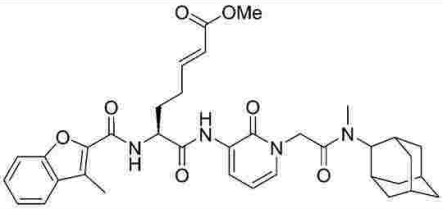
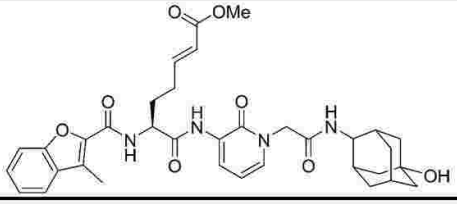
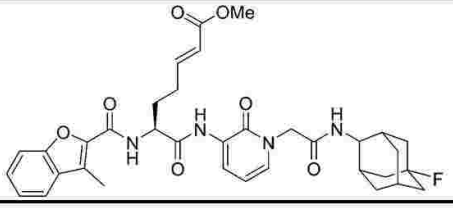
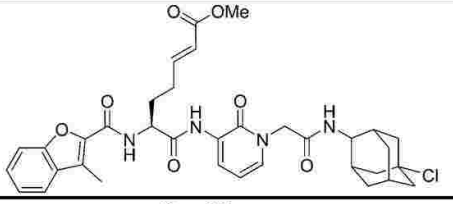
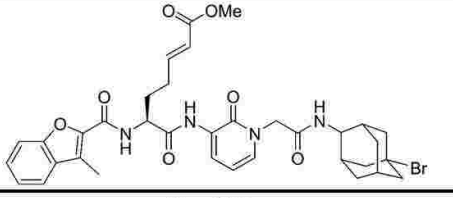
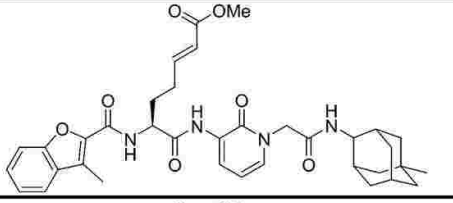
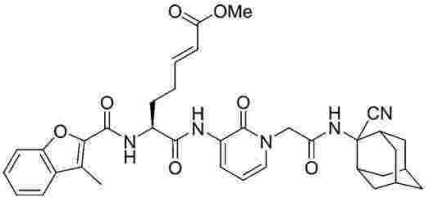
【表４－５】

III-25:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-((S)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-26:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((S)-ピロリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-27:		(S,E)-6-((2S、4S)-4-ブロモピロリジン-2-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-28:		(S,E)-6-(1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-29:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((S)-ピペリジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-30:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-((R)-ピペリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル

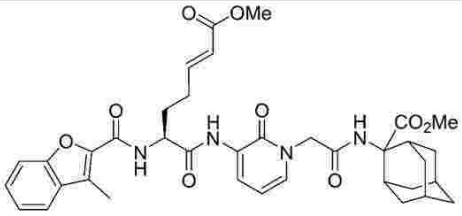
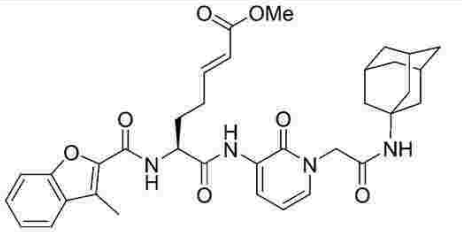
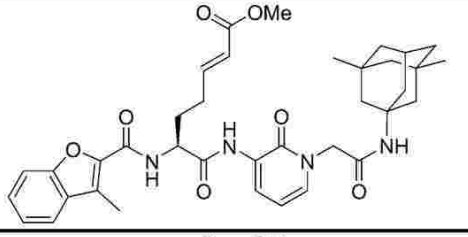
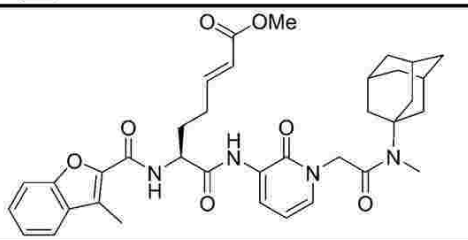
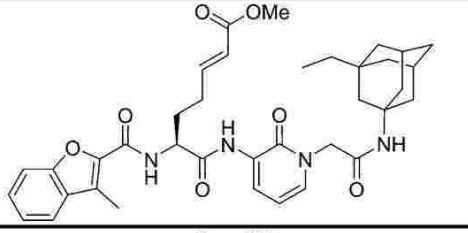
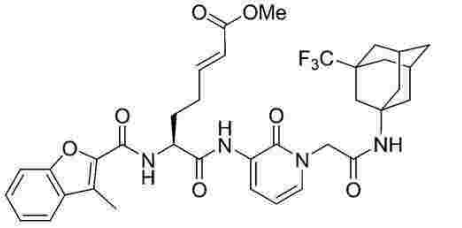
【表４－６】

III-31:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-((R)-モルホリン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-32:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(キヌクリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-33:		(S,E)-3-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)-5-ニトロ安息香酸メチル
III-34:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-ニトロニコチンアミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-35:		(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸
III-36:		(S,E)-5-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-メトキシ-1,7-ジオキソヘプタ-5-エン-2-イルカルバモイル)ニコチン酸メチル

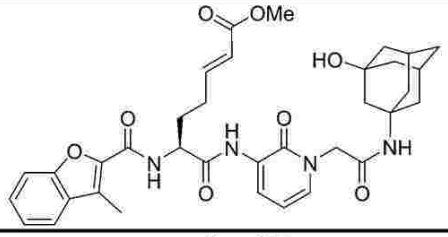
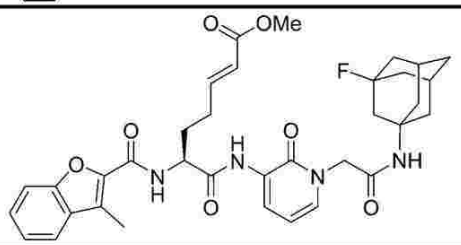
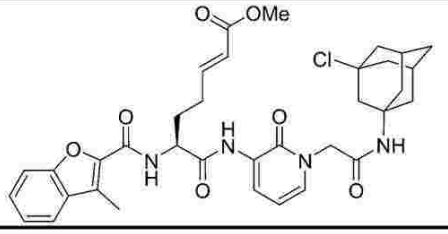
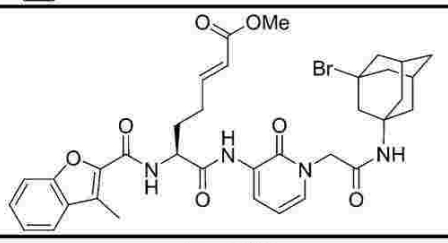
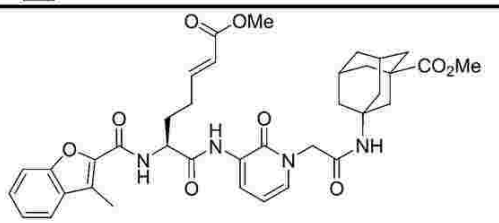
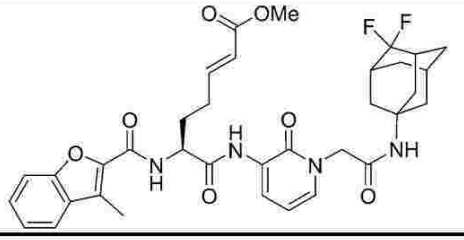
【表４－７】

III-37:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-38:		(S,E)-7-(1-(2-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-39:		(S,E)-7-(1-(2-(5-フルオロアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-40:		(S,E)-7-(1-(2-(5-クロロアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-41:		(S,E)-7-(1-(2-(5-ブロモアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-42:		(S,E)-7-(1-(2-(5-メチルアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-43:		(S,E)-7-(1-(2-(2-カルボニトリルアダマンタン-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

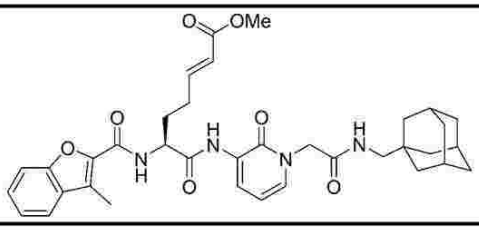
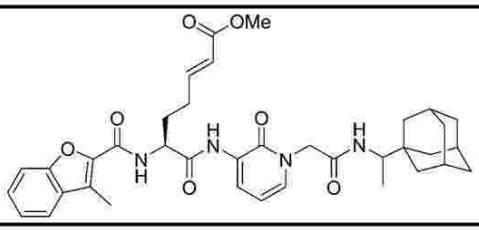
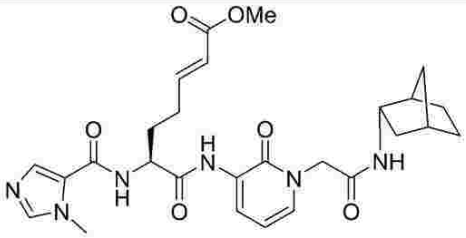
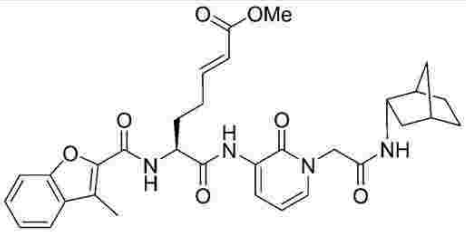
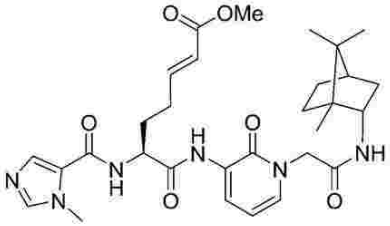
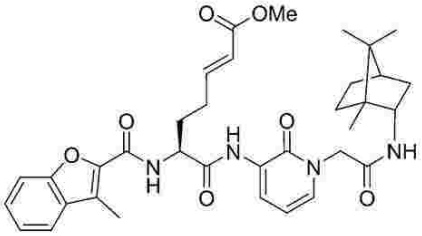
【表４－８】

III-44:		(S,E)-7-(1-(2-(2-メチルアダマンタン-2-カルボキシレート-2-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-45:		(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-46:		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-47:		(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチル(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-48:		(S,E)-7-(1-(2-(3-エチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-49:		(S,E)-7-(1-(2-(3-トリフルオロメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

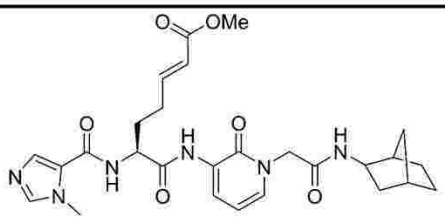
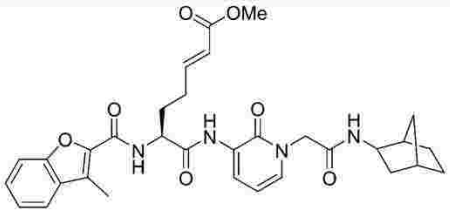
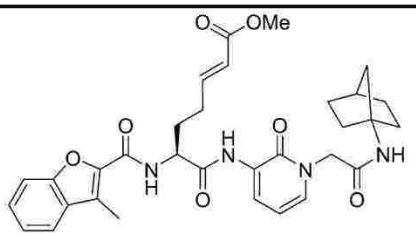
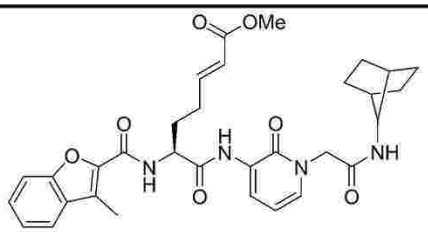
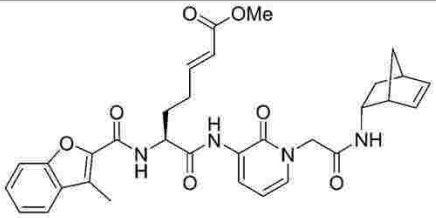
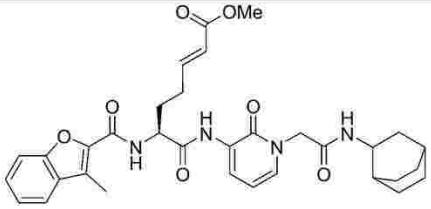
【表４－９】

III-50:		(S,E)-7-(1-(2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-51:		(S,E)-7-(1-(2-(3-フルオロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-52:		(S,E)-7-(1-(2-(3-クロロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-53:		(S,E)-7-(1-(2-(3-ブロモアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-54:		(S,E)-7-(1-(2-(3-メチルアダマンタン-3-カルボキシレート-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-55:		(S,E)-7-(1-(2-(4,4-ジフルオロアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

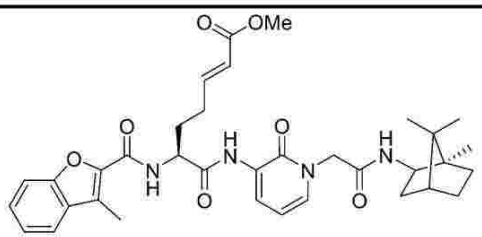
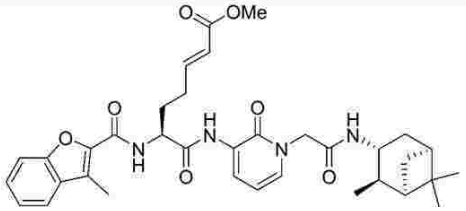
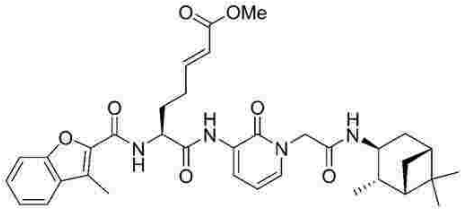
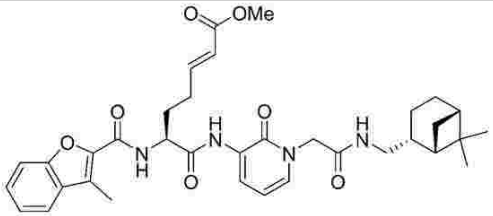
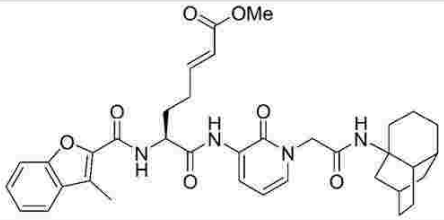
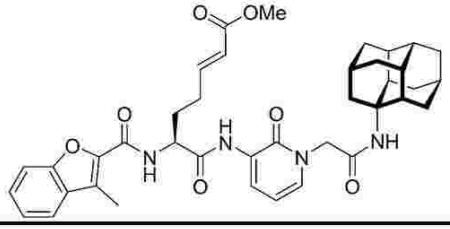
【表４－１０】

III-56:		(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルメチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-57:		(S,E)-7-(1-(2-(1-(1-アダマンチル)エタンアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-58:		(S,E)-7-(1-(2-((1R,2S,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-59:		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-60:		(S,E)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-61:		(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル

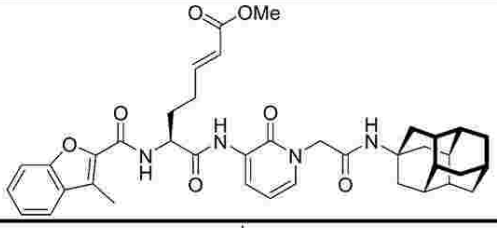
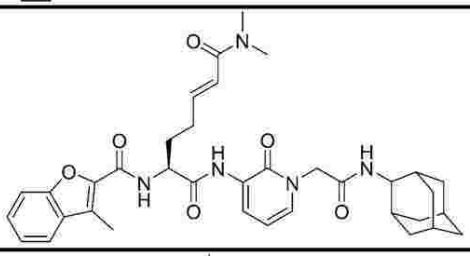
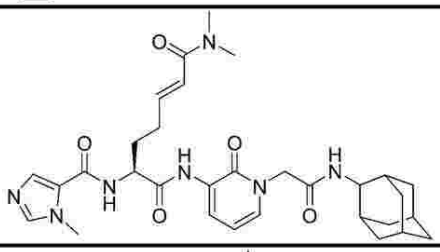
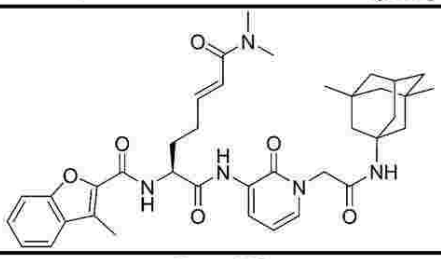
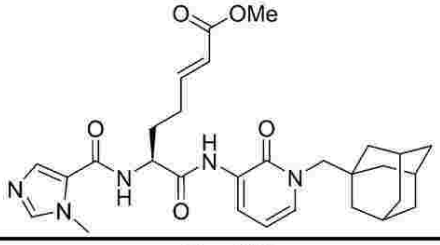
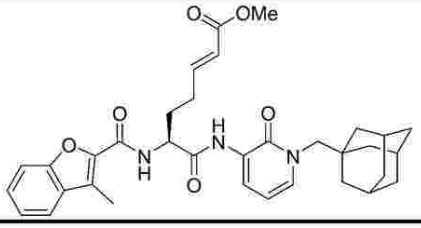
【表４－１１】

III-62:		(S,E)-7-(1-(2-((1R、2R、4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-63:		(S,E)-7-(1-(2-((1R、2R、4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-64:		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-65:		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-66:		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-67:		(6S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

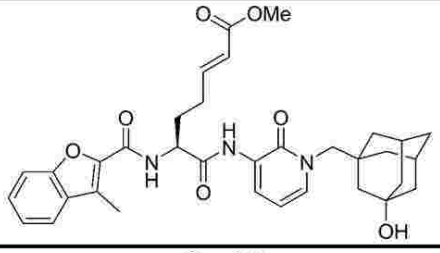
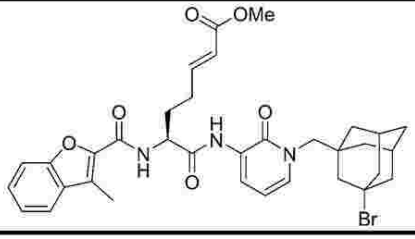
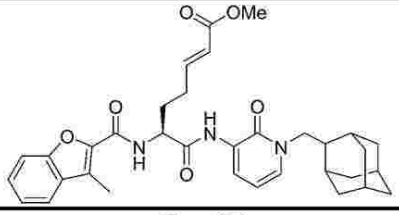
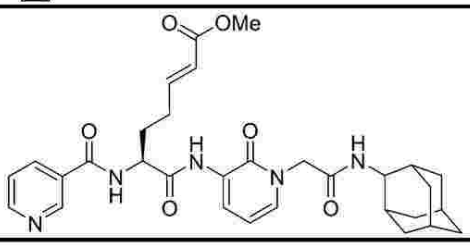
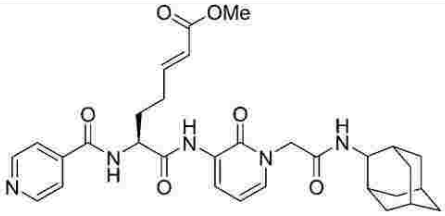
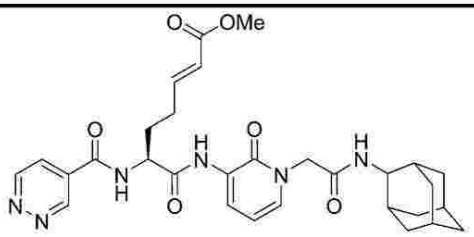
【表４－１２】

III-68:		(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-69:		(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-70:		(S,E)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-71:		(S,E)-7-(1-(2-(((1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-72:		(S,E)-7-(1-(2-(4-ホモイソツイスタン-3-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-73:		(S,E)-7-(1-(2-(ジアマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

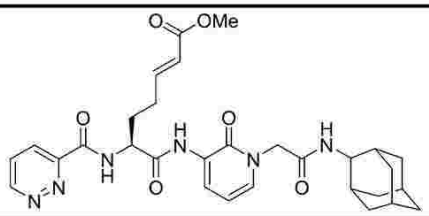
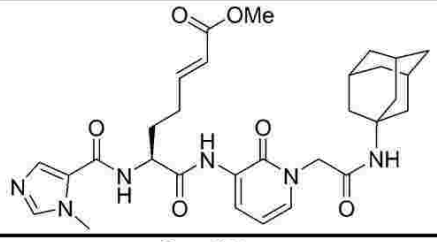
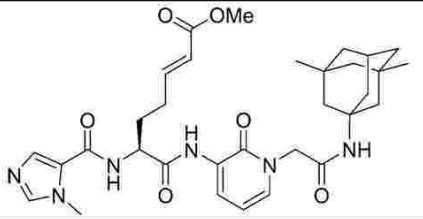
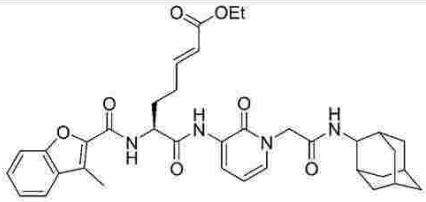
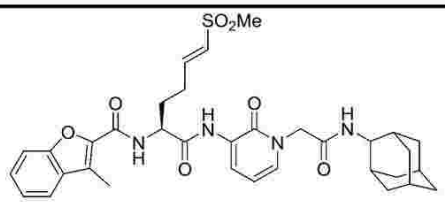
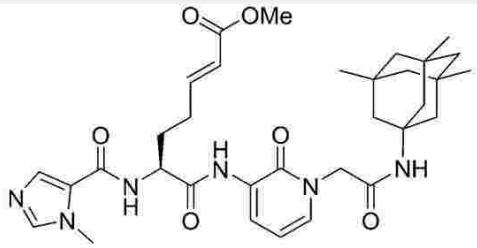
【表４－１３】

III-74:		(S,E)-7-(1-(2-(ジアマンタン-4-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-75:		(S,E)-N7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-76:		(S,E)-N7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-77:		(S,E)-N7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジメチル-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-78:		(S,E)-7-(1-(1-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-79:		(S,E)-7-(1-(1-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

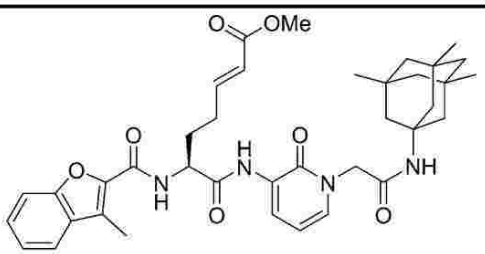
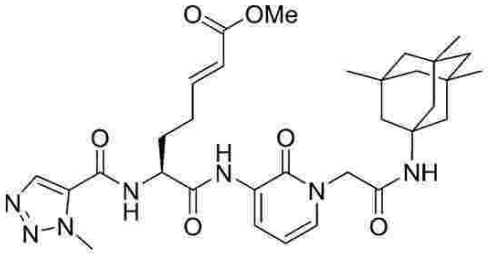
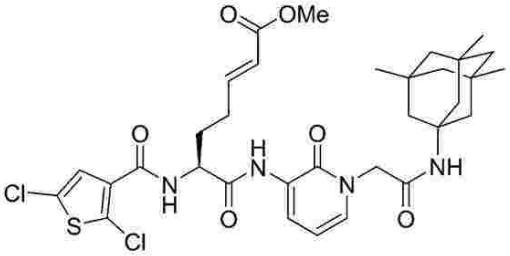
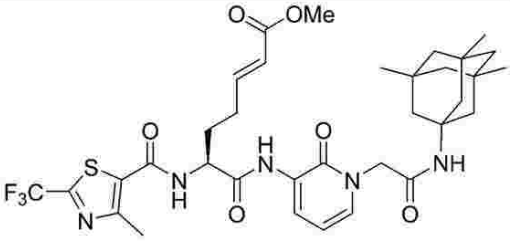
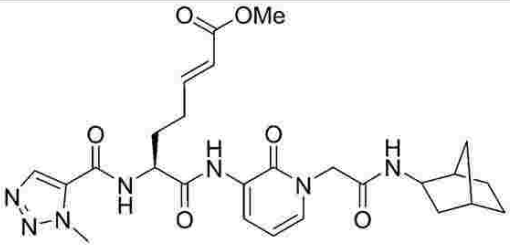
【表４－１４】

III-80:		(6S,E)-7-(1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-81:		(6S,E)-7-(1-((3-ブロモ-1-アダマンチル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-82:		(S,E)-7-(1-(2-アダマンチルメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-83:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(ニコチンアミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-84:		(S,E)-6-(イソニコチンアミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-85:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピリダジン-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル

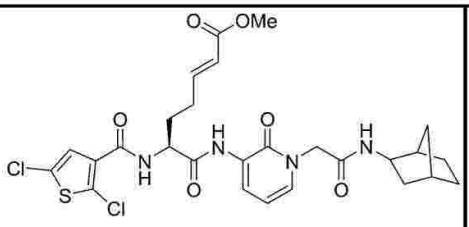
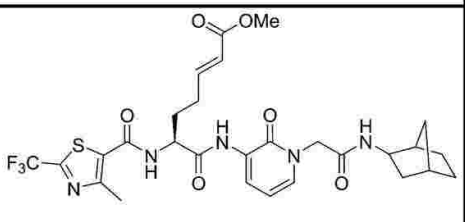
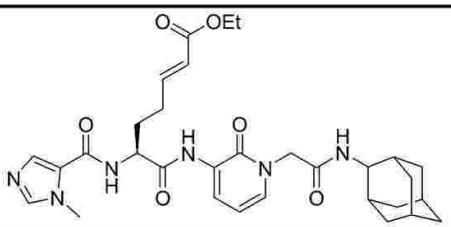
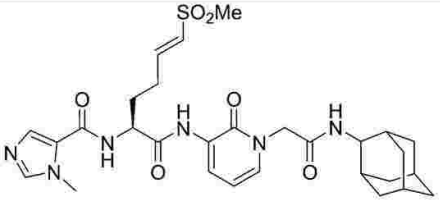
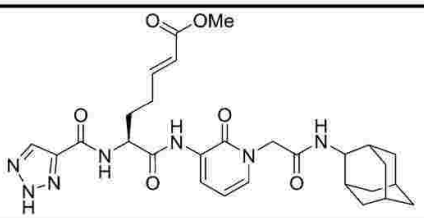
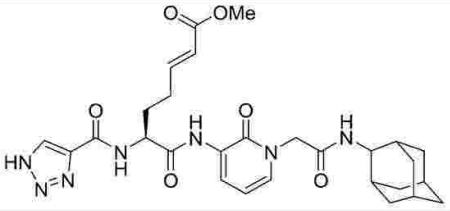
【表４－１５】

III-86:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(ピリダジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-87:		(S,E)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-88:		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-89:		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸エチル
III-90:		(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(メチルスルホニル)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド
III-91:		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

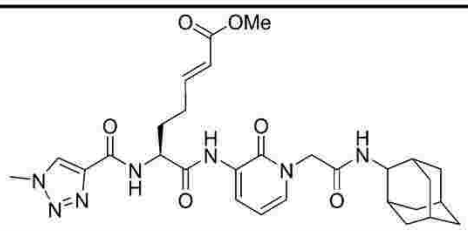
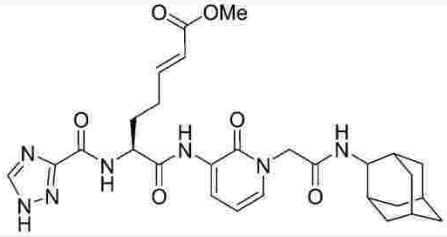
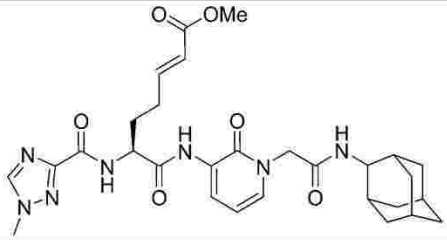
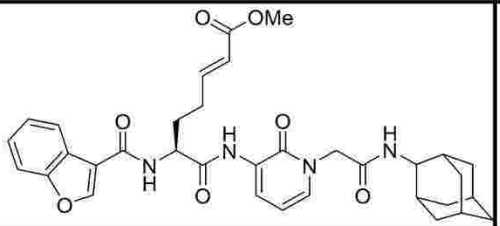
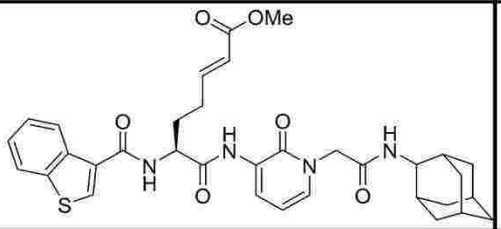
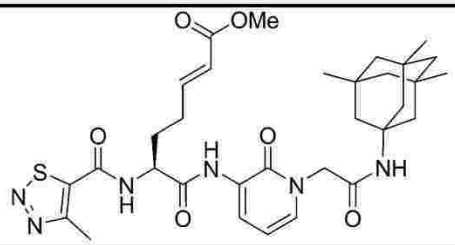
【表４－１６】

III-92		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-メチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-93		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-94		(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-95		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-96		(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

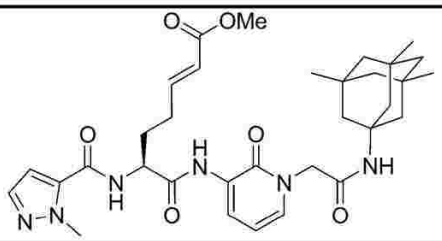
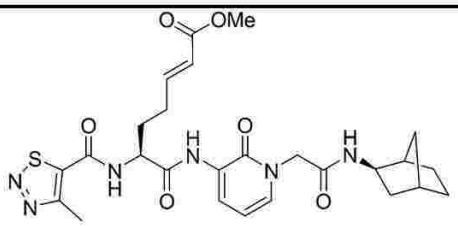
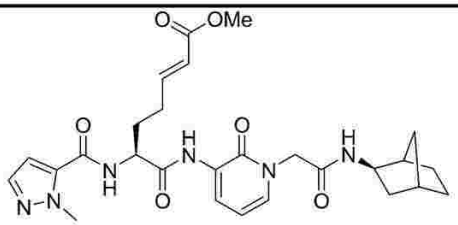
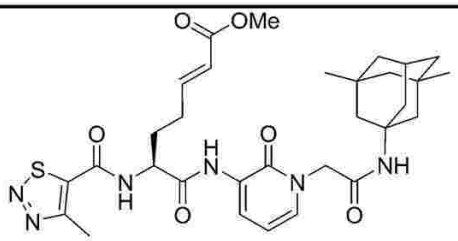
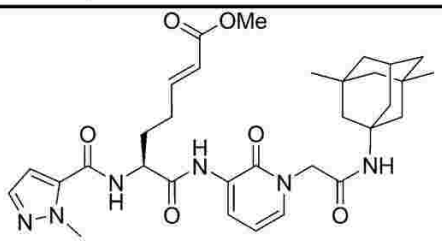
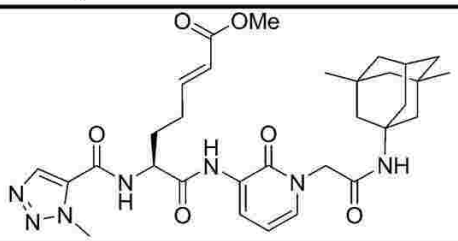
【表４－１７】

III-97		(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-98		(6S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-99		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸エチル
III-100		(S,E)-N-(1-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(メチルスルホニル)-1-オキソヘキサ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド
III-101		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-102		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル

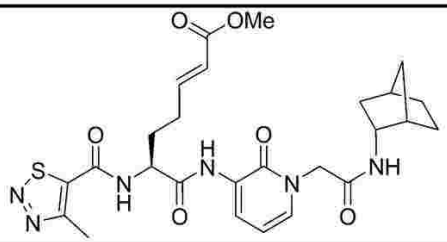
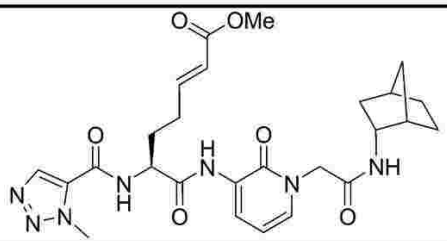
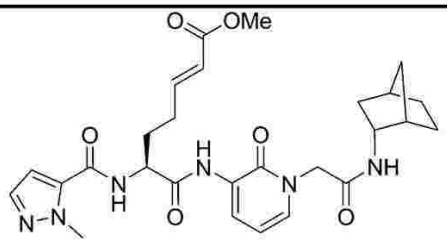
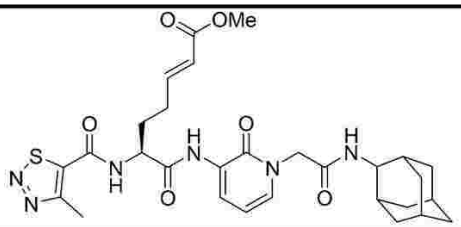
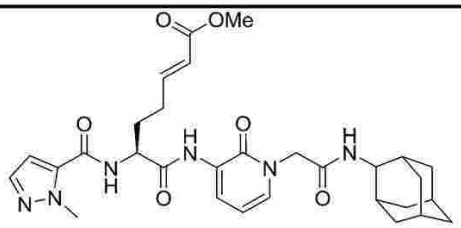
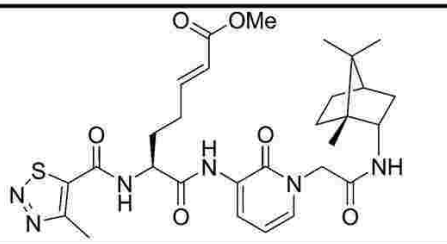
【表４－１８】

III-103		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-104		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-105		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-106		(S,E)-6-(ベンゾフラン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-107		(S,E)-6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-108		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

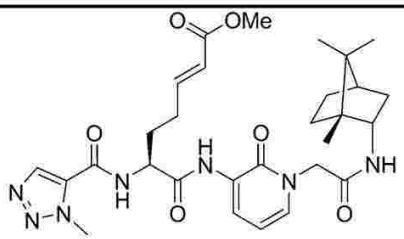
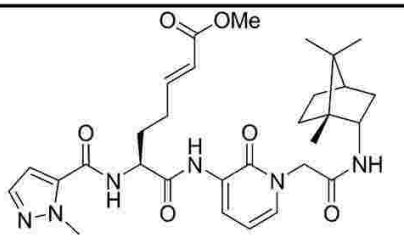
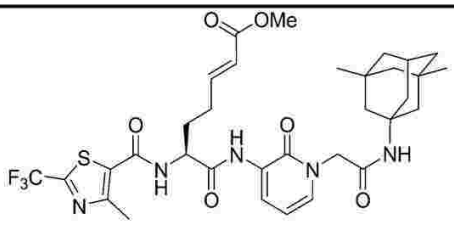
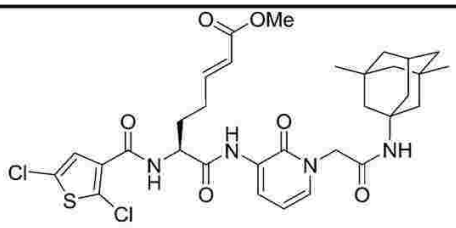
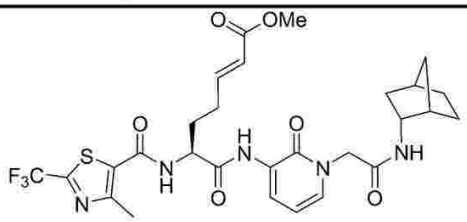
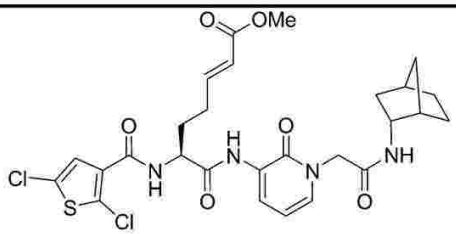
【表４－１９】

III-109		(S,E)-7-(1-(2-(3,5,7-トリメチル-1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-110		(S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-111		(S,E)-7-(1-(2-((1R,2R,4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-112		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-113		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-114		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

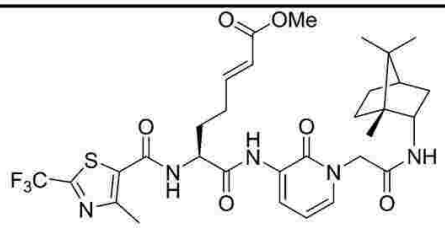
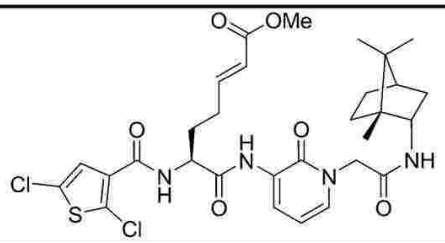
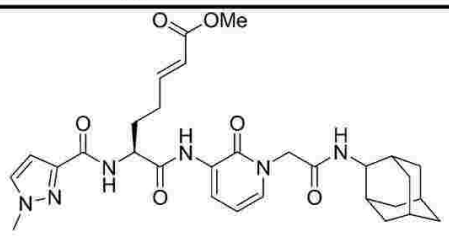
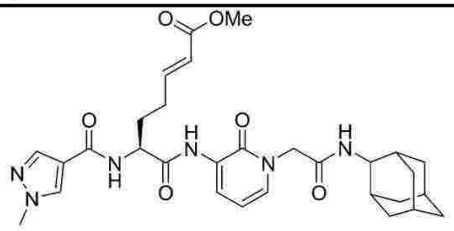
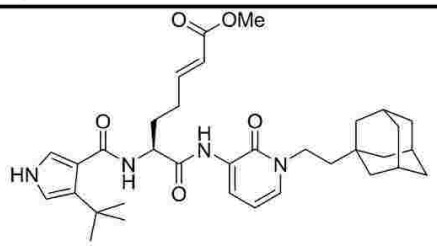
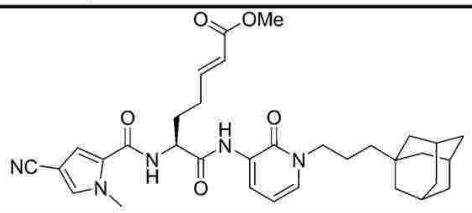
【表４－２０】

III-115		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-116		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-117		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-118		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-119		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-120		(S,E)-6-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル

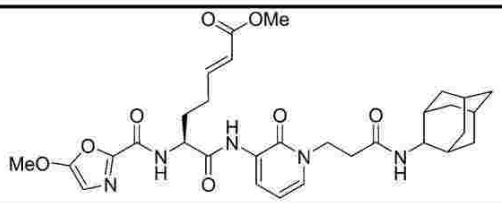
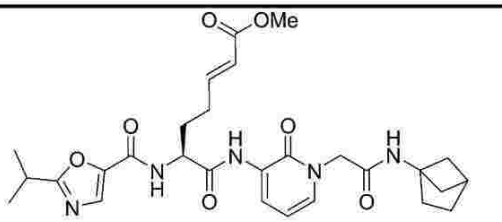
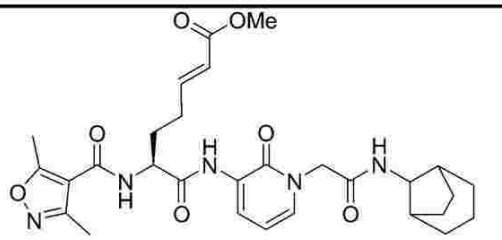
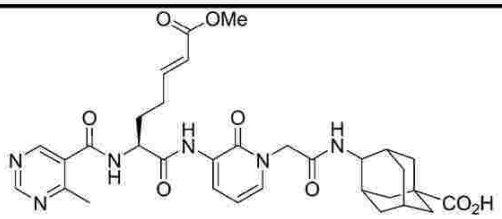
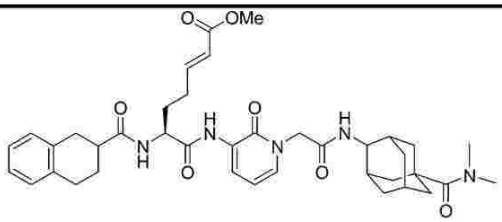
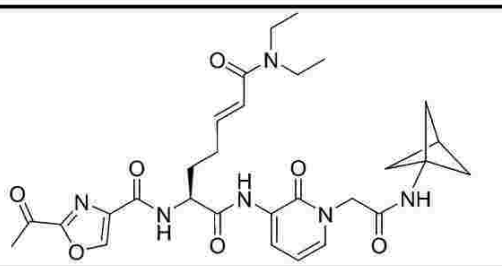
【表４－２１】

III-121		(S,E)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-122		(S,E)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-123		(S,E)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-124		(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-125		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-126		(S,E)-7-(1-(2-((1S,2R,4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

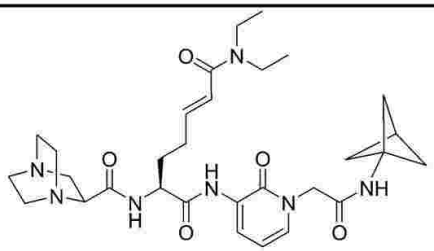
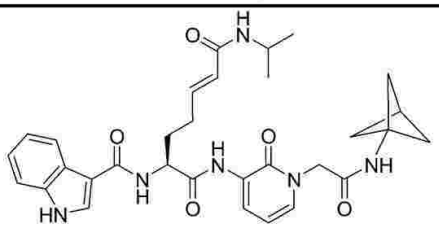
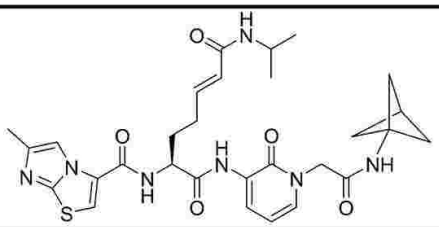
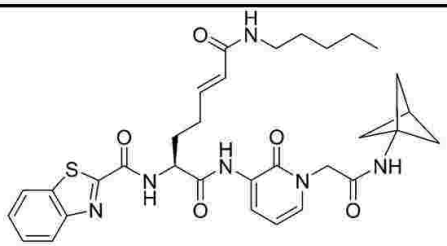
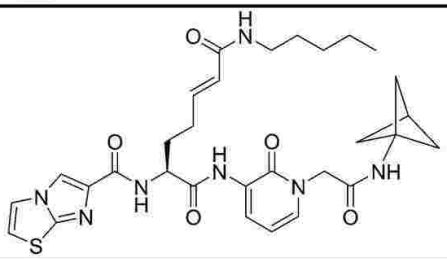
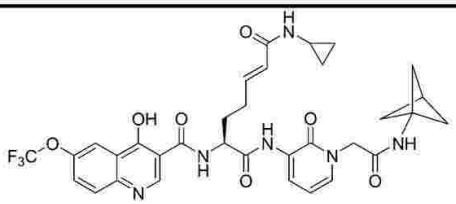
【表４－２２】

III-127		(S,E)-6-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-128		(S,E)-6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボキサミド)-7-オキソ-7-(2-オキソ-1-(2-オキソ-2-((1R,2S,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-129		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-130		(S,E)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-131		(S,E)-6-(4-tert-ブチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(1-アダマンチルアミノ)エチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-132		(S,E)-6-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド)-7-(1-(3-(1-アダマンチルアミノ)プロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

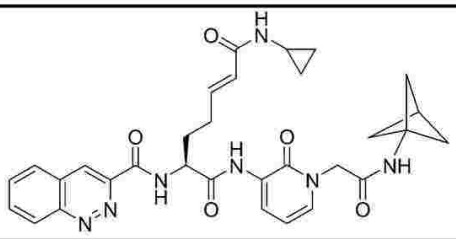
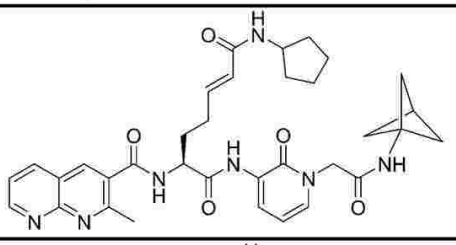
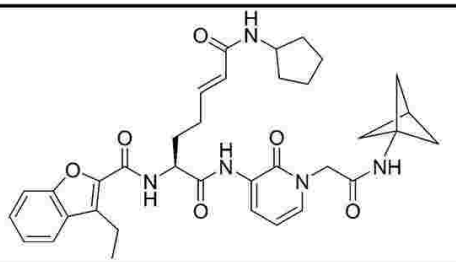
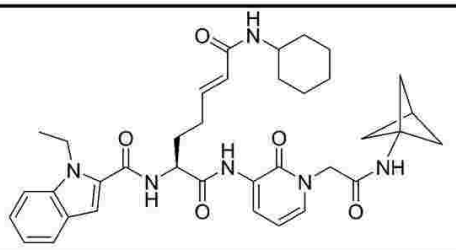
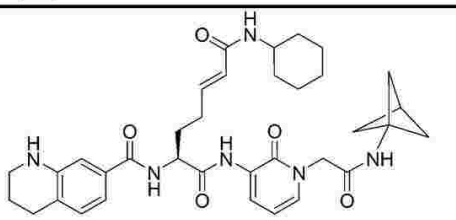
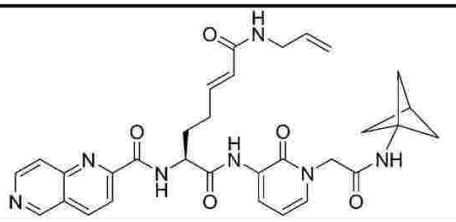
【表４－２３】

III-133		(S,E)-7-(1-(3-(2-アダマンチルアミノ)-3-オキソプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-メトキシオキサゾール-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-134		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(2-イソプロピルオキサゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-135		(6S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-136		(S,E)-7-(1-(2-(5-カルボキシ-2-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピリミジン-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-137		(6S,E)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-N,N-ジメチル-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-138		(S,E)-6-(2-アセチルオキサゾール-4-カルボキサミド)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1,N1-ジエチルヘプタ-2-エンジアミド

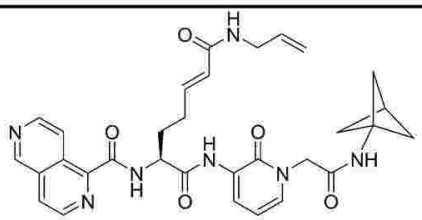
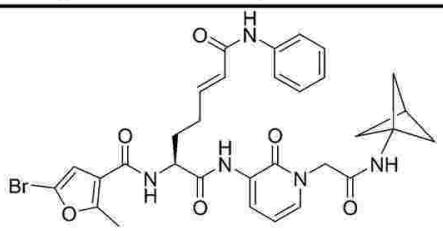
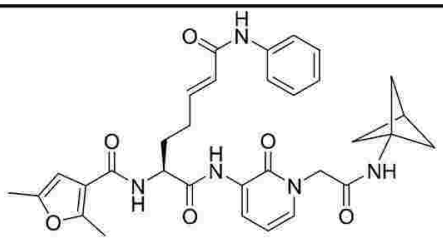
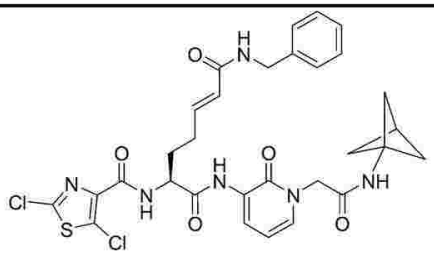
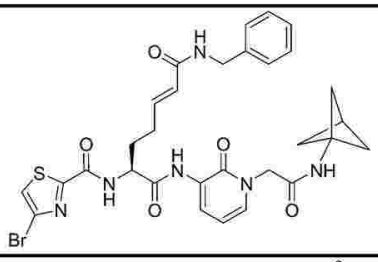
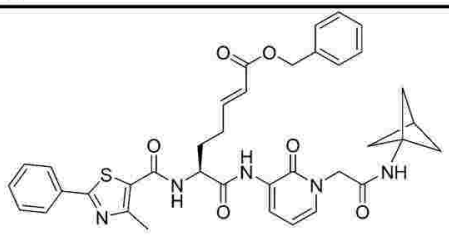
【表４－２４】

III-139		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-((S)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキサミド)-N1,N1-ジエチルヘプタ-2-エンジアミド
III-140		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1H-インドール-3-カルボキサミド)-N1-イソプロピルヘプタ-2-エンジアミド
III-141		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-イソプロピル-6-(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-142		(S,E)-6-(ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-ペンチルヘプタ-2-エンジアミド
III-143		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-カルボキサミド)-N1-ペンチルヘプタ-2-エンジアミド
III-144		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロプロピル-6-(4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド

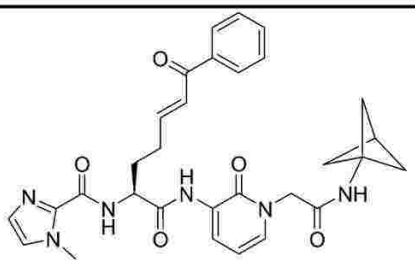
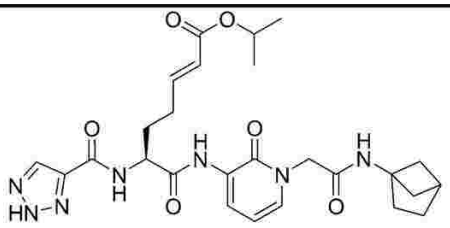
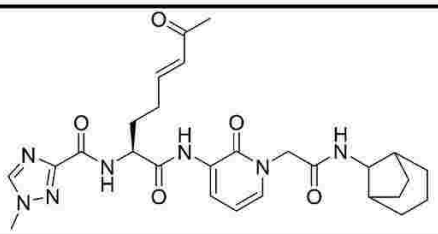
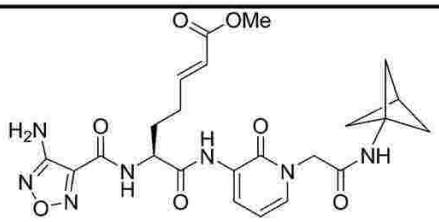
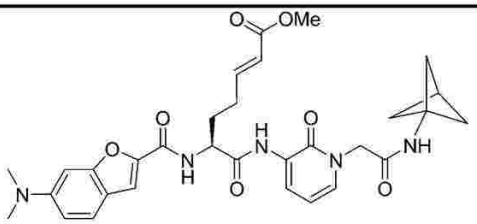
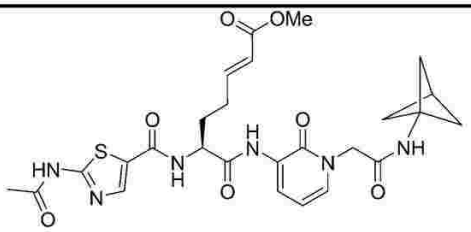
【表４－２５】

III-145		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(シンノリン-3-カルボキサミド)-N1-シクロプロピルヘプタ-2-エンジアミド
III-146		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロペンチル-6-(2-メチル-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-147		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロペンチル-6-(3-エチルベンゾフラン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-148		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロヘキシル-6-(1-エチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-149		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N1-シクロヘキシル-6-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-150		(S,E)-N1-アリル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(1,6-ナフチリジン-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド

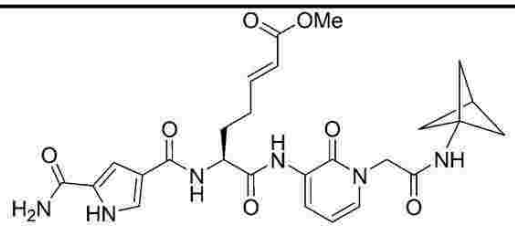
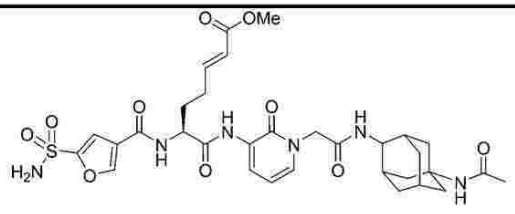
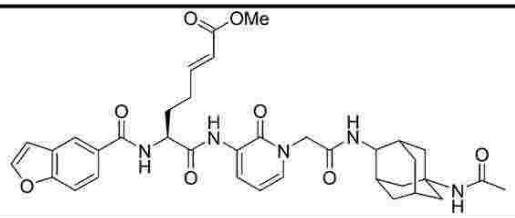
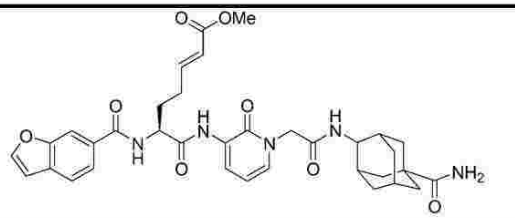
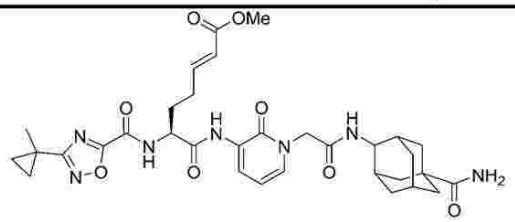
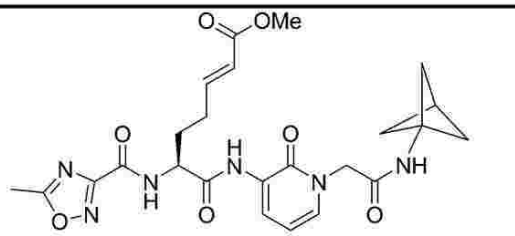
【表４－２６】

III-151		(S,E)-N1-アリル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,6-ナフチリジン-1-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-152		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(5-ブロモ-2-メチルフラン-3-カルボキサミド)-N1-フェニルヘプタ-2-エンジアミド
III-153		(S,E)-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド)-N1-フェニルヘプタ-2-エンジアミド
III-154		(S,E)-N1-ベンジル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(2,5-ジクロロチアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-155		(S,E)-N1-ベンジル-N7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-ブロモチアゾール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エンジアミド
III-156		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸ベンジル

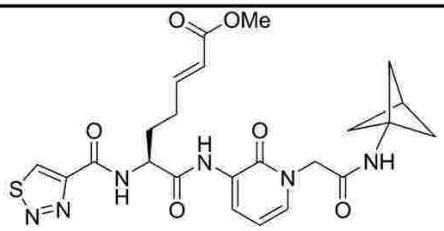
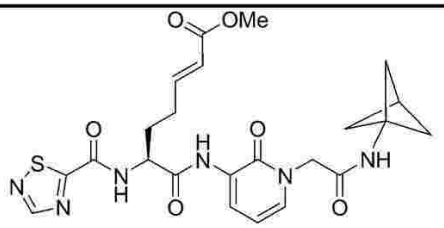
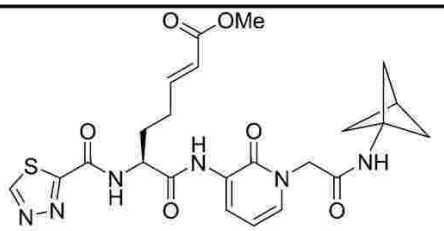
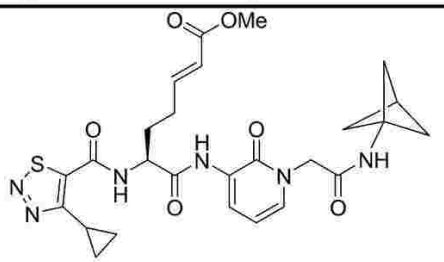
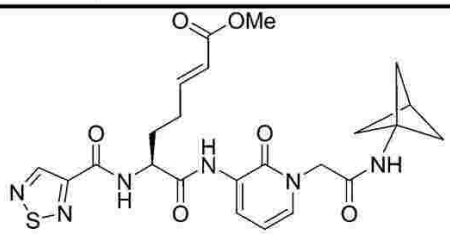
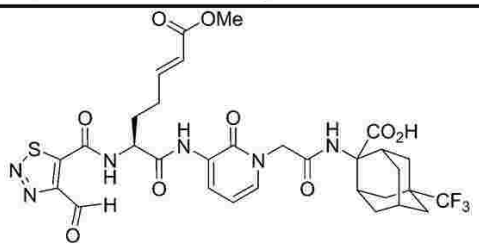
【表４－２７】

III-157		(S,E)-N-(1-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1,7-ジオキソ-7-フェニルヘプタ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド
III-158		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸イソプロピル
III-159		N-((2S,E)-1-(1-(2-(ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-1,7-ジオキソオクタ-5-エン-2-イル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド
III-160		(S,E)-6-(4-アミノ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-161		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(6-(ジメチルアミノ)ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-162		(S,E)-6-(2-アセトアミドチアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

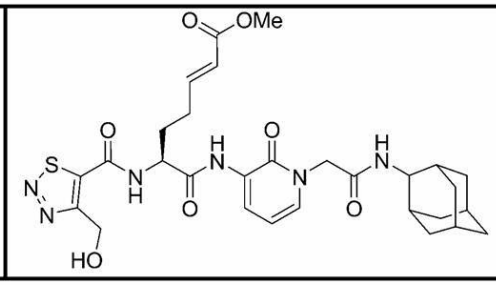
【表４－２８】

III-163		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-カルバモイル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-164		(S,E)-7-(1-(2-(1-アセチルアミノ-4-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(5-スルファモイルフラン-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-165		(S,E)-6-(ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(1-アセチルアミノ-4-アミノアダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-166		(S,E)-6-(ベンゾフラン-6-カルボキサミド)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-167		(S,E)-7-(1-(2-(4-アミノアダマンタン-1-カルボキサミド)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(3-(1-メチルシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-168		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表４－２９】

III-169		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-170		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,4-チアジアゾール-5-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-171		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-172		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-6-(4-シクロプロピル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル
III-173		(S,E)-7-(1-(2-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソ-6-(1,2,5-チアジアゾール-3-カルボキサミド)ヘプタ-2-エン酸メチル
III-174		(S,E)-6-(4-ホルミル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-カルボキシ-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)アダマンタン)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

【表４－３０】

III-175		(S,E)-6-(4-(ヒドロキシメチル)-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド)-7-(1-(2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)-7-オキソヘプタ-2-エン酸メチル

またはその薬学的に許容される塩。

【００４２】

非常に好ましい実施形態において、本発明は、ＩＩＩ－１、ＩＩＩ－２、ＩＩＩ－３、ＩＩＩ－４、ＩＩＩ－５、ＩＩＩ－６、ＩＩＩ－７、ＩＩＩ－８、ＩＩＩ－９、ＩＩＩ－１０、ＩＩＩ－１１、ＩＩＩ－１２、ＩＩＩ－１３、ＩＩＩ－１４、ＩＩＩ－１５、ＩＩＩ－１６、ＩＩＩ－１７、ＩＩＩ－１８、ＩＩＩ－１９、ＩＩＩ－２０、ＩＩＩ－２１、ＩＩＩ－２２、ＩＩＩ－２３、ＩＩＩ－２４、ＩＩＩ－２５、ＩＩＩ－２６、ＩＩＩ－２７、ＩＩＩ－２９、ＩＩＩ－３０、ＩＩＩ－３１、ＩＩＩ－３２、ＩＩＩ－３３、ＩＩＩ－３４、ＩＩＩ－３５、ＩＩＩ－３６、ＩＩＩ－３７、ＩＩＩ－３８、ＩＩＩ－３９、ＩＩＩ－４０、ＩＩＩ－４１、ＩＩＩ－４２、ＩＩＩ－４３、ＩＩＩ－４４、ＩＩＩ－４５、ＩＩＩ－４６、ＩＩＩ－４８、ＩＩＩ－４９、ＩＩＩ－５０、ＩＩＩ－５１、ＩＩＩ－５２、ＩＩＩ－５３、ＩＩＩ－５４、ＩＩＩ－５５、ＩＩＩ－５６、ＩＩＩ－５７、ＩＩＩ－５８、ＩＩＩ－５９、ＩＩＩ－６０、ＩＩＩ－６１、ＩＩＩ－６２、ＩＩＩ－６３、ＩＩＩ－６４、ＩＩＩ－６５、ＩＩＩ－６６、ＩＩＩ－６７、ＩＩＩ－６８、ＩＩＩ－６９、ＩＩＩ－７０、ＩＩＩ－７１、ＩＩＩ－７２、ＩＩＩ－７３、ＩＩＩ－７４、ＩＩＩ－７５、ＩＩＩ－７６、ＩＩＩ－７７、ＩＩＩ－８３、ＩＩＩ－８４、ＩＩＩ－８５、ＩＩＩ－８６、ＩＩＩ－８７、ＩＩＩ－８８、ＩＩＩ－８９、ＩＩＩ－９０、ＩＩＩ－９１、ＩＩＩ－９２、ＩＩＩ－９３、ＩＩＩ－９４、ＩＩＩ－９５、ＩＩＩ－９６、ＩＩＩ－９７、ＩＩＩ－９８、ＩＩＩ－９９、ＩＩＩ－１００、ＩＩＩ－１０１、ＩＩＩ－１０２、ＩＩＩ－１０３、ＩＩＩ－１０４、ＩＩＩ－１０５、ＩＩＩ－１０６、ＩＩＩ－１０７、ＩＩＩ－１０８、ＩＩＩ－１０９、ＩＩＩ－１１０、ＩＩＩ－１１１、ＩＩＩ－１１２、ＩＩＩ－１１３、ＩＩＩ－１１４、ＩＩＩ－１１５、ＩＩＩ－１１６、ＩＩＩ－１１７、ＩＩＩ－１１８、ＩＩＩ－１１９、ＩＩＩ－１２０、ＩＩＩ－１２１、ＩＩＩ－１２２、ＩＩＩ－１２３、ＩＩＩ－１２４、ＩＩＩ－１２５、ＩＩＩ－１２６、ＩＩＩ－１２７、ＩＩＩ－１２８、ＩＩＩ－１２９、ＩＩＩ－１３０、ＩＩＩ－１３４、ＩＩＩ－１３５、ＩＩＩ－１４０、ＩＩＩ－１４２、ＩＩＩ－１４５、ＩＩＩ－１４７、ＩＩＩ－１４８、ＩＩＩ－１５０、ＩＩＩ－１５２、ＩＩＩ－１５３、ＩＩＩ－１５５、ＩＩＩ－１６５、ＩＩＩ－１６６、ＩＩＩ－１６９、ＩＩＩ－１７０、ＩＩＩ－１７１、ＩＩＩ－１７２、及びＩＩＩ－１７３；

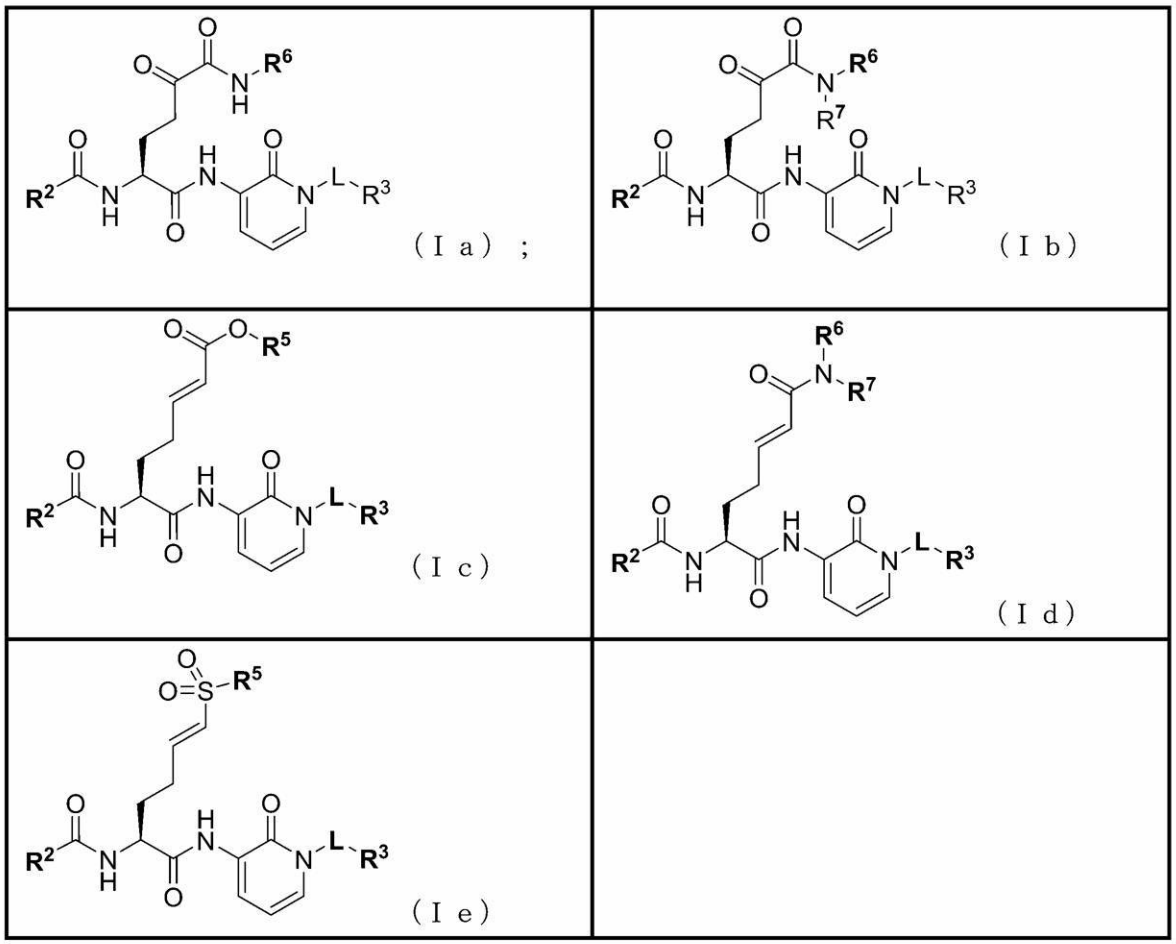
からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を指す。

【００４３】

本発明化合物の生成方法

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物、特に、式（Ｉａ）～（Ｉｅ）のいずれか１つの任意の化合物の合成方法に関する：

【化３９】



【００４４】

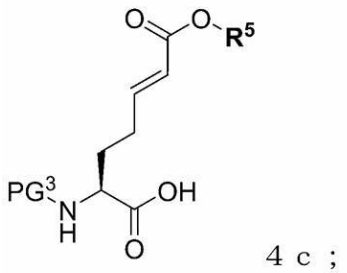
本発明の更なる態様は、式（Ｉｃ）の化合物の生成に関する。

【００４５】

スキーム１に示されるように、式（Ｉｃ）の化合物の製造方法は、以下の順序の以下のステップを含む：

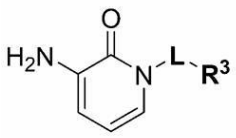
ステップ１Ｃ：化合物４ｃを提供すること

【化４０】



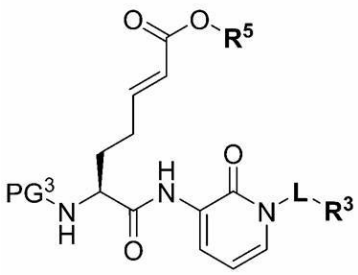
ステップ２Ｃ：化合物４ｃと化合物５

【化４１】



のカップリング反応を実施して、化合物６ｃを得ること

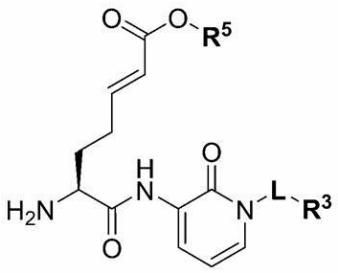
【化４２】



６ｃ；

ステップ３Ｃ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｃを得ること

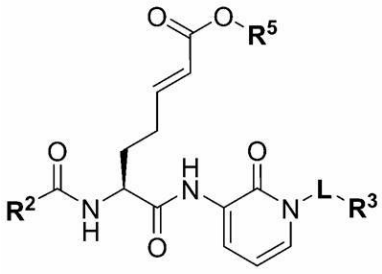
【化４３】



７ｃ；

ステップ４Ｃ：化合物７ｃとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｃ）の化合物を生成すること

【化４４】

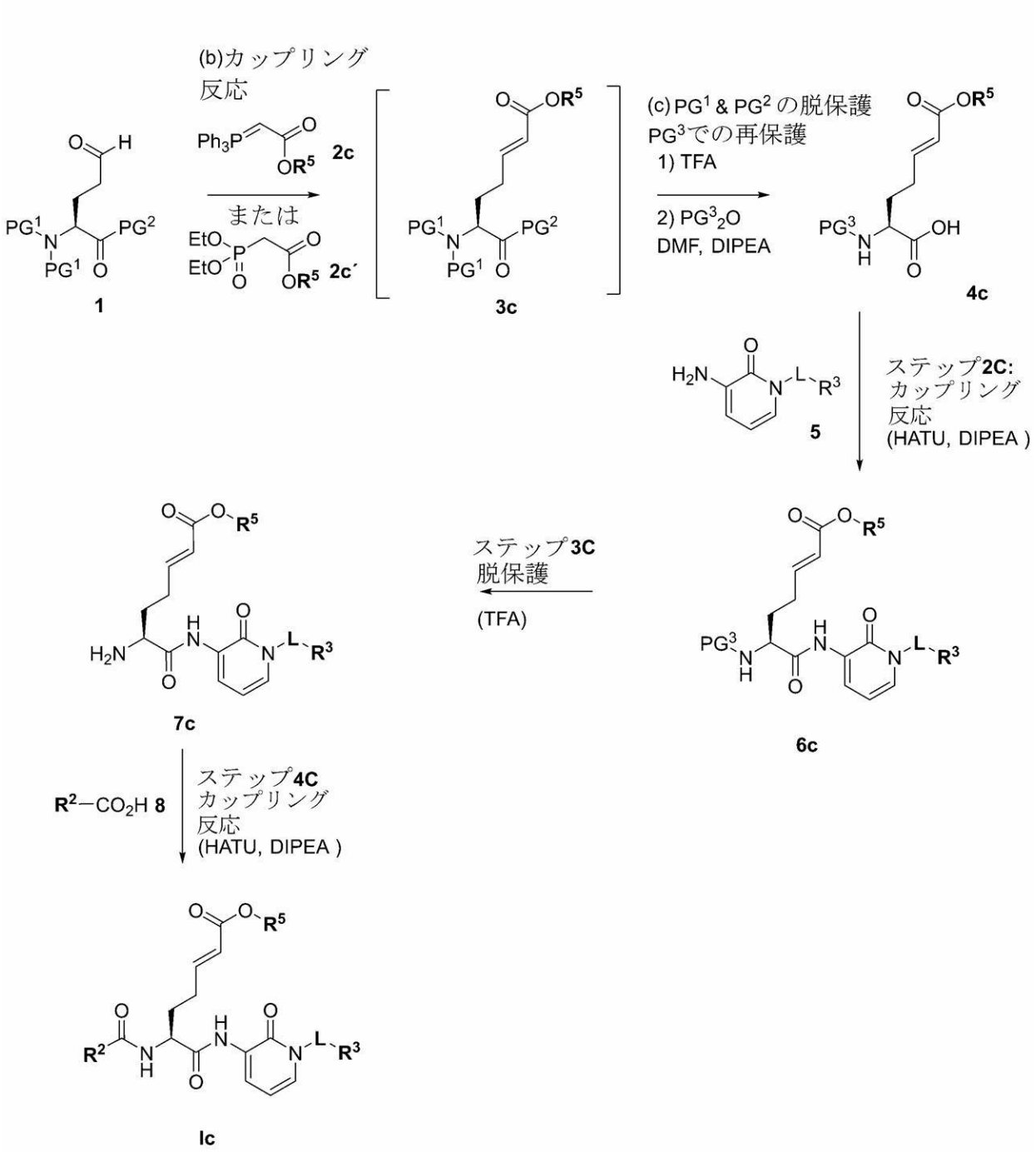


（Ｉｃ）；

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、上式（Ｉｃ）で上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）。

スキーム１

【化４５】

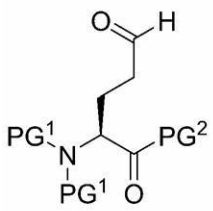


【００４６】

任意選択により、ステップ１Ｃの前にステップ１Ｃ’が実施される：

（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

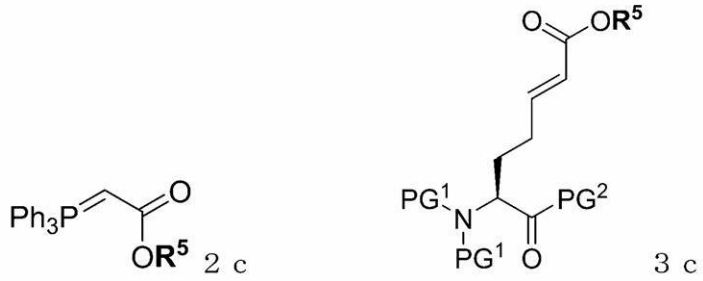
【化４６】



１；

（ｂ）アルデヒド１とトリフェニルホスホニウムイリド２ｃのカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｃを得ること；

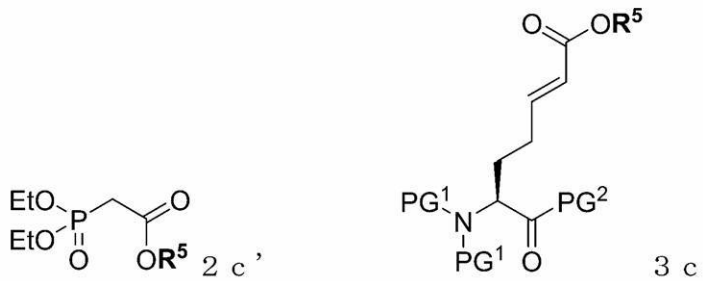
【化４７】



あるいは、

（ｂ’）アルデヒド１とホスホネート２ｃ’のカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｃを得ること；

【化４８】



（ｃ）化合物３ｃの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｃを得る。

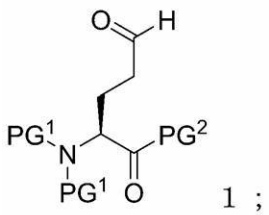
【００４７】

したがって、式（Ｉｃ）の化合物の生成には以下の方法が好ましい：

ステップ１Ｃ’：

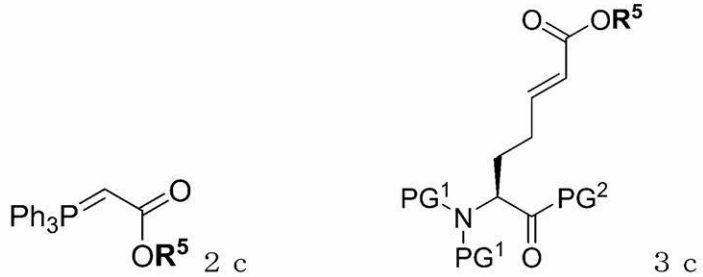
（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

【化４９】



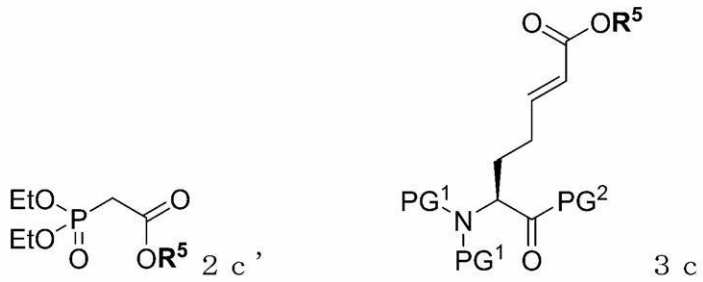
（ｂ）アルデヒド１とトリフェニルホスホニウムイリド２ｃのカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｃを得ること；

【化５０】



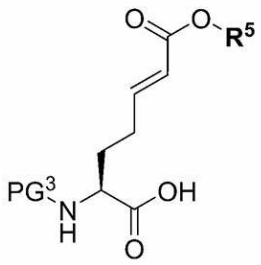
２ｃ　３ｃ

あるいは、
（ｂ’）アルデヒド１とホスホネート２ｃ’のカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｃを得ること；
【化５１】



２ｃ’　３ｃ

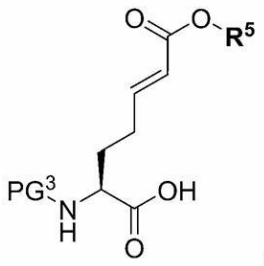
（ｃ）化合物３ｃの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で、脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｃを得ること
【化５２】



４ｃ；

ステップ１Ｃ：化合物４ｃを提供すること

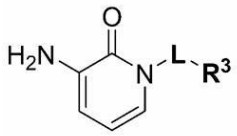
【化５３】



４ｃ；

ステップ２Ｃ：化合物４ｃと化合物５

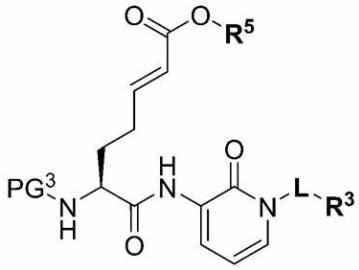
【化５４】



５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｃを得ること

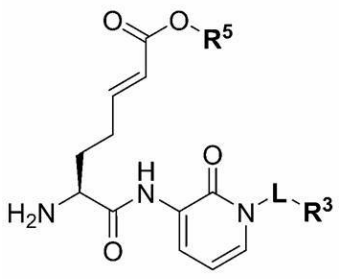
【化５５】



６ｃ；

ステップ３Ｃ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｃを得ること

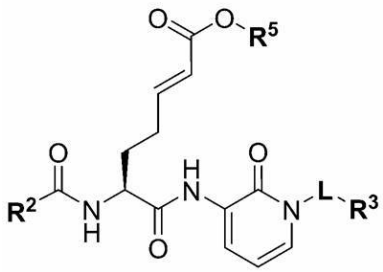
【化５６】



７ｃ；

ステップ４Ｃ：化合物７ｃとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｃ）の化合物を生成すること

【化５７】



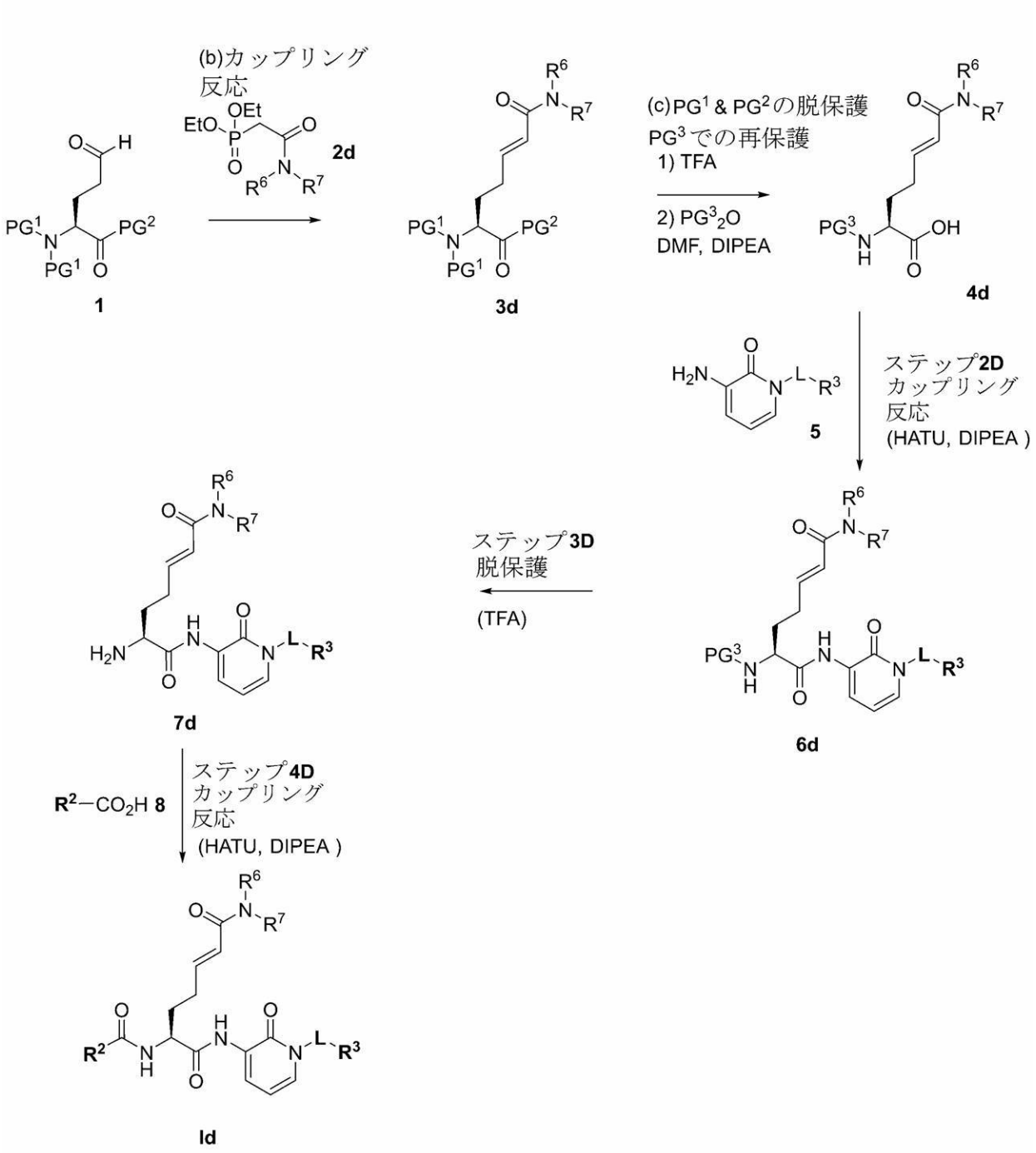
（Ｉｃ）；

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、式（Ｉｃ）において上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{1}及びＰＧ^{3}は、アミノ保護基であり、ＰＧ^{2}は、カルボキシル保護基である）。

【００４８】

スキーム２

【化５８】



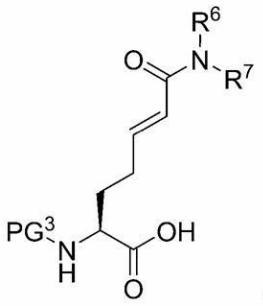
本発明の更なる態様は、式（Ｉｄ）の化合物の生成に関する。

【００４９】

スキーム２に示されるように、式（Ｉｄ）の化合物を生成するための方法は、以下を含む：

ステップ１Ｄ：化合物４ｄを提供すること

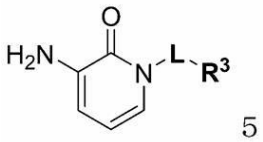
【化５９】



４ｄ；

ステップ２Ｄ：化合物４ｄと化合物５

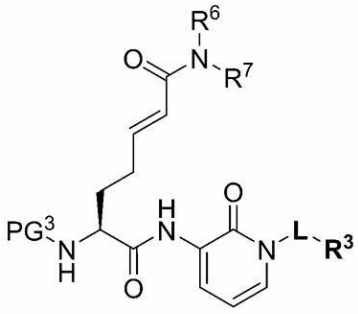
【化６０】



５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｄを得ること

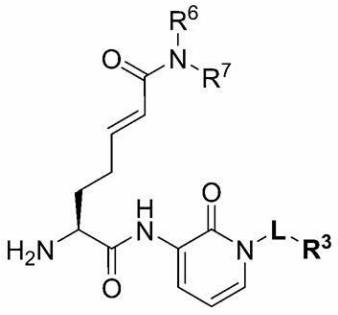
【化６１】



６ｄ；

ステップ３Ｄ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｄを得ること

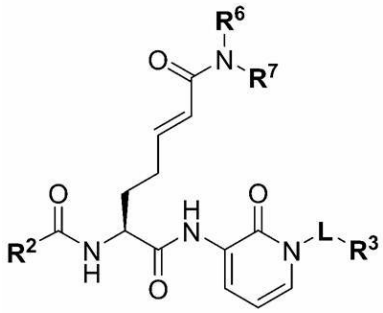
【化６２】



７ｄ；

ステップ４Ｄ：化合物７ｄとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｄ）の化合物を生成すること

【化６３】



（Ｉｄ）；

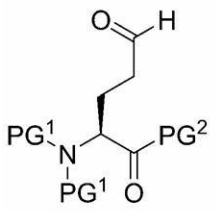
（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}は、式（Ｉｄ）に上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）。

【００５０】

任意選択により、ステップ１Ｄの前にステップ１Ｄ’が実施される：

（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

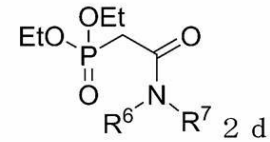
【化６４】



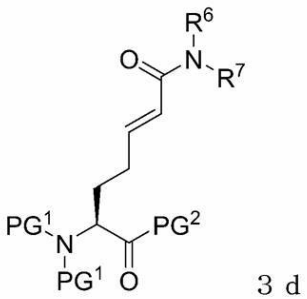
１；

（ｂ）アルデヒド１とホスホネート２ｄのカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｄを得ること；

【化６５】



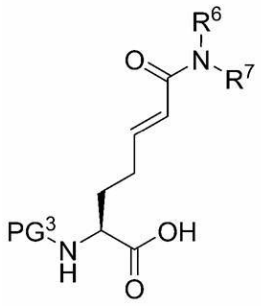
２ｄ



３ｄ

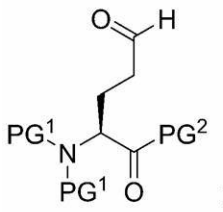
（ｃ）化合物３ｄの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で、脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｄを得ること

【化６６】



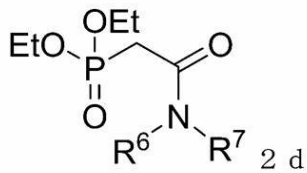
４ｄ。

【００５１】
したがって、式（Ｉｄ）の化合物の生成には以下の方法が好ましい：
ステップ１Ｄ’：
（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること
【化６７】

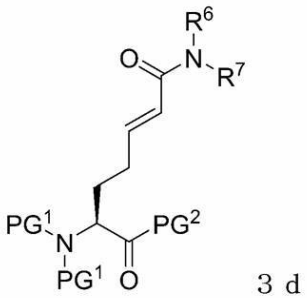


１；

（ｂ）アルデヒド１とホスホネート２ｄのカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｄを得ること；
【化６８】



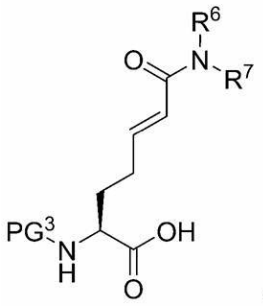
２ｄ



３ｄ

（ｃ）化合物３ｄの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で、脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｄを得ること

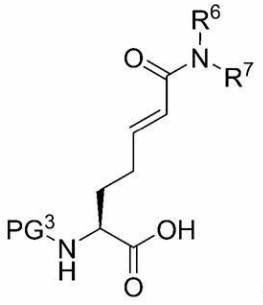
【化６９】



４ｄ；

ステップ１Ｄ：化合物４ｄを提供すること

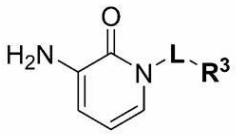
【化７０】



４ｄ；

ステップ２Ｄ：化合物４ｄと化合物５

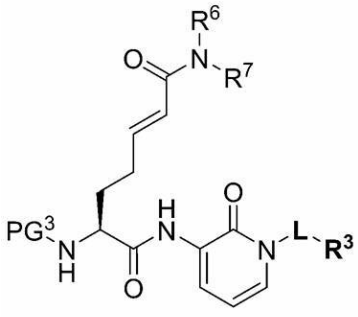
【化７１】



５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｄを得ること

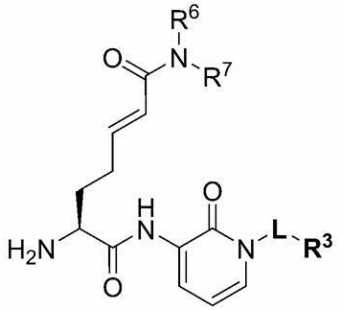
【化７２】



６ｄ；

ステップ３Ｄ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｄを得ること

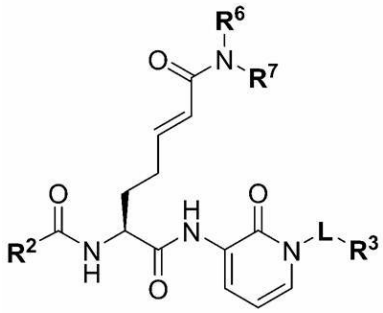
【化７３】



７ｄ；

ステップ４Ｄ：化合物７ｄとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｄ）の化合物を生成すること

【化７４】



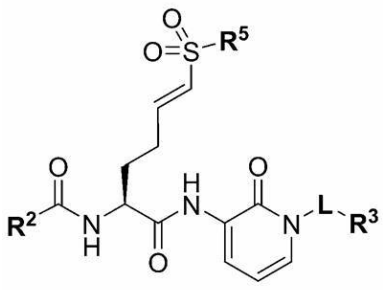
（Ｉｄ）；

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}は、式（Ｉｄ）に上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）。

【００５２】

本発明の更なる態様は、式（Ｉｅ）の化合物の生成に関する。

【化７５】



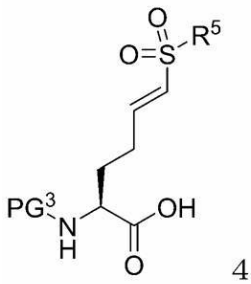
（Ｉｅ）

【００５３】

スキーム３に示されるように、式（Ｉｅ）の化合物を生成するための方法は、以下を含む：

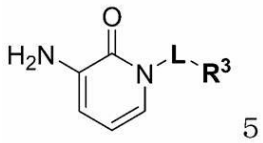
ステップ１Ｅ：化合物４ｅを提供すること

【化７６】



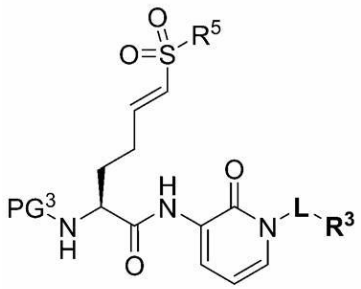
４ｅ；

ステップ２Ｅ：化合物４ｅと化合物５
【化７７】



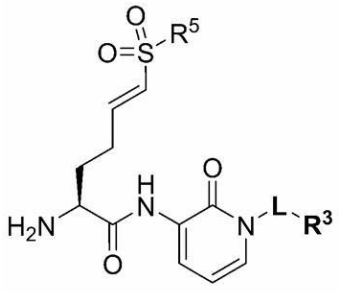
５

のカップリング反応を実施して、化合物６ｅを得ること
【化７８】



６ｅ；

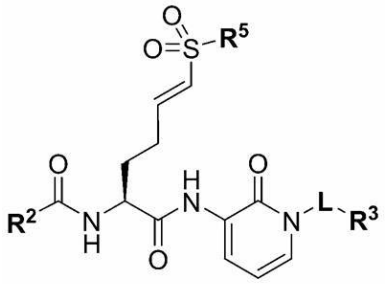
ステップ３Ｅ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｅを得ること
【化７９】



７ｅ；

ステップ４Ｅ：化合物７ｅとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｅ）の化合物を生成すること

【化８０】

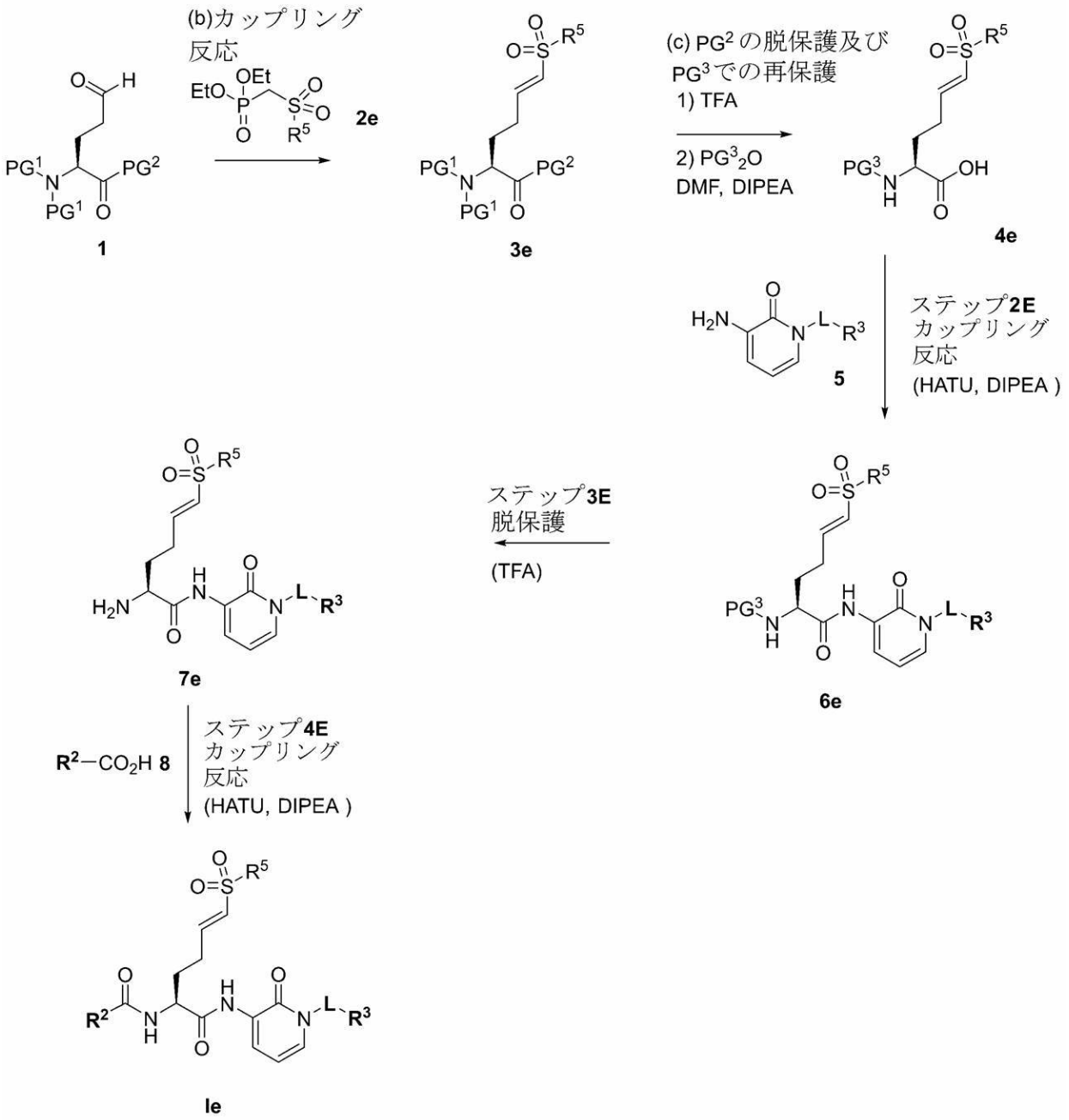


（Ｉｅ）

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、式（Ｉｅ）で上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）。

スキーム３

【化８１】

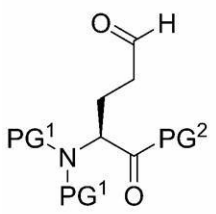


【００５４】

任意選択により、ステップ１Ｅの前にステップ１Ｅ’が実施される：

（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること

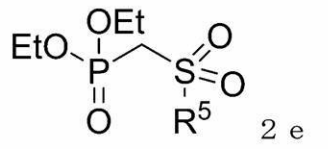
【化８２】

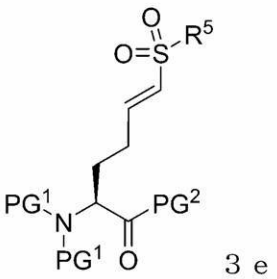


１；

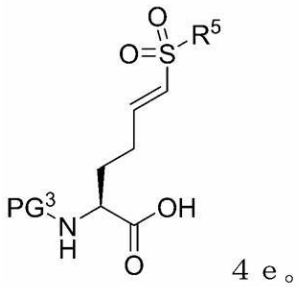
（ｂ）アルデヒド１とスルホニルメチルホスホネート２ｅのカップリング反応を実施して

、中間体化合物３ｅを得ること；
【化８３】

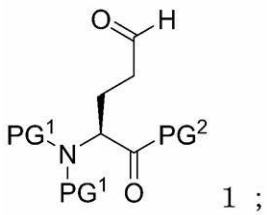

２ｅ


３ｅ

（ｃ）化合物３ｅの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で、脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｅを得ること
【化８４】

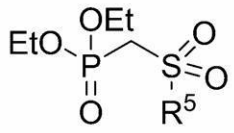

４ｅ。

【００５５】
（したがって、式（Ｉｅ）の化合物の生成には以下の方法が好ましい：
ステップ１Ｅ’：
（ａ）保護されたアルデヒド１を提供すること
【化８５】

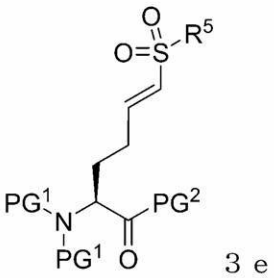

１；

（ｂ）アルデヒド１とスルホニルメチルホスホネート２ｅのカップリング反応を実施して、中間体化合物３ｅを得ること；

【化８６】



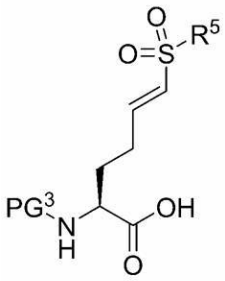
２ｅ



３ｅ

（ｃ）化合物３ｅの保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}を、好ましくは酸性条件下で、脱保護し、アミノ保護基ＰＧ^{3}を導入して、化合物４ｅを得ること

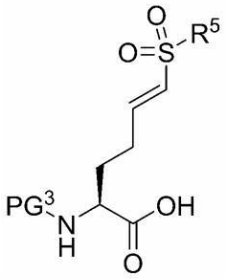
【化８７】



４ｅ；

ステップ１Ｅ：化合物４ｅを提供すること

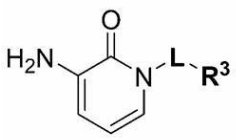
【化８８】



４ｅ；

ステップ２Ｅ：化合物４ｅと化合物５

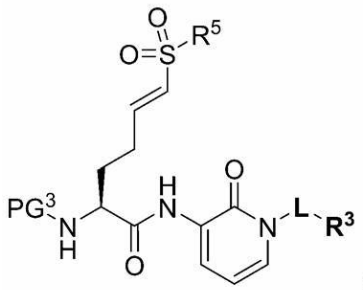
【化８９】



５

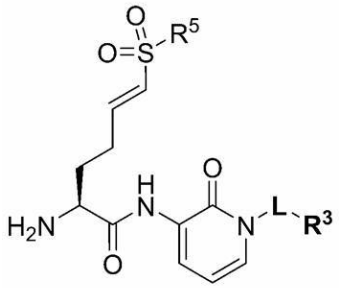
のカップリング反応を実施して、化合物６ｅを得ること

【化９０】



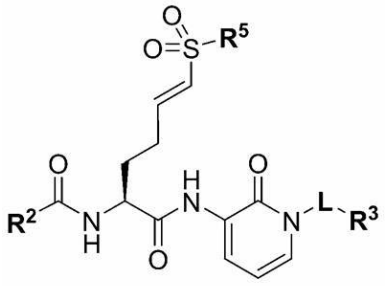
６ｅ；

ステップ３Ｅ：アミノ保護基ＰＧ^{3}を脱保護して、化合物７ｅを得ること
【化９１】



７ｅ；

ステップ４Ｅ：化合物７ｅとカルボン酸（Ｒ^{2}－ＣＯ$_{2}$Ｈ８）のカップリング反応を実施して、式（Ｉｅ）の化合物を生成すること
【化９２】



（Ｉｅ）

（ここで、Ｌ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}は、式（Ｉｅ）で上に定義されるものと同じ意味を有し、ＰＧ^{3}は、アミノ保護基である）。
【００５６】
代替経路において、最初の全ての保護基ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}は、同時に除去され、保護基ＰＧ^{3}は、選択的に導入される。好ましくは、ＰＧ^{1}及びＰＧ^{3}は、同じである。
【００５７】
本明細書で使用される「保護基」という用語は、有機合成において一般的に使用される保護基、好ましくは、アミノ基及びカルボキシル基を指す。ＰＧ^{1}、ＰＧ^{3}、及びＰＧ^{5}は、好ましくは、アミノ基の好適な保護基である。ＰＧ^{2}及びＰＧ^{4}は、好ましくは、カルボキシル基の保護基である。好ましくは、ＰＧ^{1}、ＰＧ^{3}、及びＰＧ^{5}は、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル基（Ｂｏｃ）、及びフルオレニルメチルエノキシ基（Ｆｍｏｃ）からなる群から選択され得る。ＰＧ^{2}及びＰＧ^{4}は、メトキシ、エトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ベンジルオキシからなる群から選択され得、好ま

しくは、ｔｅｒｔ－ブトキシ基である。

【００５８】

ステップ２Ｃ、２Ｄ、２Ｅ、４Ａ、４Ｂ、４Ｃ、４Ｄ、及び４Ｅにおいて、中間体化合物のアミノ基とのカップリング反応を促進するために、カルボン酸を活性化する活性化試薬が一般的に使用される（“Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｃｏｕｐｌｉｎｇ Ｒｅａｇｅｎｔｓ，Ｍｏｒｅ ｔｈａｎ ａ Ｌｅｔｔｅｒ Ｓｏｕｐ”，Ａｙｍａｎ Ｅｌ－Ｆａｈａｍ ａｎｄ Ｆｅｒｎａｎｄｏ Ａｌｂｅｒｉｃｉｏ，Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ，２０１１，１１１（１１），ｐ．６５５７－６６０２）。活性化は、別個の反応またはｉｎ ｓｉｔｕの反応で導入することができる。好ましくは、以下のカップリング試薬のいずれかを使用してカルボン酸基を活性化することができる：ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、ＰｙＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、ＡＯＰ（７－（アザベンゾトリアゾール－１－イル）オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、ＰｙＡＯＰ（（７－アザベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、ＴＢＴＵ（２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルアミニウムテトラフルオロボラート）、ＥＥＤＱ（Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン）、ポリリン酸（ＰＰＡ）、ＤＰＰＡ（ジフェニルホスホリルアジド）、ＨＡＴＵ（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート）、ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）、ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＨＯＡｔ（１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール）、ＤＣＣ（Ｎ，Ｎ’ －ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＥＤＣ（またはＥＤＡＣまたはＥＤＣＩ、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、ＢＯＰ－Ｃｌ（ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド）、ＴＦＦＨ（テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート）、ＢｒｏＰ（ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、ＰｙＢｒｏＰ（ブロモ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）及びＣＩＰ（２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスファート）、または更なる活性化中間体を提供する同様の作用の試薬、またはその混合物。

【００５９】

医薬組成物及び医薬用途

したがって、本発明の別の態様は、医薬品としての一般式（Ｉ）による化合物及び医薬品におけるその使用に関する。トランスグルタミナーゼ、特に、トランスグルタミナーゼ２（ＴＧ２）の阻害剤としての使用が特に好ましい。

【００６０】

したがって、本明細書に記載されるまたは本発明による式（Ｉ）の化合物は、それ自体でまたは薬理学的に許容される塩の形態で投与され得る。

【００６１】

本発明の化合物は、有機または無機の酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成し得る。そのような酸付加塩の形成に好適な酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、スルホン酸、ホスホン酸、過塩素酸、硝酸、ギ酸、プロピオン酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、ｐ－アミノ安息香酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、亜硝酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフチルスルホン酸、スルファニル酸、カンファースルホン酸、キナ酸、マンデル酸、ｏ－メチルマンデル酸、水素－ベンゼンスルホン酸、ピ

クリン酸、アジピン酸、ｄ－ｏ－トリル酒石酸、タルトロン酸、（ｏ、ｍ、ｐ）－トルイル酸、ナフチルアミンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及び当業者によく知られている他の無機酸またはカルボン酸である。塩は、従来の方法で、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成させることによって調製される。好ましいのは、メシル酸塩、塩酸塩及びトリフルオロ酢酸塩であり、トリフルオロ酢酸塩及び塩酸塩が特に好ましい。

【００６２】

本発明化合物が酸性基を有する場合、無機塩基または有機塩基と塩を形成することもできる。好適な無機塩基または有機塩基の例は、例えば、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、NH_4OH、水酸化テトラアルキルアンモニウム、リジンまたはアルギニンなどである。塩は、当該技術分野においてよく知られている方法を使用して、例えば、一般式（Ｉ）の化合物の溶液を、上述の群から選択される酸の溶液で処理することによって、従来のように調製することができる。

【００６３】

使用方法

本発明の更なる態様において、一般式（Ｉ）による新規化合物は、薬学的に活性な剤として使用され、すなわち、式（Ｉ）の化合物は、医薬品に使用される。

【００６４】

更に、本発明は、一般式（Ｉ）による少なくとも１つの化合物またはその薬理学的に許容される塩を活性成分として少なくとも１つの薬理学的に許容される担体、賦形剤及び／または希釈剤とともに含む、医薬組成物に関する。

【００６５】

本明細書に記載される一般式（Ｉ）による化合物は、トランスグルタミナーゼ２に関連する及び／またはトランスグルタミナーゼ２によって引き越される疾患の治療及び予防に特に好適である。

【００６６】

グルテン不耐性であるセリアック病は、組織トランスグルタミナーゼ（ＴＧ２）と関連している。組織トランスグルタミナーゼ阻害剤のもう一つの重要な適応症は、線維化障害である。線維化障害は、架橋した細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を特徴とする。糖尿病性腎症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、腎線維症及び肝線維症は、開示される化合物により対処される最も重要な線維化障害に属する。

【００６７】

生物学的実施例Ｂ－１では、可逆的及び不可逆的ＴＧ阻害剤としての本発明化合物が、ＴＧ、特にＴＧ２の活性を効果的に阻害することが証明されている。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「阻害すること」または「阻害」という用語は、酵素の活性、または酵素もしくはタンパク質の発現を少なくとも部分的に下方制御、減少、低下、抑制、不活性化、または阻害する化合物の能力を指す。

【００６９】

したがって、本発明の別の態様は、自己免疫疾患、炎症性疾患、血管疾患、線維化障害、肝疾患、胆汁うっ滞性肝疾患、がん、神経変性疾患、眼疾患、及び皮膚障害の治療または予防における、記載される一般式（Ｉ）の本発明化合物またはその医薬組成物の使用である。

【００７０】

本発明の更なる態様は、自己免疫疾患、炎症性疾患、血管疾患、線維化障害、肝疾患、胆汁うっ滞性肝疾患、がん、神経変性疾患、眼疾患、及び皮膚障害の予防及び／または治療に有用な医薬組成物の調製のための一般式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【００７１】

本発明の更なる態様において、自己免疫疾患、炎症性疾患、血管疾患、線維化障害、肝疾患、胆汁うっ滞性肝疾患、がん、神経変性疾患、眼疾患、及び皮膚障害を予防及び／ま

たは治療するための方法であって、対象、特に、ヒトに、薬学的に有効な量の少なくとも１つの一般式（Ｉ）の化合物を投与することを含む、方法。

【００７２】

好ましくは、自己免疫疾患及び炎症性疾患は、多発性硬化症、セリアック病、デューリング・ブロック病（疱疹状皮膚炎）、グルテン運動失調症、グルテン末梢神経障害、糖尿病、リウマチ様関節炎、グレーヴス病、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、及び歯肉炎を含み、血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、血管硬化を含み、線維化疾患は、嚢胞性線維症、腎線維症及び糖尿病性腎症、腸線維症、特発性肺線維症、肝線維症などの肺、腎臓、肝臓、皮膚または腸に影響を及ぼすもの、肝疾患は、アルコール性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝硬変、自己免疫性肝炎または肝炎など、胆汁うっ滞性肝疾患は、原発性胆汁性胆管炎及び原発性硬化性胆管炎を含み、がんは、膠芽腫、黒色腫、膵癌、腎細胞癌、髄膜腫、及び乳癌を含み、神経変性疾患は、パーキンソン病、ハンチントン病、またはアルツハイマー病を含み、眼疾患は、緑内障、白内障、黄斑変性症、またはぶどう膜炎を含み、皮膚障害は、ざ瘡、乾癬、瘢痕、及び皮膚の老化を含む。

【００７３】

より好ましくは、式（Ｉ）の化合物またはその医薬組成物は、セリアック病の治療または予防に有用である。

【００７４】

更に、一般式（Ｉ）の化合物は、その薬学的に活性な塩の形態で、任意選択により、本質的に非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤または増量剤を使用して投与することができる。医薬品は、周知の方法で、従来の固体もしくは液体の担体または増量剤及び従来の薬学的に許容される補助剤／用剤で好適な用量で調製される。好適な調製物は、丸剤、錠剤、フィルム錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤及び散剤などの経口用途に好適な投与可能形態で提供される。

【００７５】

錠剤、フィルム錠剤、コーティング錠剤、ゼラチンカプセル剤及び不透明カプセル剤が好ましい医薬製剤である。任意の医薬組成物は、少なくとも１つの一般式（Ｉ）の化合物、及び／またはその薬学的に許容される塩を、製剤あたり５ｍｇ～５００ｍｇの量、好ましくは１０ｍｇ～２５０ｍｇの量、最も好ましくは１０～１００ｍｇの量で含有する。

【００７６】

更に、本発明の目的は、典型的なビヒクル及び増量剤に加えて、一般式（Ｉ）の化合物及び／またはその薬学的に許容される塩を活性成分として含有する、経口、非経口、皮膚、皮内（ｉｎｔｒａｄｅｒｍａｌ）、胃内、皮内（ｉｎｔｒａｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、血管内、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、膣内、頬内、経皮（ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、直腸、皮下、舌下、局所、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ）または吸入用途のための医薬調製物も含む。

【００７７】

本発明の医薬組成物は、本明細書で開示される式（Ｉ）の化合物のうちの１つを活性成分として含有し、典型的には、従来の製薬実務に従って、意図される投与形態、すなわち、経口投与される錠剤、カプセル剤（固体、半固体または液体のいずれかで充填される）、散剤、経口投与可能なゲル剤、エリキシル剤、分散性顆粒剤、シロップ剤、懸濁液などに関して選択される好適な担体材料と混合される。例えば、式（Ｉ）の化合物は、活性剤成分として、任意の経口用の非毒性の薬学的に許容される不活性担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール（液体形態）などと組み合わせ、経口投与用の錠剤またはカプセル剤の形態にすることができる。更に、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤及び着色剤を、必要に応じて、混合物に加えることができる。散剤及び錠剤は、本発明の組成物の重量あたり約５％～約９５％の範囲の当該不活性担体から構成され得る。

【００７８】
好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、トウモロコシから作られた甘味料、アラビアゴムなどの天然及び合成ガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール及びロウが挙げられる。当該剤形で使用可能な滑沢剤としては、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、シクロデキストリン、グアーガムなどが挙げられる。必要に応じて、甘味料及び風味添加物ならびに保存料も含めることができる。上で使用される用語のいくつか、すなわち、崩壊剤、増量剤、滑沢剤、結合剤などは、以下で更に詳細に論じられる。

【００７９】
加えて、本発明の組成物は、治療効果、すなわち、阻害活性などを最適化するために、持続放出性を有する形態で製剤化し、任意の１つ以上の成分または活性成分の制御放出速度を提供することができる。持続放出に好適な剤形としては、分解速度が異なる層または活性成分を含浸させた制御放出ポリマーマトリクスを含有する層状の錠剤、及びそのような含浸されたまたはカプセル化された多孔性ポリマーマトリクスを含有する錠剤またはカプセル剤の形態が挙げられる。

【００８０】
液体形態の調製物には、溶液、懸濁液及び乳濁液が含まれる。例示的に挙げられるのは、非経口注射用の水もしくは水プロピレングリコール溶液、または経口溶液、懸濁液及び乳濁液用に甘味料及び乳白剤を添加したものである。

【００８１】
吸入に好適なエアゾール調製物としては、圧縮された不活性ガス、例えば、窒素などの薬学的に許容される担体と混合することができる溶液及び粉末の形態の固体を挙げることができる。

【００８２】
坐剤を調製する場合、脂肪酸グリセリドの混合物、例えば、カカオ脂などの低融点のロウをまず溶かし、そこに活性成分を攪拌または類似の混合操作によって均一に分散させる。次いで、溶融した均一な混合物を適切な型に流し込み、冷却して固化させる。

【００８３】
更に、経口または非経口のいずれかの投与のために、使用直前に液体形態の調製物に変換される固体形態の調製物も含まれる。そのような液体形態には、溶液、懸濁液及び乳濁液が含まれる。

【００８４】
更に、本発明の化合物は、経皮塗布を介して投与され得る。経皮吸収型組成物は、クリーム剤、ローション剤、エアゾール剤及び／または乳剤の形態を有し得る。

【００８５】
カプセル剤という用語は、メチルセルロース、ポリビニルアルコールまたは変性ゼラチンもしくはデンプンからなる特別な容器またはケーシングを指し、その中に活性剤を封入することができる。典型的に、ハードシェルカプセル剤は、骨と比較的高いゲル強度を有する豚皮ゼラチンの混合物から調製される。カプセル剤自体が少量の着色剤、乳白剤、軟化剤及び保存剤を含んでもよい。

【００８６】
錠剤とは、活性成分を好適な増量剤とともに含有する圧縮または打錠された固体剤形を意味する。錠剤は、当業者に知られている湿式造粒法、乾式造粒法または圧縮法によって、得られた混合物または顆粒を圧縮することによって製造することができる。

【００８７】
経口ゲル剤は、親水性半固体マトリクス中に分散または可溶化された活性成分を指す。

【００８８】
組成物用粉末は、活性成分及び好適な増量剤を含有する粉末混合物を指し、水またはジュース中に懸濁することができる。

【００８９】
好適な増量剤は、通常、組成物または剤形の大部分を形成する物質である。好適な増量剤としては、ラクトース、スクロース、マンニトール及びソルビトールなどの糖；小麦、トウモロコシ、米及びジャガイモに由来するデンプン；ならびに微結晶セルロースなどのセルロースが挙げられる。組成物中の増量剤の量は、全組成物の重量あたり約５～約９５％、好ましくは重量あたり約２５～約７５％、更に好ましくは重量あたり約３０～約６０％の範囲であり得る。
【００９０】
崩壊剤という用語は、医薬物質の崩壊及び放出を補助するために組成物に添加される材料を指す。好適な崩壊剤としては、デンプン、冷水に可溶性であるカルボキシメチルデンプンナトリウムなどの修飾デンプン；ローカストビーンガム、カラヤ、グアーガム、トラガカント及び寒天などの天然及び合成ガム；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、微結晶セルロース及び架橋微結晶セルロース、例えば、クロスカルメロースナトリウム；アルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩；ベントナイトなどの粘土ならびに発泡性混合物が挙げられる。組成物中に使用される崩壊剤の量は、組成物の重量あたり約２～２０％、更に好ましくは重量あたり約５～約１０％の範囲であり得る。
【００９１】
結合剤は、粉末同士を結合させるまたは「接着させる」物質であることを特徴とし、そのため、製剤中で「接着剤」の役割を果たすものである。結合剤は、増量剤または崩壊剤に既に利用可能である粘着デンプンをもたらす。好適な結合剤としては、スクロースなどの糖；小麦、トウモロコシ、米及びジャガイモに由来するデンプン；アラビアゴム、ゼラチン及びトラガカントなどの天然ガム；アルギン酸、アルギン酸ナトリウム及びアルギン酸アンモニウムカルシウムなどの海藻の誘導体、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース材料、ポリビニルピロリドンならびにケイ酸アルミニウムマグネシウムなどの無機化合物が挙げられる。組成物中の結合剤の量は、全組成物の重量あたり約２～約２０％、好ましくは重量あたり約３～約１０％、更に好ましくは重量あたり約３～約６％の範囲であり得る。
【００９２】
滑沢剤という用語は、錠剤、顆粒剤などを圧縮した後に、摩擦を減らすことによって、鋳型またはプレス型から離型させるために剤形に加えられる物質を指す。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウムなどの金属ステアリン酸塩；ステアリン酸；高融点ロウ、ならびに塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール及びＤ，Ｌ－ロイシンなどの水溶性滑沢剤が挙げられる。滑沢剤は、顆粒の表面だけでなく、顆粒と打錠機の部品との間にも存在する必要があるという事実のため、典型的には、圧縮前の最終工程で添加される。組成物中の滑沢剤の量は、全組成物の重量あたり約０．２～約５％、好ましくは重量あたり約０．５～約２％、更に好ましくは、重量あたり約０．３～約１．５％の範囲であり得る。
【００９３】
滑沢剤は、流動が滑らかで均一となるように、顆粒の固結を防ぎ、流動性を改善する材料である。好適な滑沢剤としては、二酸化ケイ素及びタルクが挙げられる。組成物中の滑沢剤の量は、全組成物の重量あたり約０．１～約５％、好ましくは重量あたり約０．５～約２％の範囲であり得る。
【００９４】
着色剤は、組成物または剤形に色を付ける補助剤である。そのような補助剤は、粘土または酸化アルミニウムなどの好適な吸着手段に吸着される、食品品質を有する着色剤を含み得る。使用される着色剤の量は、組成物の重量あたり約０．１～約５％、好ましくは重量あたり約０．１～約１％で変わり得る。
【００９５】

本明細書で使用される場合、トランスグルタミナーゼ阻害剤の「薬学的に有効な量」は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで処理された細胞またはｉｎ　ｖｉｖｏで治療される患者のいずれかにおいて、所望の生理学的結果を達成するために有効な量または活性である。具体的に、薬学的に有効な量は、臨床的に定義されたトランスグルタミナーゼ２に関連する病理過程のうちの１つ以上を特定の期間にわたって阻害するのに十分な量である。有効量は、式（Ｉ）の特定の化合物によって変わり得、更に、治療を受ける対象及び疾患の重症度に関連する複数の因子及び条件に依存する。例えば、阻害剤がｉｎ　ｖｉｖｏで投与される場合、患者の年齢、体重及び健康状態などの因子、ならびに前臨床動物試験から得られた用量反応曲線及び毒性に関するデータが考慮されるべきデータの１つである。本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物の形態の阻害剤をｉｎ　ｖｉｖｏで細胞と接触させる場合、吸収、半減期、用量、毒性などのパラメーターを決定するために、複数の前臨床ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験が設計される。所定の薬学的活性成分の薬学的に有効な量を決定することは、当業者の通常の技術の一部である。

【実施例】

【００９６】

実施例で使用される以下の略称は、以下の意味を有する。

Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、ＢｏｃＯＳｕ（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ－スクシンイミド）ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＤＭＡＰ（４－（ジメチルアミノ）－ピリジン）、ＴＥＡ（トリエチルアミン）、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）、ＤＭＰ（デス－マーチンペルヨージナン）、ＤＩＰＥＡ（Ｎ－エチルジイソプロピルアミン）、Ｇｌｕ（グルタミン酸）、ＥＤＣ（１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）、ＨＡＴＵ（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート）、ＨＯＢｔ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル）、ｔＢｕ（ｔｅｒｔ－ブチル）。

【００９７】

化学的実施例

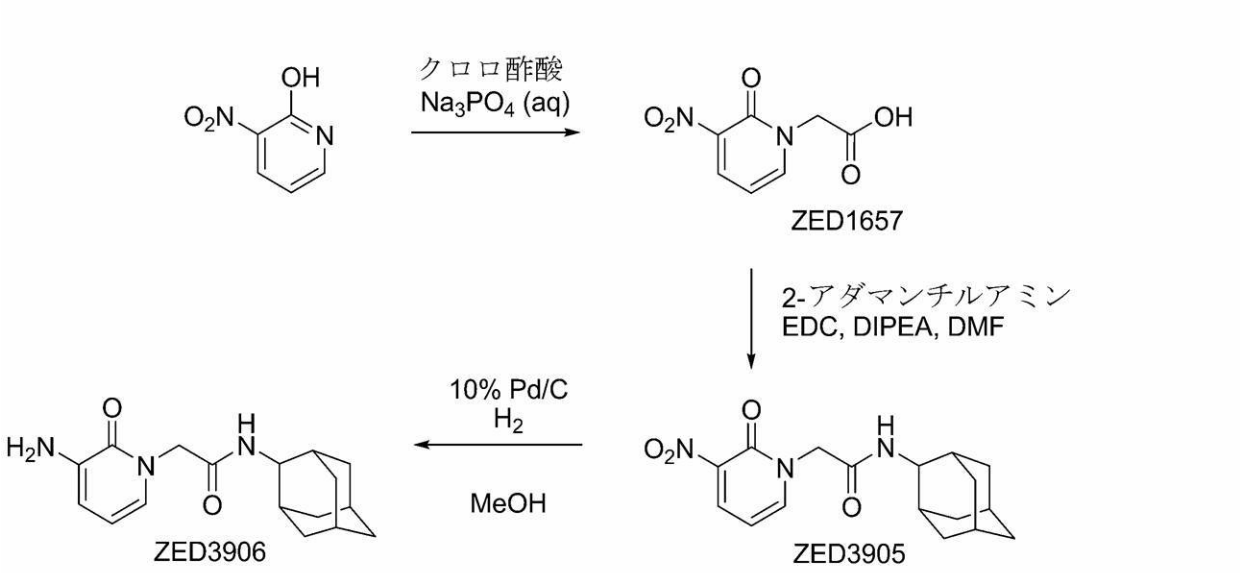
以下の実施例は、本知的財産権の保護範囲をこれらの具体例に限定することなく、選択された化合物をもって本発明を説明することを意図している。類似の化合物及び類似の合成方法に従って製造された化合物が本知的財産権の保護範囲に含まれることは、当業者にとって明らかである。

【００９８】

実施例ＩＩＩ．合成法ＩＩＩ

スキームＩＩＩ－１

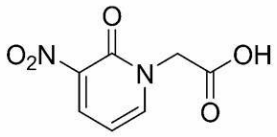
【化９３】



【００９９】

１　化合物ＺＥＤ１６５７の調製

【化９４】



２－（３－ニトロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸

化学式：$C_7H_6N_2O_5$
正確な質量：198.03
分子量：198.13

３０．０ｇ（２１４ｍｍｏｌ）の２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジン及び４０．５ｇ（２当量）のクロロ酢酸を６００ｍＬの水に懸濁した。４０℃で、２４５ｇ（３当量）のリン酸三ナトリウム十二水和物を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。２５０ｍＬのＨＣｌ（３２％）を加え、懸濁液を４℃で更に一晩撹拌した。沈殿物を濾過し、乾燥させた。

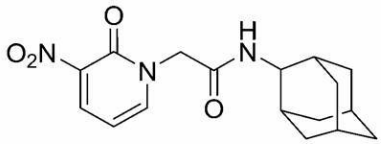
収量：４１．２ｇ、９７％

ＥＳＩ－ＭＳ：　１９９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【００１００】

２　化合物ＺＥＤ３９０５の調製

【化９５】



Ｎ－（２－アダマンチル）－２－（３－ニトロ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセトアミド

化学式：$C_{17}H_{21}N_3O_4$
正確な質量：331.15
分子量：331.37

１７．０ｇ（８５．８ｍｍｏｌ）のＺＥＤ１６５７、１６．１ｇ（１当量）の２－アダマ

ンタンアミン塩酸塩及び１１．６ｇ（１当量）のＨＯＢｔを２００ｍＬのＤＭＦ及び１７．９ｍＬ（１．２当量）のＤＩＰＥＡ中に溶解した。１８．１ｇ（１．１当量）の１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を５００ｍＬのＤＣＭ中に溶解した。溶液を２００ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。

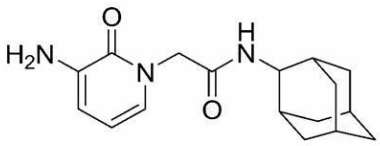
収量：２４．１ｇ、８５％

ＥＳＩ－ＭＳ：　３３２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１０１】

３　化合物ＺＥＤ３９０６の調製

【化９６】



２－（３－アミノ－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）－Ｎ－（２－アダマンチル）アセトアミド

化学式: $C_{17}H_{23}N_3O_2$

正確な質量: 301.18

分子量: 301.38

２４．２ｇ（７３．０ｍｍｏｌ）のＺＥＤ３９０５を６００ｍＬのＭｅＯＨに懸濁した後、２．４２ｇのパラジウム（１０％）活性炭（非還元）を加えた。懸濁液を水素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。

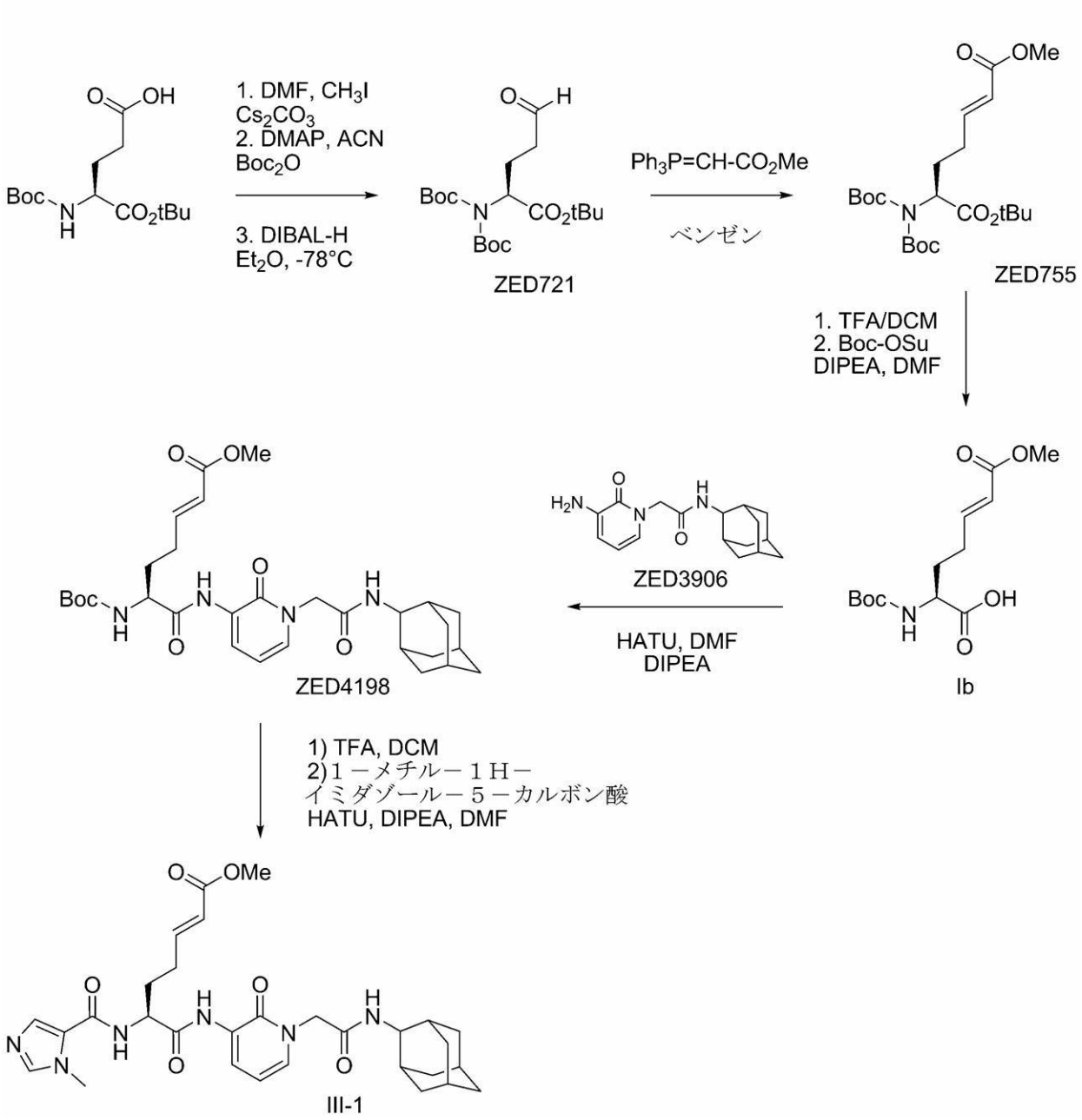
収量：１５．７ｇ、７１％

ＥＳＩ－ＭＳ：　３０２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１０２】

スキームＩＩＩ－２

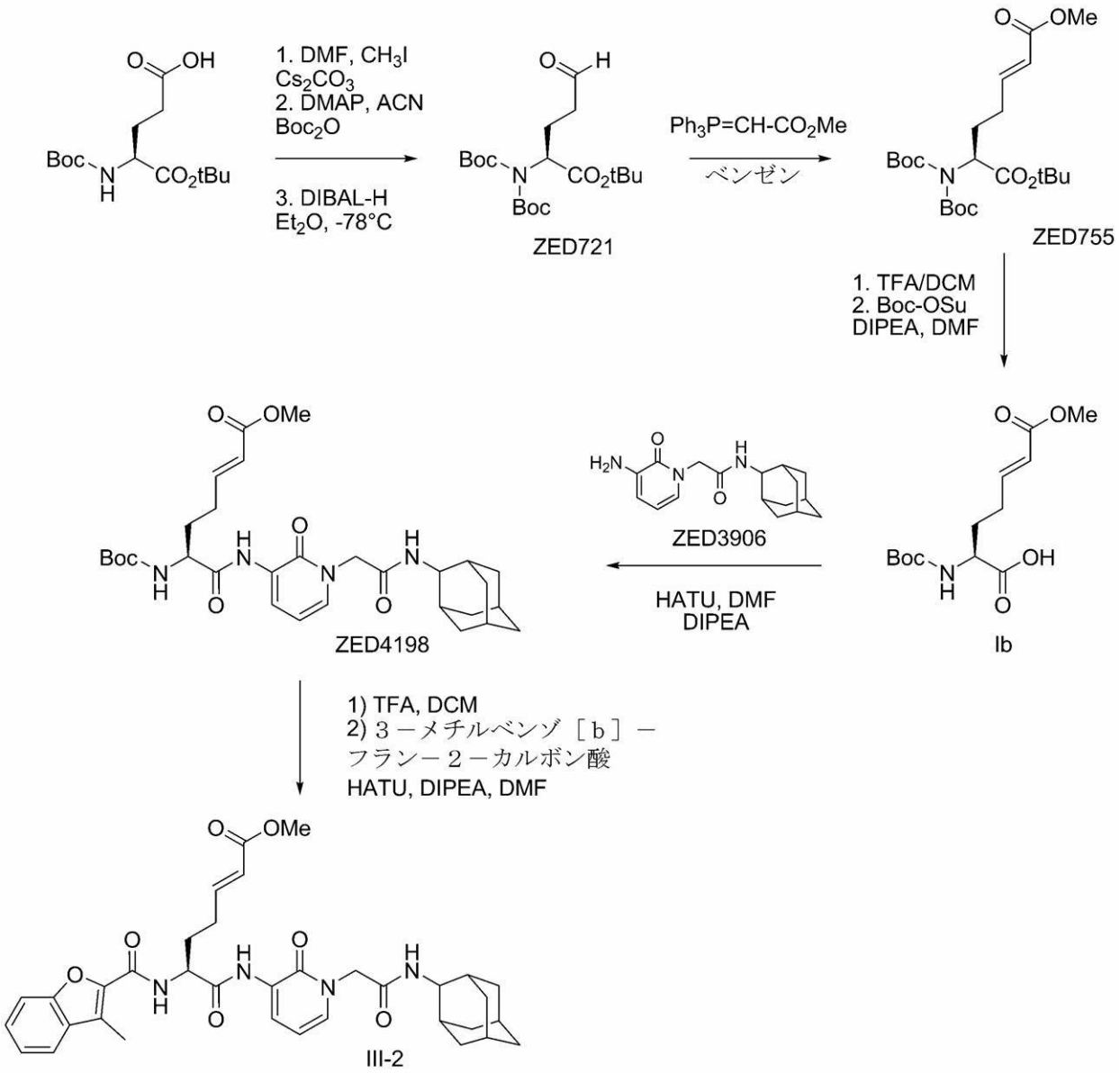
【化９７】



【０１０３】

スキームＩＩＩ－３

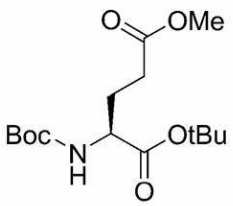
【化９８】



【０１０４】

化合物ＺＥＤ７８８の調製

【化９９】



（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）
ペンタン二酸１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル
化学式: $C_{15}H_{27}NO_6$
正確な質量: 317,18
分子量: 317,38

１２．０ｇのＢｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ（３９．６ｍｍｏｌ）及び７．０９ｇの炭酸セシウム（２１．８ｍｍｏｌ、０．５５当量）を１００ｍｌのＤＭＦに懸濁し、室温で１

時間撹拌した。２．４７ｍｌのヨードメタン（３９．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に溶解し、クエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物をそのまま更に精製することなく使用した。

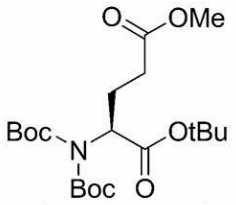
収量：１３．４ｇ、＞１００％

ＥＳＩ－ＭＳ：　３１８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１０５】

化合物ＺＥＤ７２０の調製

【化１００】



（Ｓ）－２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン二酸１－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル

化学式: $C_{20}H_{35}NO_8$

正確な質量: 417,24

分子量: 417,49

１３．４ｇのＺＥＤ７８８（約３９，６ｍｍｏｌ）及び９８６ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（ＤＭＡＰ）を３０ｍｌのアセトニトリル中に溶解した。１００ｍｌのアセトニトリル中の１７．６ｇの炭酸水素ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７７．１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に溶解し、クエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物をそのまま更に精製することなく使用した。

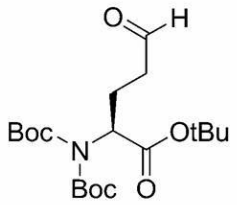
収量：１３．７ｇ、８３％

ＥＳＩ－ＭＳ：　４１８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１０６】

化合物ＺＥＤ７２１の調製

【化１０１】



（Ｓ）－２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸－ｔｅｒｔ－ブチル

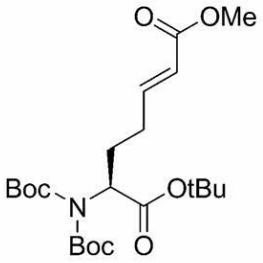
化学式: $C_{19}H_{33}NO_7$

正確な質量: 387,23

分子量: 387,47

１３．７ｇのＺＥＤ７２０（３２．８ｍｍｏｌ）を２００ｍｌの脱水ジエチルエーテル中に溶解し、アルゴン雰囲気下、－７８℃まで冷却した。３６．１ｍｌの水素化ジイソブチルアルミニウム（ヘキサン中１Ｍ）を滴下し、溶液を－７８℃で３０分間撹拌した後、酒石酸カリウムナトリウム（ロッシェル塩）溶液でクエンチした。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物をそのまま更に精製することなく使用した。

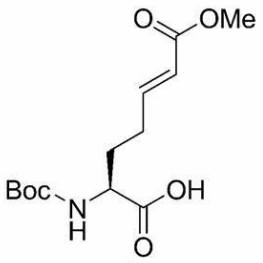
収量：１３．３ｇ、＞１００％
ＥＳＩ－ＭＳ：　３８８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１０７】
化合物ＺＥＤ７５５の調製
【化１０２】



（Ｓ，Ｅ）－６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘプター２－エン二酸７－ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル

化学式：$C_{22}H_{37}NO_8$
正確な質量：443,25
分子量：443,53

１３．３ｇのＺＥＤ７２１（約３２．８ｍｍｏｌ）を６０ｍｌのベンゼン中に溶解し、１１．２ｇの（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（１当量）を分割して加えた。一晩撹拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。
収量：１２．０ｇ、８３％
ＥＳＩ－ＭＳ：　４４４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１０８】
化合物Ｉｂの調製
【化１０３】



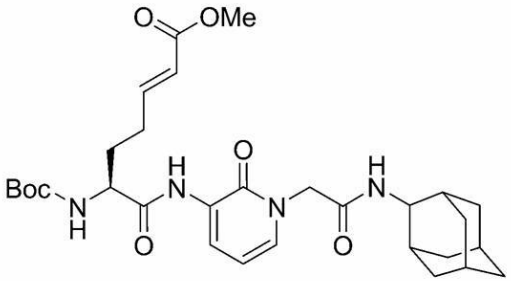
（Ｓ，Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－７－メトキシ－７－オキソヘプター５－エン酸

化学式：$C_{13}H_{21}NO_6$
正確な質量：287,14
分子量：287,31

１２．０ｇのＺＥＤ７５５（２７．１ｍｍｏｌ）を１００ｍｌのＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１）中に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を１００ｍｌのＤＭＦ及び９．２３ｍｌのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解した。７．１５ｇのＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）スクシンイミドを加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に溶解し、クエン酸溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。
収量：５．８９ｇ、７６％
ＥＳＩ－ＭＳ：　２８８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１０９】

４　化合物ＺＥＤ４１９８の調製

【化１０４】



（Ｓ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプタン酸メチル

化学式: $C_{30}H_{42}N_4O_7$

正確な質量: 570.31

分子量: 570.68

１．６７ｇ（５．８０ｍｍｏｌ）の（Ｓ，Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－７－メトキシ－７－オキソヘプタ－５－エン酸（Ｉｂ）、２．２１ｇ（１当量）ＨＡＴＵ及び１．７５ｇ（１当量）ＺＥＤ３９０６を２５ｍＬのＤＭＦ及び１．９７ｍＬのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解し、４５℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を１００ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解し、３０ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。

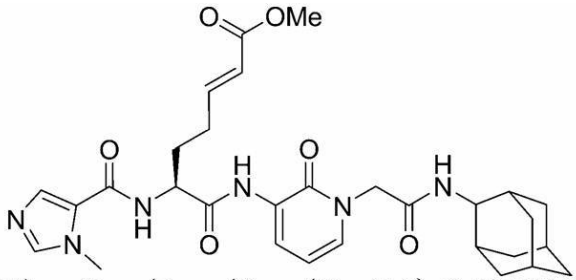
収量：１．６５ｇ、５０％

ＥＳＩ－ＭＳ：　５７１．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１１０】

５　化合物ＩＩＩ－１の調製

【化１０５】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

化学式: $C_{30}H_{38}N_6O_6$

正確な質量: 578.29

分子量: 578.66

２００ｍｇ（０．３５ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４１９８を６ｍｌのＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１）中に溶解し、室温で１時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を９ｍｌのＤＭＦ中に溶解した。４４．２ｍｇ（１当量）の１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸、１３３ｍｇ（１当量）のＨＡＴＵ及び１１９μｌ（２当量）のＤＩＰＥＡを加え、反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製した。

収量：１６５ｍｇ、８１％

ＥＳＩ－ＭＳ：　５７９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

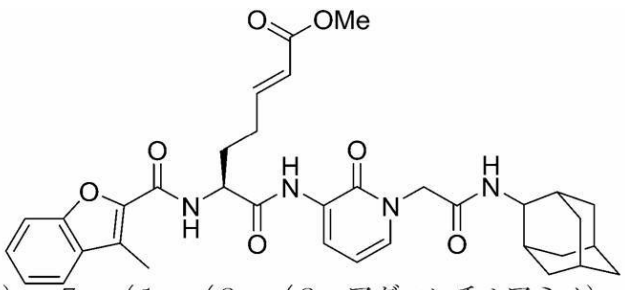
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－Ｄ６，　５００　ＭＨｚ，　δ　［ｐｐｍ］：　１．５０　／

／２．００（ｄ／／ｄ，２Ｈ／／２Ｈ，アダマンチル－Ｃ４－Ｈ$_2$），１．７０／／１．８０（ｍ，４Ｈ，アダマンチル－Ｃ４－Ｈ$_2$），１．７８（ｍ，２Ｈ，アダマンチル－Ｃ１－Ｈ），１．７８（ｍ，２Ｈ，アダマンチル－Ｃ６－Ｈ$_2$），１．８０（ｍ，２Ｈ，アダマンチル－Ｃ５－Ｈ），１．９０／／２．０３（ｍ／／ｍ，１Ｈ／／１Ｈ，β－ＣＨ$_2$），２．３２（ｍ，２Ｈ，γ－ＣＨ$_2$），３．６２（ｓ，３Ｈ，Ｏ－ＣＨ$_3$），３．７９（ｓ，３Ｈ，イミダゾール－Ｎ－ＣＨ$_3$），３．８３（ｍ，１Ｈ，アダマンチル－Ｃ２－Ｈ），４．５８（ｄｄｄ，１Ｈ，α－ＣＨ$_2$），４．６６（ｓ，２Ｈ，Ｎ－ＣＨ$_2$），５．８５（ｍ，１Ｈ，＝ＣＨ－），６．２５（ｔ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ５－Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ，＝ＣＨ－），７．３３（ｄ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ６－Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ，イミダゾール－ＣＨ），７．７７（ｓ，１Ｈ，イミダゾール－ＣＨ），８．０９（ｄ，１Ｈ，アダマンチル－ＮＨ），８．２１（ｄ，１Ｈ，ピリジノン－Ｃ４－Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ，α－ＮＨ），９．２５（ｓ，１Ｈ，ピリジノン－ＮＨ）．^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ６，５００ＭＨｚ，δ［ｐｐｍ］：２６．７０／／２６．６４（アダマンチル－Ｃ５－Ｈ），２８．４４（γ－ＣＨ$_2$），２９．１０（β－ＣＨ$_2$），３０．９２（アダマンチル－Ｃ４－Ｈ$_2$），３１．４４（アダマンチル－Ｃ１－Ｈ），３３．４６（イミダゾール－Ｎ－ＣＨ$_3$），３６．７４（アダマンチル－Ｃ４’－Ｈ$_2$），３７．０９（アダマンチル－Ｃ６－Ｈ$_2$），５１．１４（Ｏ－ＣＨ$_3$），５１．６２（Ｎ－ＣＨ$_2$），５３．０７（α－ＣＨ$_2$），５３．３２（アダマンチル－Ｃ２－Ｈ），１０４．５９（ピリジノン－Ｃ５－Ｈ），１２１．０４（＝ＣＨ－），１２２．３０（ピリジノン－Ｃ４－Ｈ），１２５．０６（イミダゾール－Ｃｑ），１２７．９０（ピリジノン－Ｎ－Ｃｑ），１３２．７８（イミダゾール－ＣＨ），１３３．２６（ピリジノン－Ｃ６－Ｈ），１４２．１８（イミダゾール－ＣＨ），１４８．５４（＝ＣＨ－），１５６．６０（ピリジノン－Ｃ＝Ｏ），１６０．２４（イミダゾール－Ｃ＝Ｏ），１６５．７１（Ｃ＝Ｏ－アダマンチルアミド），１６５．９８（Ｃｑ　メチルエステル），１７０．６９（Ｃ＝Ｏ－ＮＨ－ピリジノン）．

【０１１１】

６　化合物ＩＩＩ－２の調製

【化１０６】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{35}H_{40}N_4O_7$

正確な質量: 628.29

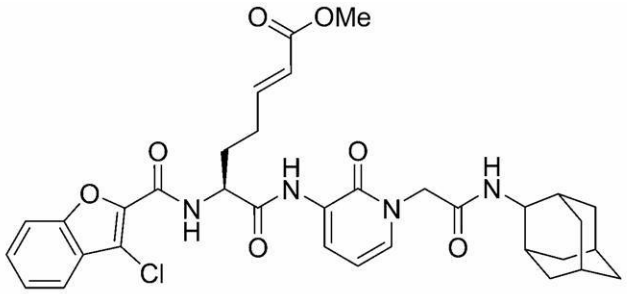
分子量: 628.71

化合物ＩＩＩ－２の合成の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸を使用して実施した。

収量：１０１ｍｇ、７５％（最終ステップ）

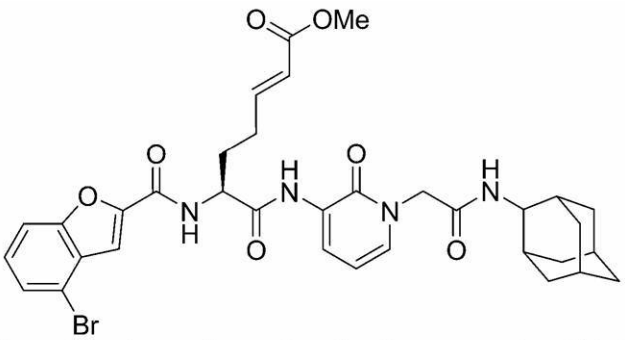
ＥＳＩ－ＭＳ：６２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１１２】
７　化合物ＩＩＩ－３の調製
【化１０７】



（Ｓ，Ｅ）－６－（３－クロロベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{37}ClN_4O_7$
正確な質量: 648.24
分子量: 649.13

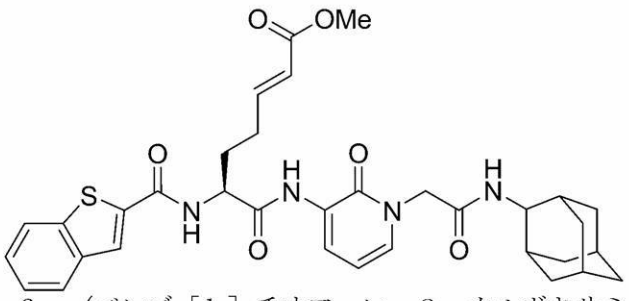
化合物ＩＩＩ－３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－クロロベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２１４ｍｇ、８２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４９．３　／　６５１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１１３】
８　化合物ＩＩＩ－４の調製
【化１０８】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４－ブロモベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{37}BrN_4O_7$
正確な質量: 692.18
分子量: 693.58

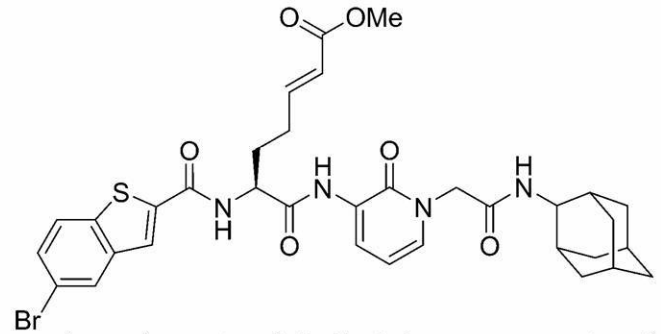
化合物ＩＩＩ－４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－ブロモ－１－ベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１０４ｍｇ、７６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６９３．３　／　６９５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１１４】
９　化合物ＩＩＩ－５の調製

【化１０９】



（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{34}H_{38}N_4O_6S$
正確な質量：630.25
分子量：630.75

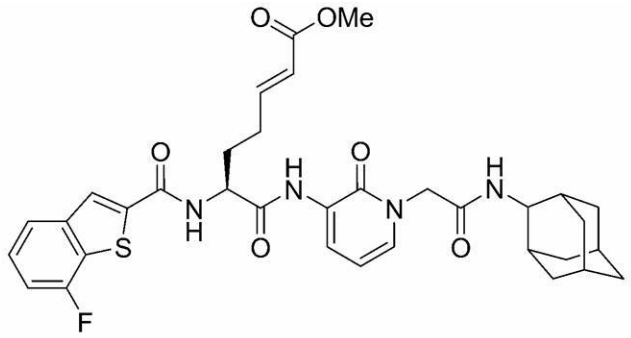
化合物ＩＩＩ－５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３５６ｍｇ、８５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１１５】
１０　化合物ＩＩＩ－６の調製
【化１１０】



（Ｓ，Ｅ）－６－（５－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{34}H_{37}BrN_4O_6S$
正確な質量：708.16
分子量：709.65

化合物ＩＩＩ－６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに５－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１０２ｍｇ、７０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７０９．２　／　７１１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１１６】
１１　化合物ＩＩＩ－７の調製

【化１１１】



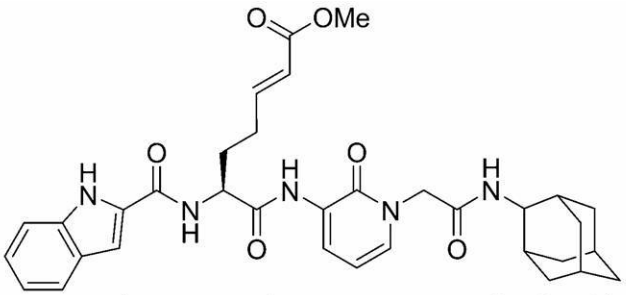
（Ｓ，Ｅ）－６－（７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{34}H_{37}FN_4O_6S$
正確な質量：648.24
分子量：648.74

化合物ＩＩＩ－７の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５６ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１１７】

１２　化合物ＩＩＩ－８の調製

【化１１２】



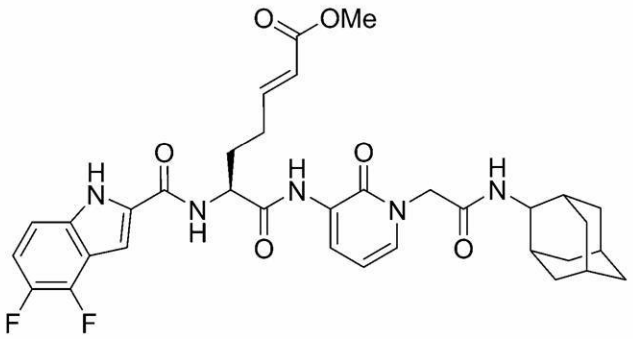
（Ｓ，Ｅ）－６－（１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{34}H_{39}N_5O_6$
正確な質量：613.29
分子量：613.70

化合物ＩＩＩ－８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：７９ｍｇ、７６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１１８】

１３　化合物ＩＩＩ－９の調製

【化１１３】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{34}H_{37}F_2N_5O_6$

正確な質量：649.27

分子量：649.68

化合物ＩＩＩ－９の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４，５－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して実施した。

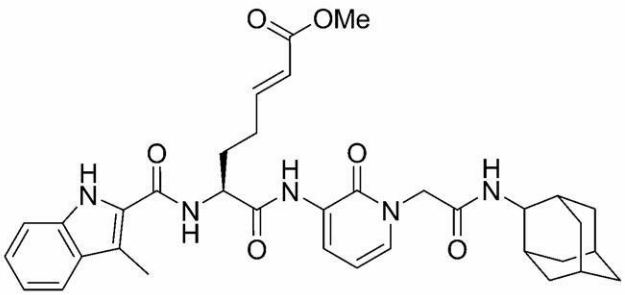
収量：４３ｍｇ、７６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６５０．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１１９】

１４　化合物ＩＩＩ－１０の調製

【化１１４】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{35}H_{41}N_5O_6$

正確な質量：627.31

分子量：627.73

化合物ＩＩＩ－１０の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して実施した。

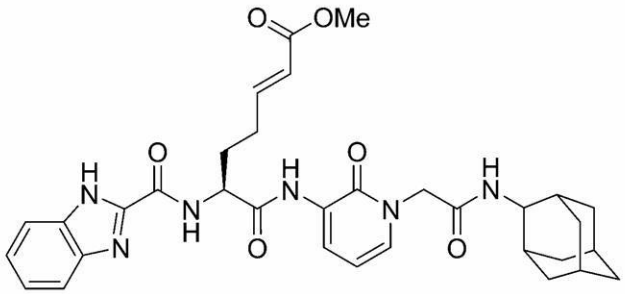
収量：７３ｍｇ、８２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６２８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２０】

１５　化合物ＩＩＩ－１１の調製

【化１１５】



（Ｓ，Ｅ）－６－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

化学式: $C_{33}H_{38}N_6O_6$

正確な質量: 614.29

分子量: 614.69

化合物ＩＩＩ－１１の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。

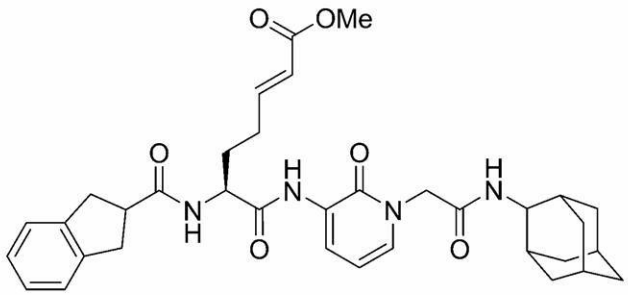
収量：２２ｍｇ、４１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６１５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２１】

１６　化合物ＩＩＩ－１２の調製

【化１１６】



（Ｓ，Ｅ）－６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_6$

正確な質量: 614.31

分子量: 614.73

化合物ＩＩＩ－１２の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボン酸を使用して実施した。

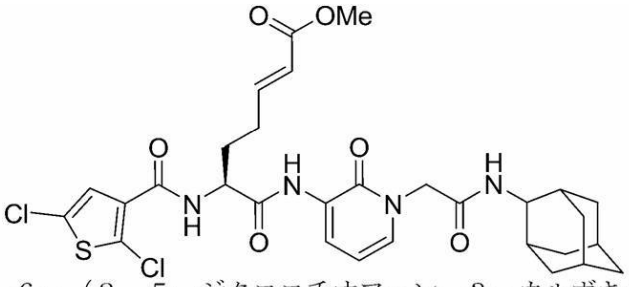
収量：５１ｍｇ、７５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６１５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２２】

１７　化合物ＩＩＩ－１３の調製

【化１１７】



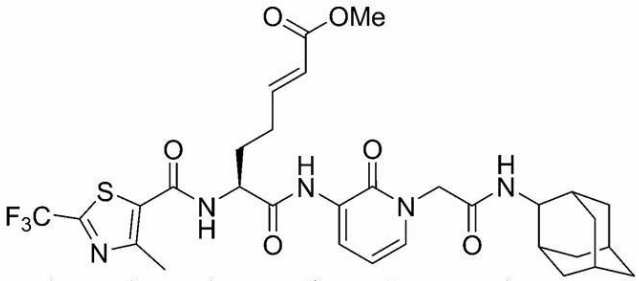
（Ｓ，Ｅ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量：648.16
分子量：649.59

化合物ＩＩＩ－１３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：７８ｍｇ、７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４９．３　／　６５１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２３】

１８　化合物ＩＩＩ－１４の調製

【化１１８】



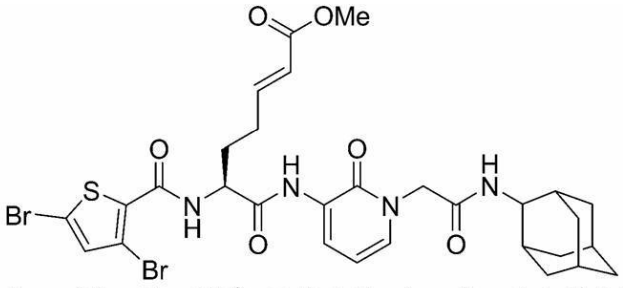
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{31}H_{36}F_3N_5O_6S$
正確な質量：663.23
分子量：663.71

化合物ＩＩＩ－１４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５２ｍｇ、６７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２４】

１９　化合物ＩＩＩ－１５の調製

【化１１９】



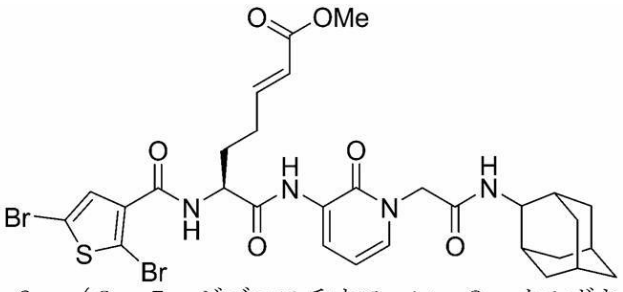
（Ｓ，Ｅ）－６－（３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$
正確な質量: 736.06
分子量: 738.49

化合物ＩＩＩ－１５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３，５－ジブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１４３ｍｇ、８６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７３７．２　／　７３９．２　／　７４１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２５】

２０　化合物ＩＩＩ－１６の調製

【化１２０】



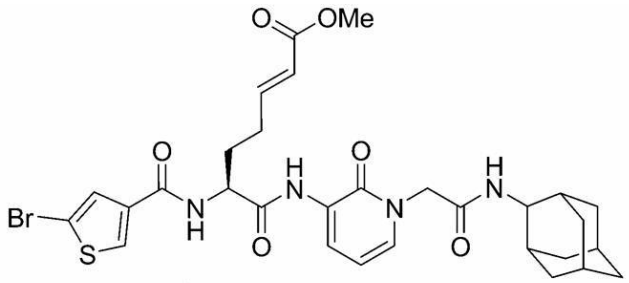
（Ｓ，Ｅ）－６－（２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$
正確な質量: 736.06
分子量: 738.49

化合物ＩＩＩ－１６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２，５－ジブロモチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１０７ｍｇ、６５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７３７．２　／　７３９．２　／　７４１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２６】

２１　化合物ＩＩＩ－１７の調製

【化１２１】



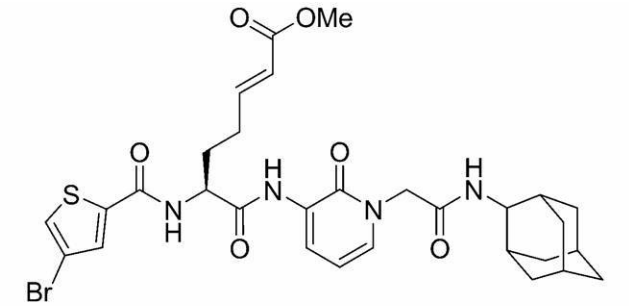
（Ｓ，Ｅ）－６－（５－ブロモチオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{35}BrN_4O_6S$
正確な質量: 658.15
分子量: 659.59

化合物ＩＩＩ－１７の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに５－ブロモチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：８９ｍｇ、８０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５９．２　／　６６１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２７】

２２　化合物ＩＩＩ－１８の調製

【化１２２】



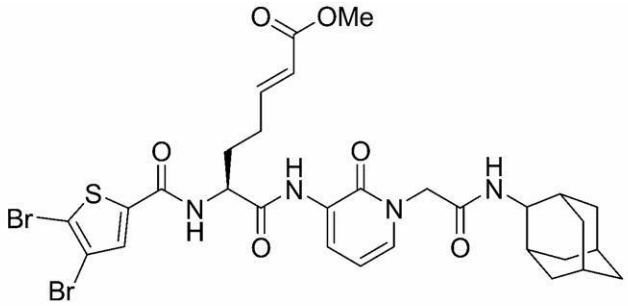
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{35}BrN_4O_6S$
正確な質量: 658.15
分子量: 659.59

化合物ＩＩＩ－１８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－ブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１４３ｍｇ、７６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５９．２　／　６６１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２８】

２３　化合物ＩＩＩ－１９の調製

【化１２３】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{30}H_{34}Br_2N_4O_6S$

正確な質量：736.06

分子量：738.49

化合物ＩＩＩ－１９の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４，５－ジブロモチオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。

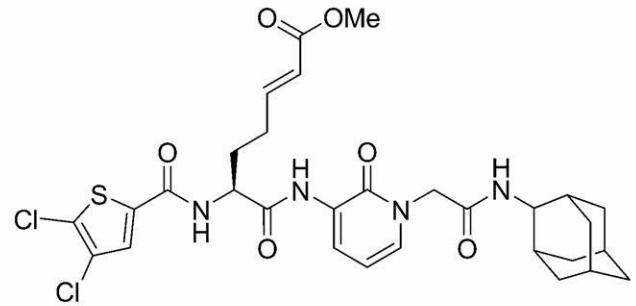
収量：５７ｍｇ、６４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　７３７．２　／　７３９．２　／　７４１．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１２９】

２４　化合物ＩＩＩ－２０の調製

【化１２４】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_6S$

正確な質量：648.16

分子量：649.59

化合物ＩＩＩ－２０の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４，５－ジクロロチオフェン－２－カルボン酸を使用して実施した。

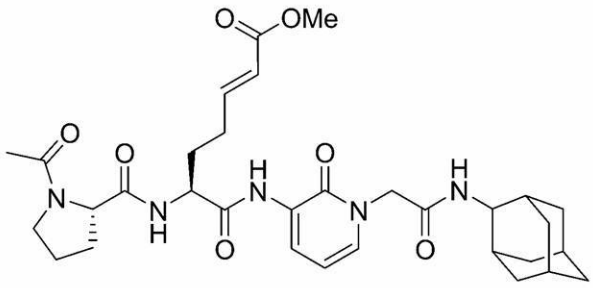
収量：７８ｍｇ、７３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４９．３　／　６５１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３０】

２５　化合物ＩＩＩ－２１の調製

【化１２５】



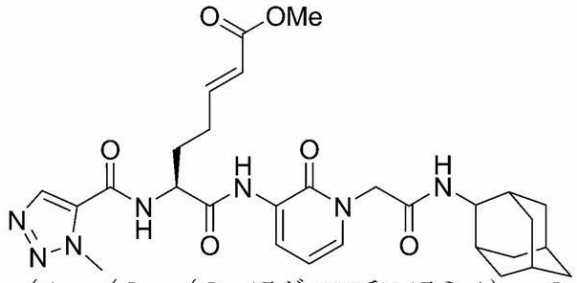
（Ｓ，Ｅ）－６－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{43}N_5O_7$
正確な質量: 609.32
分子量: 609.71

化合物ＩＩＩ－２１の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１１４ｍｇ、８６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３１】

２６　化合物ＩＩＩ－２２の調製

【化１２６】



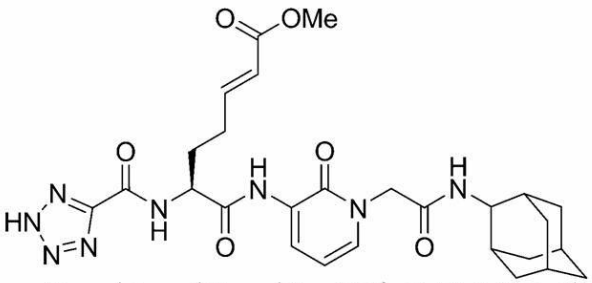
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{29}H_{37}N_7O_6$
正確な質量: 579.28
分子量: 579.65

化合物ＩＩＩ－２２の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４５ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３２】

２７　化合物ＩＩＩ－２３の調製

【化１２７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（２Ｈ－テトラゾール－５－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{27}H_{34}N_8O_6$

正確な質量: 566.26

分子量: 566.61

化合物ＩＩＩ－２３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２Ｈ－テトラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。

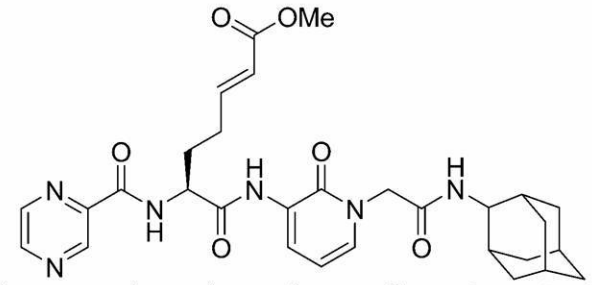
収量：４２ｍｇ、５７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５６７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３３】

２８　化合物ＩＩＩ－２４の調製

【化１２８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{30}H_{36}N_6O_6$

正確な質量: 576.27

分子量: 576.64

化合物ＩＩＩ－２４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにピラジン－２－カルボン酸を使用して実施した。

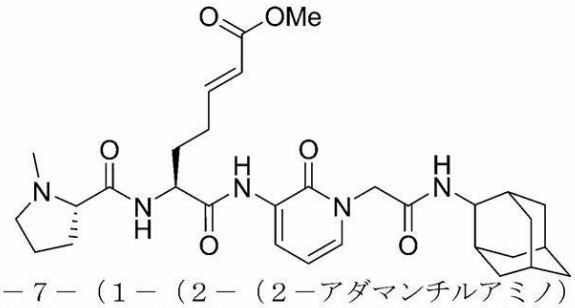
収量：５４ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５７７．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３４】

２９　化合物ＩＩＩ－２５の調製

【化１２９】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{31}H_{43}N_5O_6$

正確な質量：581.32

分子量：581.70

化合物ＩＩＩ－２５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－カルボン酸を使用して実施した。

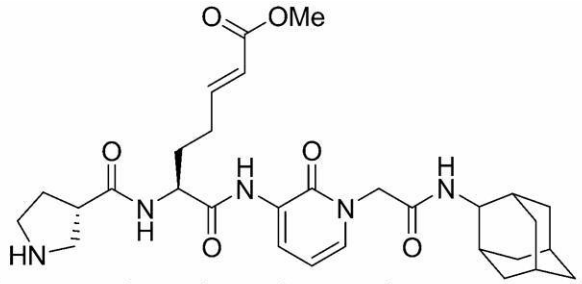
収量：８５ｍｇ、７９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３５】

３０　化合物ＩＩＩ－２６の調製

【化１３０】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（（Ｓ）－ピロリジン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{30}H_{41}N_5O_6$

正確な質量：567.31

分子量：567.68

化合物ＩＩＩ－２６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピロリジン－３－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。

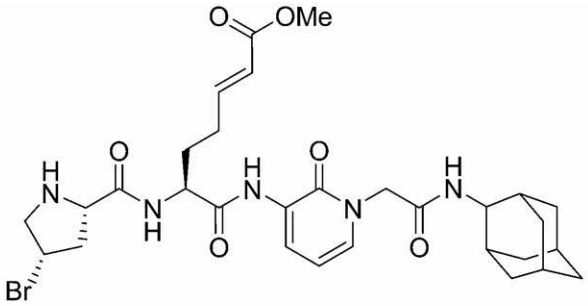
収量：７８ｍｇ、９３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５６８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３６】

３１　化合物ＩＩＩ－２７の調製

【化１３１】



（Ｓ，Ｅ）－６－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－ブロモピロリジン－２－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{30}H_{40}BrN_5O_6$

正確な質量: 645.22

分子量: 646.57

化合物ＩＩＩ－２７の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（２Ｓ，４Ｓ）－１－Ｂｏｃ－４－ブロモピロリジン－２－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。

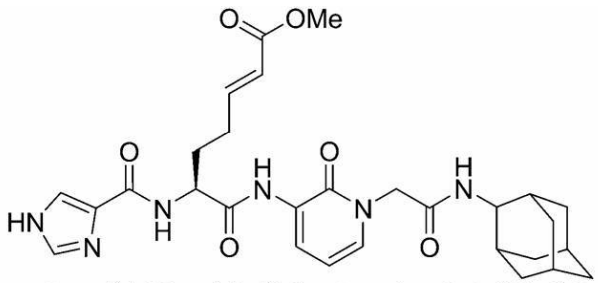
収量：５６ｍｇ、８９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４６．３　／　６４８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３７】

３２　化合物ＩＩＩ－２８の調製

【化１３２】



（Ｓ，Ｅ）－６－（１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{29}H_{36}N_6O_6$

正確な質量: 564.27

分子量: 564.63

化合物ＩＩＩ－２８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－Ｂｏｃ－イミダゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。

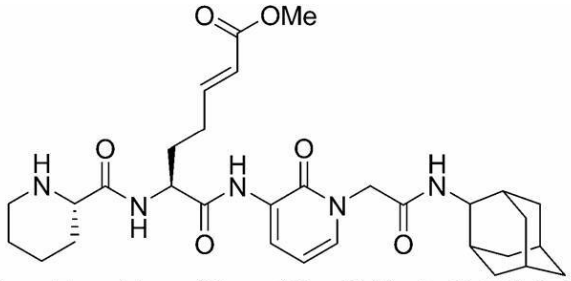
収量：４５ｍｇ、８６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５６５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３８】

３３　化合物ＩＩＩ－２９の調製

【化１３３】



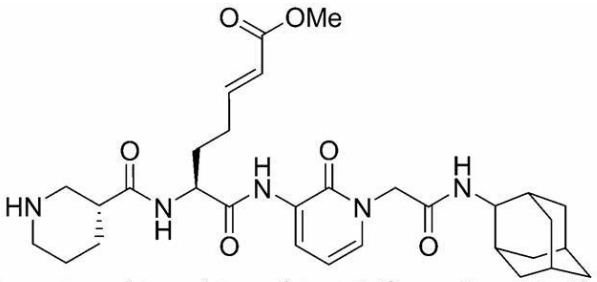
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{43}N_5O_6$
正確な質量: 581.32
分子量: 581.70

化合物ＩＩＩ－２９の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｓ）－１－Ｂｏｃ－ピペリジン－２－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。
収量：１０８ｍｇ、９４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３９】

３４　化合物ＩＩＩ－３０の調製

【化１３４】



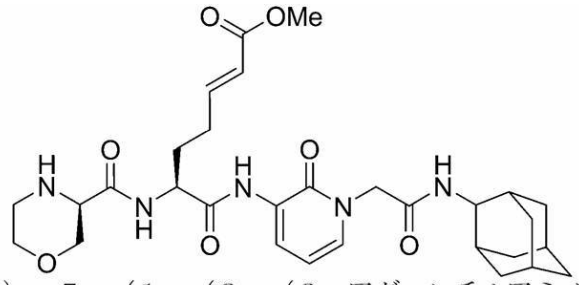
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{43}N_5O_6$
正確な質量: 581.32
分子量: 581.70

化合物ＩＩＩ－３０の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－１－Ｂｏｃ－ピペリジン－３－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。
収量：６８ｍｇ、８７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４０】

３５　化合物ＩＩＩ－３１の調製

【化１３５】



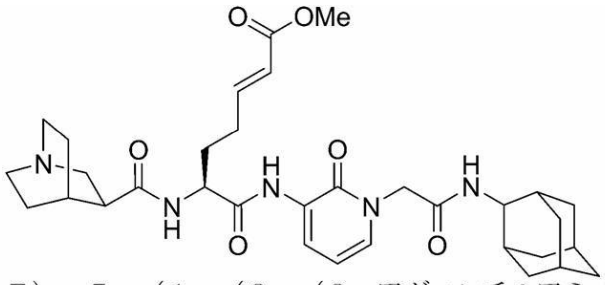
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（（Ｒ）－モルホリン－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{41}N_5O_7$
正確な質量: 583.30
分子量: 583.68

化合物ＩＩＩ－３１の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－４－Ｂｏｃ－モルホリン－３－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。
収量：７３ｍｇ、９０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４１】

３６　化合物ＩＩＩ－３２の調製

【化１３６】



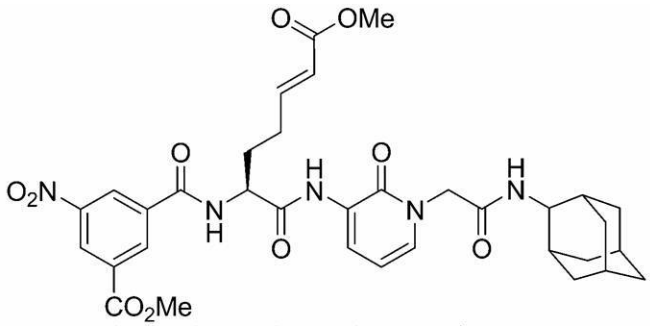
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（キヌクリジン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{33}H_{45}N_5O_6$
正確な質量: 607.34
分子量: 607.74

化合物ＩＩＩ－３２の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにキヌクリジン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２３ｍｇ、７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４２】

３７　化合物ＩＩＩ－３３の調製

【化１３７】



（Ｓ，Ｅ）－３－（１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－メトキシ－１，７－ジオキソヘプター５－エン－２－イルカルバモイル）－５－ニトロ安息香酸メチル

化学式: $C_{34}H_{39}N_5O_{10}$

正確な質量: 677.27

分子量: 677.70

化合物ＩＩＩ－３３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにモノ－メチル５－ニトロイソフタレートを使用して実施した。

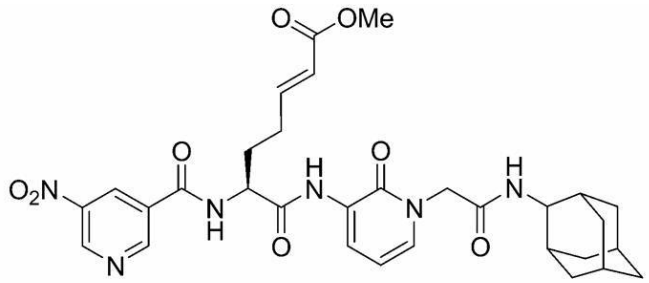
収量：６８ｍｇ、８６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６７８．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４３】

３８　化合物ＩＩＩ－３４の調製

【化１３８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（５－ニトロニコチンアミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{31}H_{36}N_6O_8$

正確な質量: 620.26

分子量: 620.65

化合物ＩＩＩ－３４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに５－ニトロニコチン酸を使用して実施した。

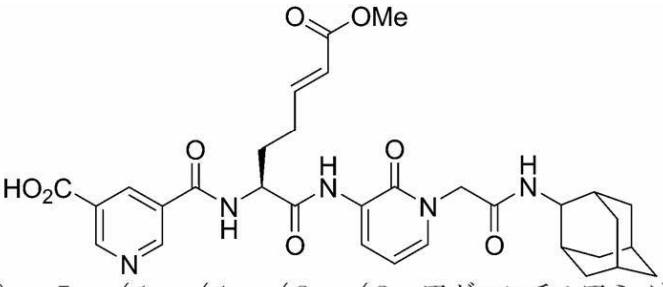
収量：５４ｍｇ、７５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６２１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４４】

３９　化合物ＩＩＩ－３５の調製

【化１３９】



（Ｓ，Ｅ）－５－（１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－メトキシ－１，７－ジオキソヘプタ－５－エン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸

化学式: $C_{32}H_{37}N_5O_8$

正確な質量: 619.26

分子量: 619.66

化合物ＩＩＩ－３５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに３，５－ピリジンジカルボン酸を使用して実施した。

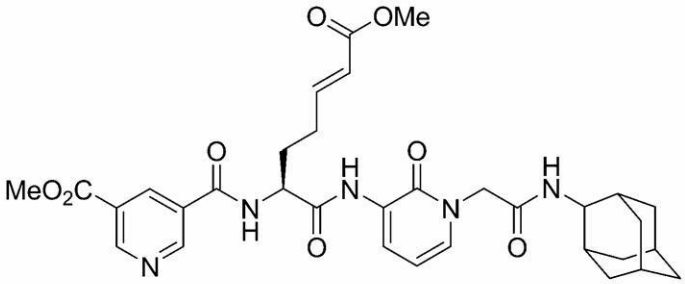
収量：２８ｍｇ、６３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６２０．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４５】

４０　化合物ＩＩＩ－３６の調製

【化１４０】



（Ｓ，Ｅ）－５－（１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－メトキシ－１，７－ジオキソヘプタ－５－エン－２－イルカルバモイル）ニコチン酸メチル

化学式: $C_{33}H_{39}N_5O_8$

正確な質量: 633.28

分子量: 633.69

化合物ＩＩＩ－３６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに５－（メトキシカルボニル）ニコチン酸を使用して実施した。

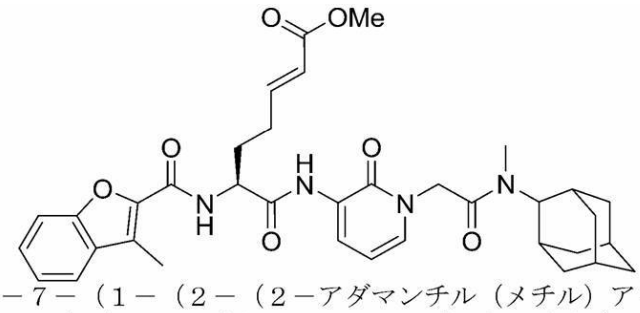
収量：４８ｍｇ、７７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６３４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４６】

４１　化合物ＩＩＩ－３７の調製

【化１４１】



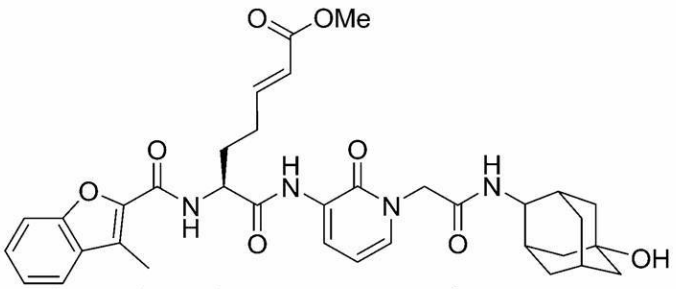
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 642.31
分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－３７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにＮ－メチル－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４２ｍｇ、４７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４７】

４２　化合物ＩＩＩ－３８の調製

【化１４２】



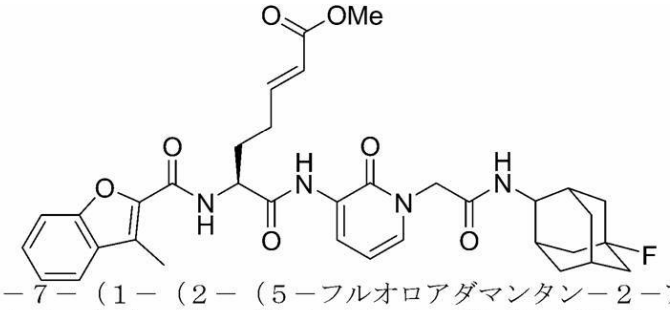
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－ヒドロキシアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{40}N_4O_8$
正確な質量: 644.28
分子量: 644.71

化合物ＩＩＩ－３８の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに５－ヒドロキシ－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３５ｍｇ、２４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４８】

４３　化合物ＩＩＩ－３９の調製

【化１４３】



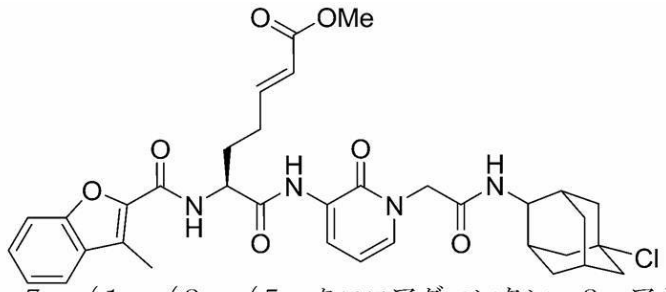
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－フルオロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}FN_4O_7$
正確な質量: 646.28
分子量: 646.71

化合物ＩＩＩＩ－３９の合成を、化合物ＩＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに５－フルオロ－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：６４ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１４９】

４４　化合物ＩＩＩ－４０の調製

【化１４４】



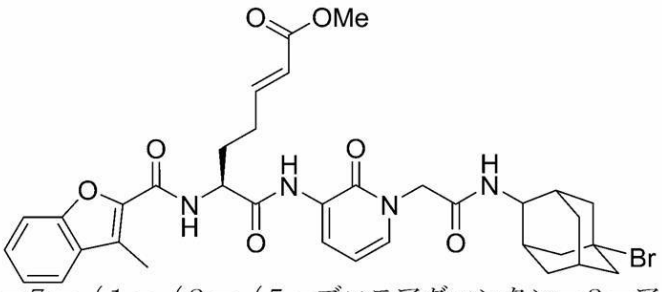
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－クロロアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}ClN_4O_7$
正確な質量: 662.25
分子量: 663.16

化合物ＩＩＩ－４０の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに５－クロロ－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３２ｍｇ、２７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６３．３　／　６６５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５０】

４５　化合物ＩＩＩ－４１の調製

【化１４５】



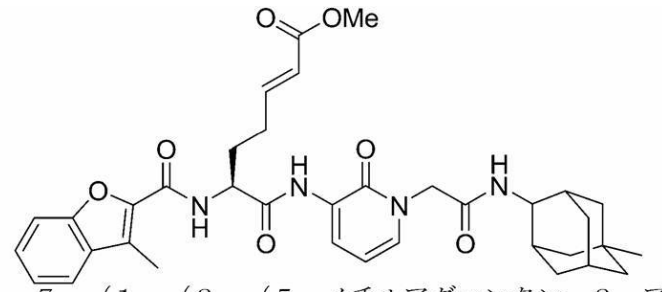
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－ブロモアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}BrN_4O_7$
正確な質量: 706.20
分子量: 707.61

化合物ＩＩＩ－４１の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに５－ブロモ－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４１ｍｇ、５７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７０７．３　／　７０９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５１】

４６　化合物ＩＩＩ－４２の調製

【化１４６】



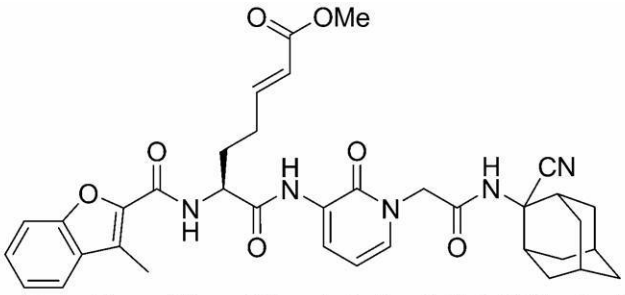
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－メチルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 642.31
分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－４２の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに５－メチル－２－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：５１ｍｇ、４７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５２】

４７　化合物ＩＩＩ－４３の調製

【化１４７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－カルボニトリルアダマンタン－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

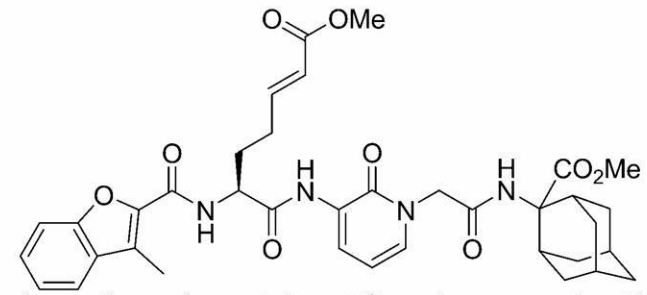
化学式: $C_{36}H_{39}N_5O_7$
正確な質量: 653.28
分子量: 653.72

化合物ＩＩＩ－４３の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに２－アミノアダマンタン－２－カルボニトリルを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３６ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５３】

４８　化合物ＩＩＩ－４４の調製

【化１４８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－メチルアダマンタン－２－カルボキシレート－２－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

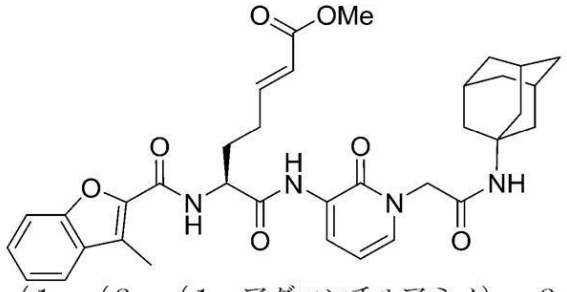
化学式: $C_{37}H_{42}N_4O_9$
正確な質量: 686.30
分子量: 686.75

化合物ＩＩＩ－４４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに２－アミノアダマンタン－２－カルボン酸２－メチルを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４９ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６８７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５４】

４９　化合物ＩＩＩ－４５の調製

【化１４９】



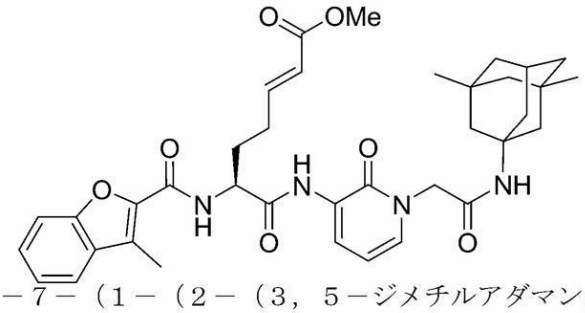
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{40}N_4O_7$
正確な質量: 628.29
分子量: 628.71

化合物ＩＩＩ－４５の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２１４ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５５】

５０　化合物ＩＩＩ－４６の調製

【化１５０】



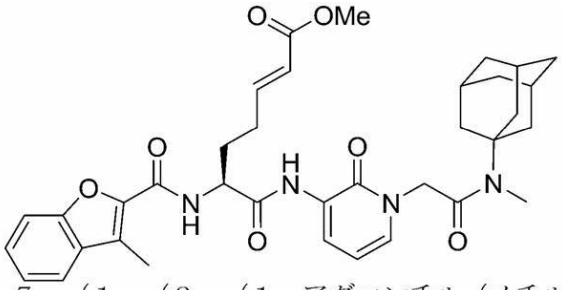
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{37}H_{44}N_4O_7$
正確な質量: 656.32
分子量: 656.77

化合物ＩＩＩ－４６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５－ジメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：６７ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５６】

５１　化合物ＩＩＩ－４７の調製

【化１５１】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（１－アダマンチル（メチル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$

正確な質量: 642.31

分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－４７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにＮ－メチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

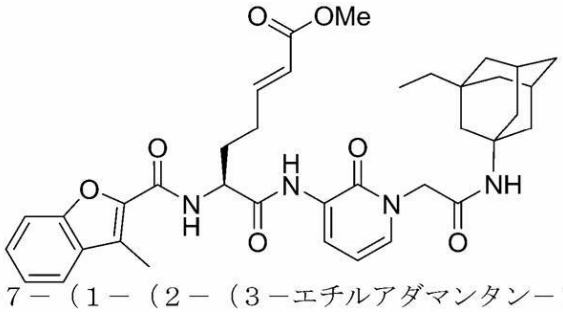
収量：３６ｍｇ、４１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５７】

５２　化合物ＩＩＩ－４８の調製

【化１５２】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－エチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{37}H_{44}N_4O_7$

正確な質量: 656.32

分子量: 656.77

化合物ＩＩＩ－４８の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－エチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

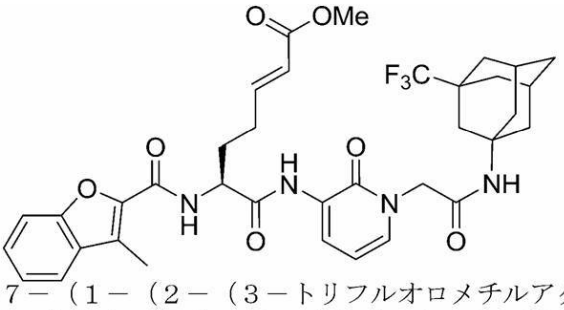
収量：７８ｍｇ、５４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６５７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５８】

５３　化合物ＩＩＩ－４９の調製

【化１５３】



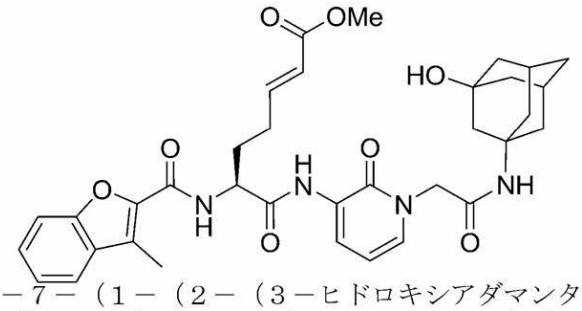
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－トリフルオロメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{36}H_{39}F_3N_4O_7$
正確な質量：696.28
分子量：696.71

化合物ＩＩＩ－４９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－トリフルオロメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２９ｍｇ、４５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６９７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１５９】

５４　化合物ＩＩＩ－５０の調製

【化１５４】



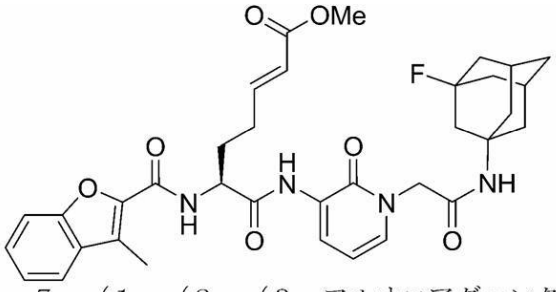
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－ヒドロキシアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{35}H_{40}N_4O_8$
正確な質量：644.28
分子量：644.71

化合物ＩＩＩ－５０の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－ヒドロキシ－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２３ｍｇ、３７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６０】

５５　化合物ＩＩＩ－５１の調製

【化１５５】



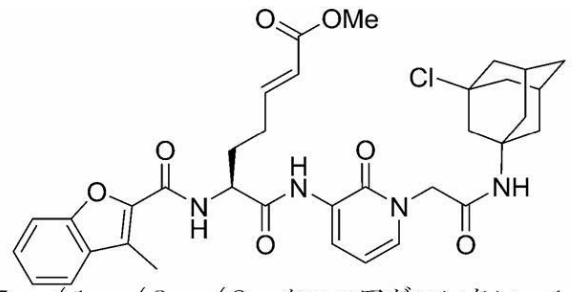
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－フルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}FN_4O_7$
正確な質量: 646.28
分子量: 646.71

化合物ＩＩＩ－５１の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－フルオロ－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：５６ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６１】

５６　化合物ＩＩＩ－５２の調製

【化１５６】



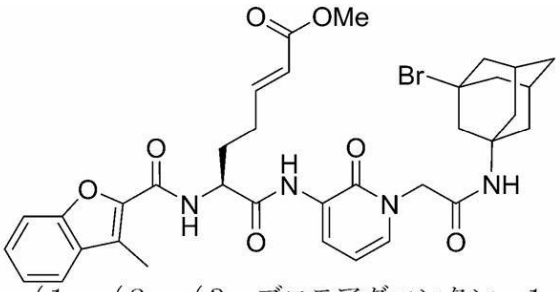
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－クロロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}ClN_4O_7$
正確な質量: 662.25
分子量: 663.16

化合物ＩＩＩ－５２の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－クロロ－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２４ｍｇ、３２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６３．３　／　６６５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６２】

５７　化合物ＩＩＩ－５３の調製

【化１５７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－ブロモアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{35}H_{39}BrN_4O_7$

正確な質量：706.20

分子量：707.61

化合物ＩＩＩ－５３の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－ブロモ－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

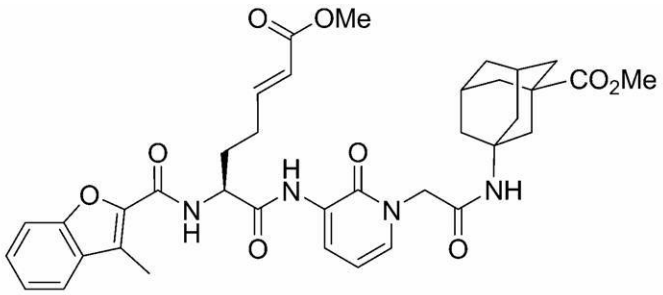
収量：２５ｍｇ、４２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　７０７．３　／　７０９．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６３】

５８　化合物ＩＩＩ－５４の調製

【化１５８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３－メチルアダマンタン－３－カルボキシレート－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{37}H_{42}N_4O_9$

正確な質量：686.30

分子量：686.75

化合物ＩＩＩ－５４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－アミノアダマンタン－１－カルボン酸メチルを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

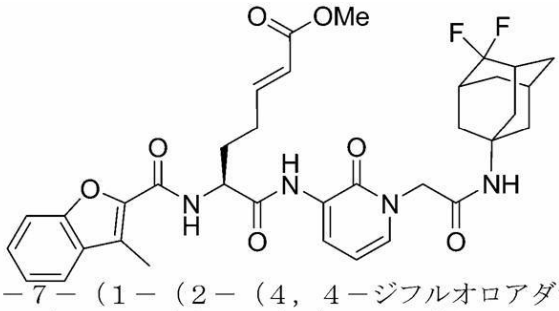
収量：３８ｍｇ、５２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６８７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６４】

５９　化合物ＩＩＩ－５５の調製

【化１５９】



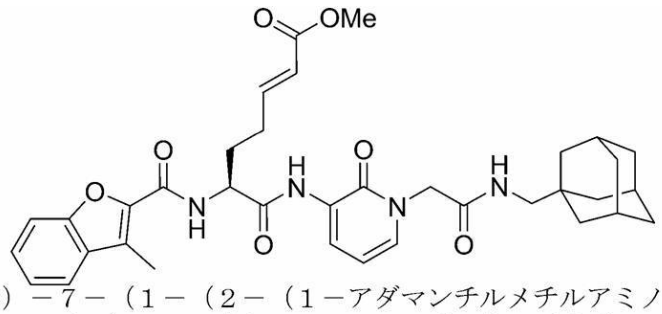
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（４，４－ジフルオロアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{38}F_2N_4O_7$
正確な質量: 664.27
分子量: 664.70

化合物ＩＩＩ－５５の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに４，４－ジフルオロ－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：１１ｍｇ、３６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６５】

６０　化合物ＩＩＩ－５６の調製

【化１６０】



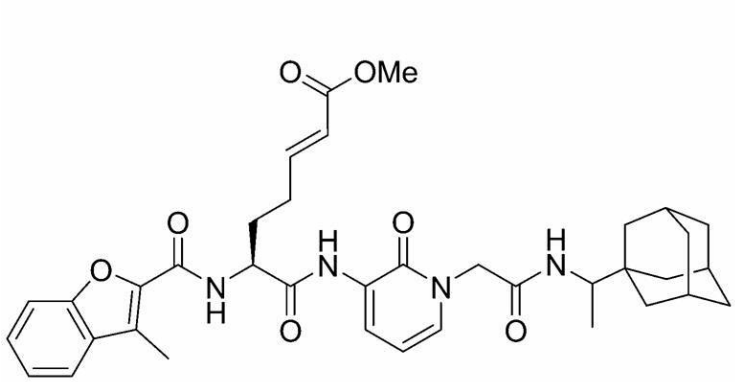
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（１－アダマンチルメチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 642.31
分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－５６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに１－アダマンタンメチルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４７ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１６６】

６１　化合物ＩＩＩ－５７の調製

【化１６１】



【０１６７】

化合物ＩＩＩ－５７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに１－リマンタジンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

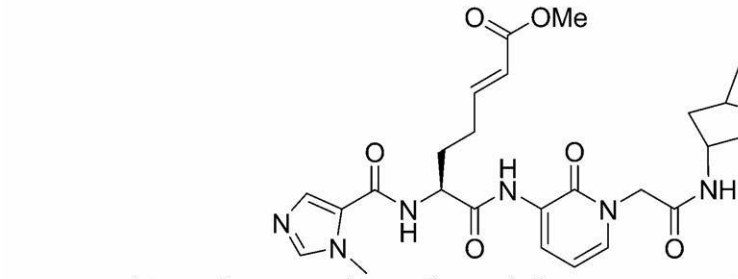
収量：２３ｍｇ、３５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６５７．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１６８】

６２　化合物ＩＩＩ－５８の調製

【化１６２】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{27}H_{34}N_6O_6$

正確な質量：538.25

分子量：538.60

化合物ＩＩＩ－５８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

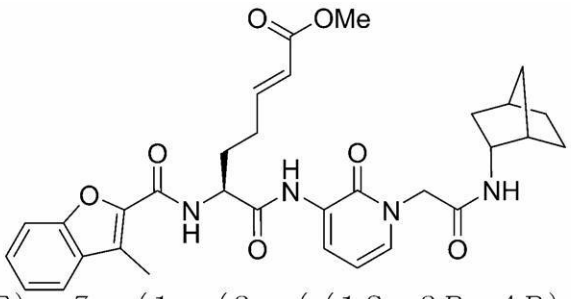
収量：３６ｍｇ、５３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１６９】

６３　化合物ＩＩＩ－５９の調製

【化１６３】



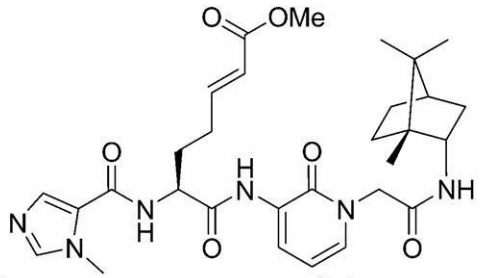
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{36}N_4O_7$
正確な質量: 588.26
分子量: 588.65

化合物ＩＩＩ－５９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（±）－エンド－２－ノルボルニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：５６ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７０】

６４　化合物ＩＩＩ－６０の調製

【化１６４】



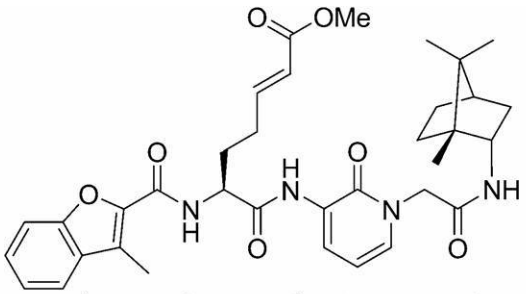
（Ｓ，Ｅ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{40}N_6O_6$
正確な質量: 580.30
分子量: 580.68

化合物ＩＩＩ－６０の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（Ｒ）－（＋）－ボルニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２５ｍｇ、４９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７１】

６５　化合物ＩＩＩ－６１の調製

【化１６５】



（Ｓ，Ｅ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{35}H_{42}N_4O_7$

正確な質量：630.31

分子量：630.73

化合物ＩＩＩ－６１の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（Ｒ）－（＋）－ボルニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

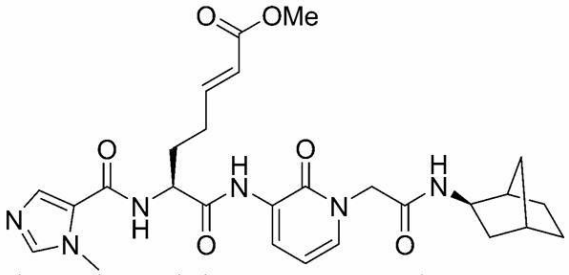
収量：４２ｍｇ、６３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７２】

６６　化合物ＩＩＩ－６２の調製

【化１６６】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{27}H_{34}N_6O_6$

正確な質量：538.25

分子量：538.60

化合物ＩＩＩ－６２の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

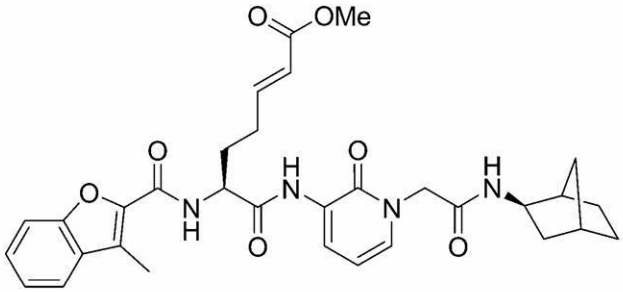
収量：５６ｍｇ、６４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７３】

６７　化合物ＩＩＩ－６３の調製

【化１６７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{27}H_{34}N_6O_6$

正確な質量: 538.25

分子量: 538.60

化合物ＩＩＩ－６３の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

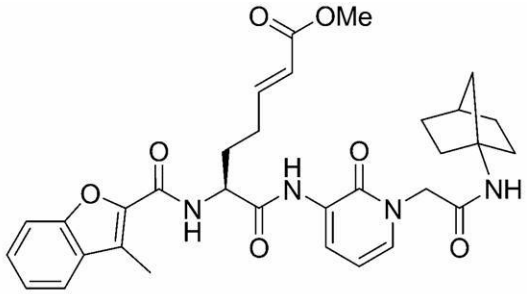
収量：７８ｍｇ、７１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７４】

６８　化合物ＩＩＩ－６４の調製

【化１６８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{32}H_{36}N_4O_7$

正確な質量: 588.26

分子量: 588.65

化合物ＩＩＩ－６４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

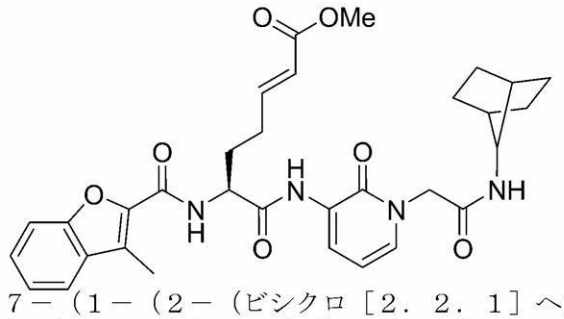
収量：２７ｍｇ、５２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７５】

６９　化合物ＩＩＩ－６５の調製

【化１６９】



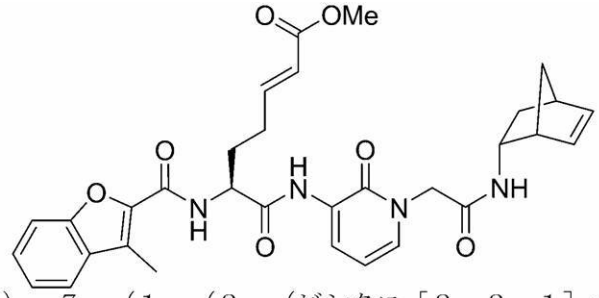
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{36}N_4O_7$
正確な質量: 588.26
分子量: 588.65

化合物ＩＩＩ－６５の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：５２ｍｇ、７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７６】

７０　化合物ＩＩＩ－６６の調製

【化１７０】



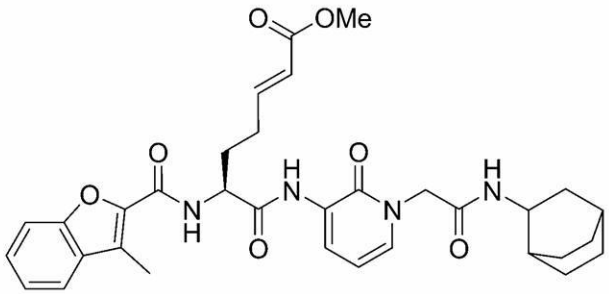
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプター５－エン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{34}N_4O_7$
正確な質量: 586.24
分子量: 586.63

化合物ＩＩＩ－６６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプター５－エン－２－アミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３６ｍｇ、５４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７７】

７１　化合物ＩＩＩ－６７の調製

【化１７１】



（６Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

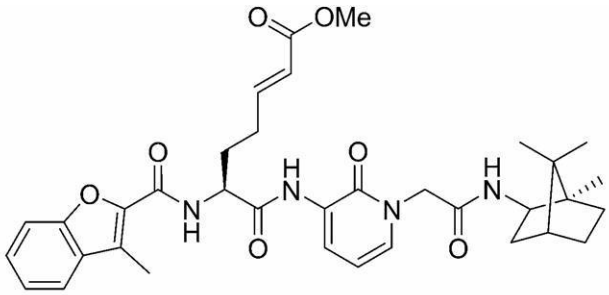
化学式: $C_{33}H_{38}N_4O_7$
正確な質量: 602.27
分子量: 602.68

化合物ＩＩＩ－６７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．２．２］オクター２－イルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４２ｍｇ、５１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７８】

７２　化合物ＩＩＩ－６８の調製

【化１７２】



（Ｓ，Ｅ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル

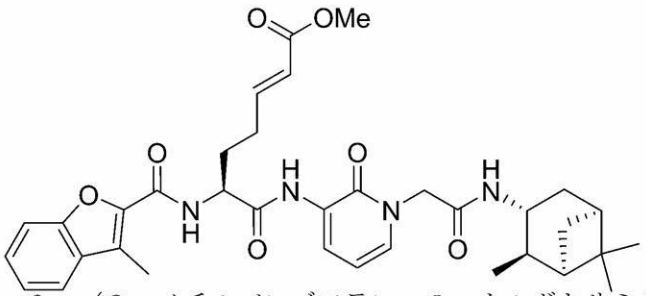
化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 630.31
分子量: 630.73

化合物ＩＩＩ－６８の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（Ｒ）－（－）－イソボルニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２６ｍｇ、５６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１７９】

７３　化合物ＩＩＩ－６９の調製

【化１７３】



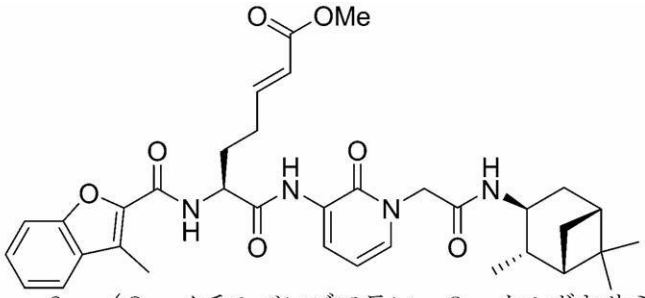
（Ｓ，Ｅ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 630.31
分子量: 630.73

化合物ＩＩＩ－６９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－（－）－イソピノカンフェイルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：１５ｍｇ、４８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８０】

７４　化合物ＩＩＩ－７０の調製

【化１７４】



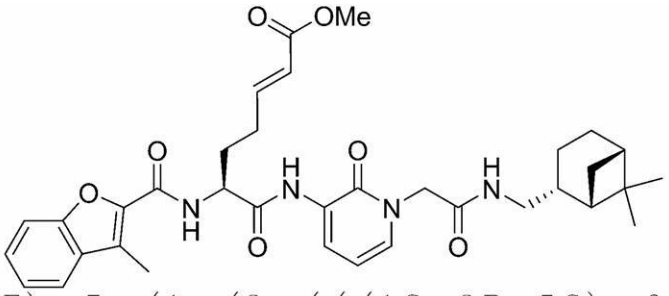
（Ｓ，Ｅ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２，６，６－トリメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 630.31
分子量: 630.73

化合物ＩＩＩ－７０の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－（＋）－イソピノカンフェイルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２１ｍｇ、５８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８１】

７５　化合物ＩＩＩ－７１の調製

【化１７５】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ，５Ｓ）－６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_7$

正確な質量: 630.31

分子量: 630.73

化合物ＩＩＩ－７１の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに（－）－ｃｉｓ－ミルタニルアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

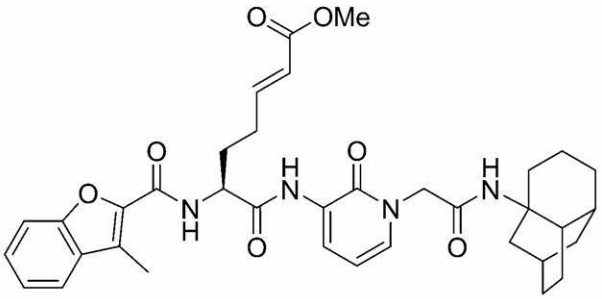
収量：１２ｍｇ、４５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８２】

７６　化合物ＩＩＩ－７２の調製

【化１７６】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（４－ホモイソツイスタン－３－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$

正確な質量: 642.31

分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－７２の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３－アミノ－４－ホモイソツイスタンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。

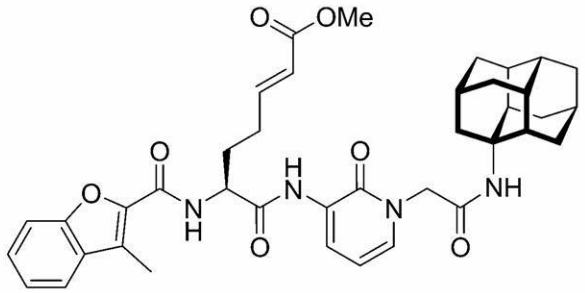
収量：２３ｍｇ、５９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８３】

７７　化合物ＩＩＩ－７３の調製

【化１７７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ジアマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

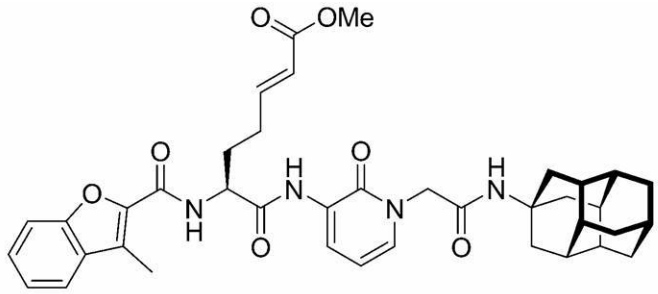
化学式：$C_{39}H_{44}N_4O_7$
正確な質量：680.32
分子量：680.79

化合物ＩＩＩ－７３の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに１－アミノジアマンタンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２６ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６８１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８４】

７８　化合物ＩＩＩ－７４の調製

【化１７８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ジアマンタン－４－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

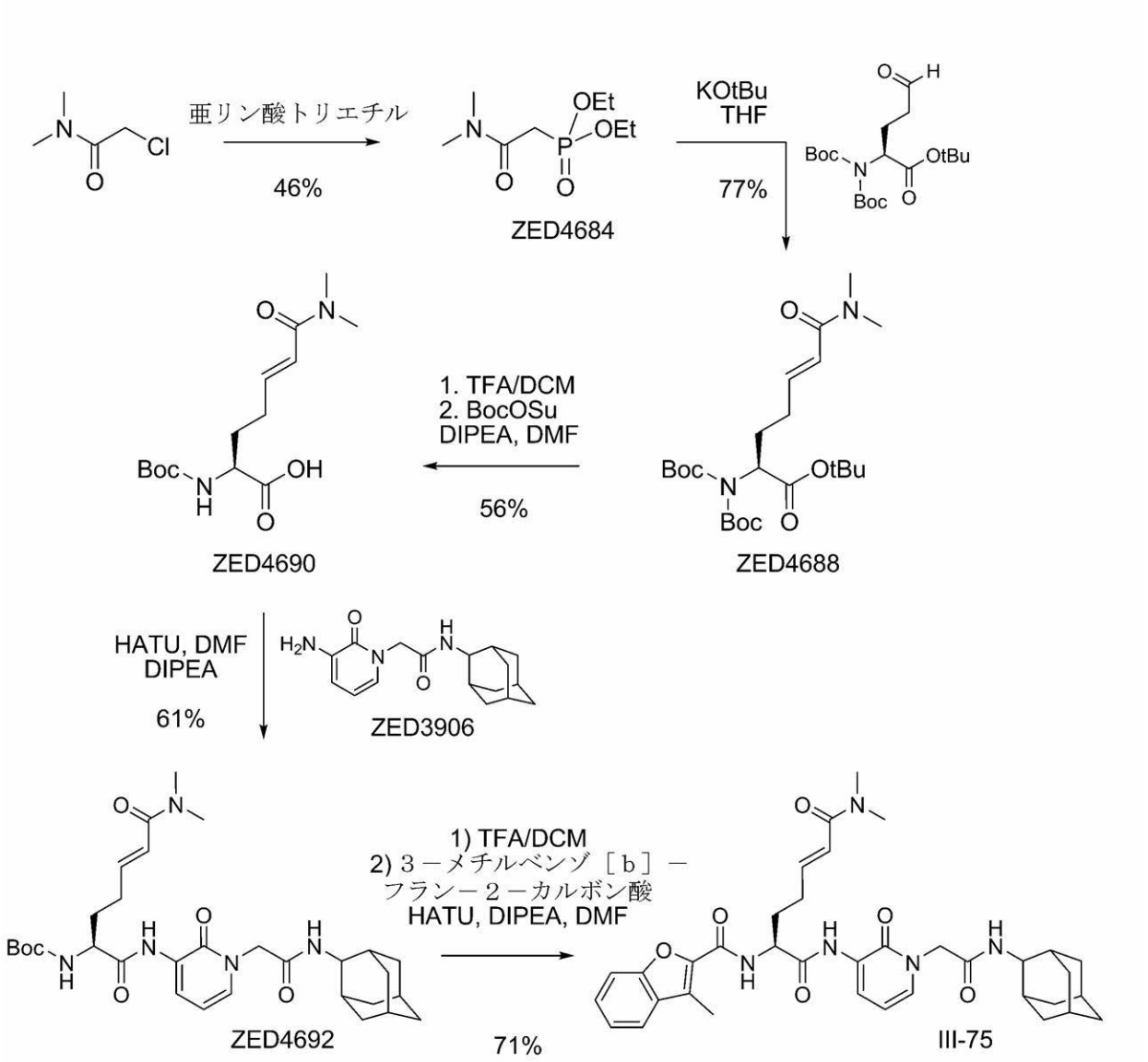
化学式：$C_{39}H_{44}N_4O_7$
正確な質量：680.32
分子量：680.79

化合物ＩＩＩ－７４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノジアマンタンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：１７ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６８１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８５】

スキームＩＩＩ－４

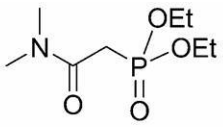
【化１７９】



【０１８６】

７９　ＺＥＤ４６８４の調製

【化１８０】



２－（ジメチルアミノ）－２－
オキソエチルホスホン酸ジエチル
化学式: $C_8H_{18}NO_4P$
正確な質量: 223.10
分子量 : 223.21

２．５ｍＬ（２４．３ｍｍｏｌ）の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド及び４．２ｍＬ（１当量）の亜リン酸トリエチルを１６０℃で８時間撹拌した。混合物をＨＰＬＣによって精製した。

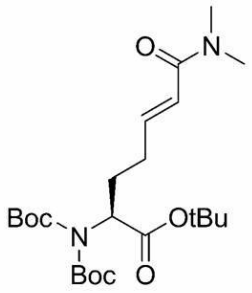
収量：２．５０ｇ、４６％

ＥＳＩ－ＭＳ：　２２４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８７】

８０　ＺＥＤ４６８８の調製

【化１８１】



（Ｓ，Ｅ）－２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－（ジメチルアミノ）－７－オキソヘプター５－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化学式: $C_{23}H_{40}N_2O_7$
正確な質量: 456.28
分子量: 456.57

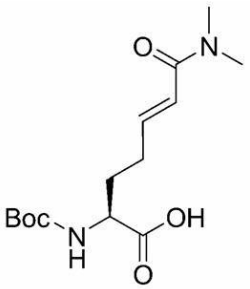
５００ｍｇ（２．２４ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４６８４を１６ｍＬのＴＨＦ中に溶解した。０℃で、２５１ｍｇ（２．２４ｍｍｏｌ）のカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを加えた。３０分後、１６ｍＬのＴＨＦ中の７２３ｍｇ（１．８７ｍｍｏｌ）のアルデヒドの（Ｓ）－２－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＺＥＤ７２１）を加え、混合物を０℃で１．５時間撹拌した後、水（１６ｍＬ、０℃）でクエンチした。ＥｔＯＡｃ（２×３２ｍＬ）で抽出した後、合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。

収量：６５９ｍｇ、７７％　ＥＳＩ－ＭＳ：　４５７．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８８】

８１　ＺＥＤ４６９０の調製

【化１８２】



（Ｓ，Ｅ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－７－（ジメチルアミノ）－７－オキソヘプター５－エン酸

化学式: $C_{14}H_{24}N_2O_5$
正確な質量: 300.17
分子量: 300.35

６５９ｍｇのＺＥＤ４６８８（１．４４ｍｍｏｌ）を２０ｍｌのＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１）中に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を１０ｍｌのＤＭＦ及び２４５μｌのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解した。３１０ｍｇ（１当量）のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）スクシンイミドを加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル中に溶解し、クエン酸溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。

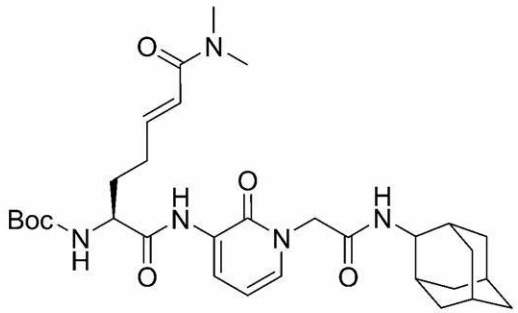
収量：２４２ｍｇ、５６％

ＥＳＩ－ＭＳ：　３０１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８９】

８２　ＺＥＤ４６９２の調製

【化１８３】



（Ｓ，Ｅ）－７－（ジメチルアミノ）－１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，７－ジオキソヘプター５－エン－２－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

化学式: $C_{31}H_{45}N_5O_6$

正確な質量: 583.34

分子量: 583.72

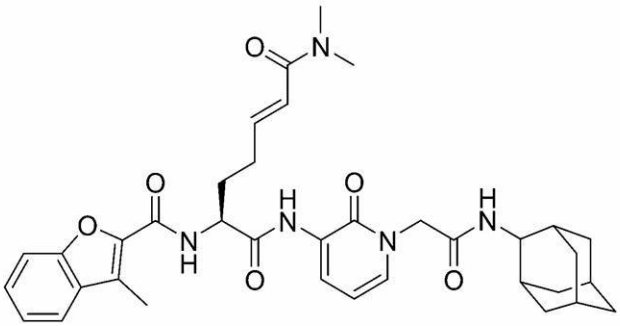
２４２ｍｇ（０．８１ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４６８８、３０８ｍｇ（１当量）のＨＡＴＵ及び２４４ｍｇ（１当量）のＺＥＤ３９０６を１０ｍＬのＤＭＦ及び２７６μＬのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解し、４５℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を５０ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解し、１５ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。

収量：２８８ｍｇ、６１％　ＥＳＩ－ＭＳ：　５８４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９０】

８３　化合物ＩＩＩ－７５の調製

【化１８４】



（Ｓ，Ｅ）－N^7－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－N^1，N^1－ジメチル－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

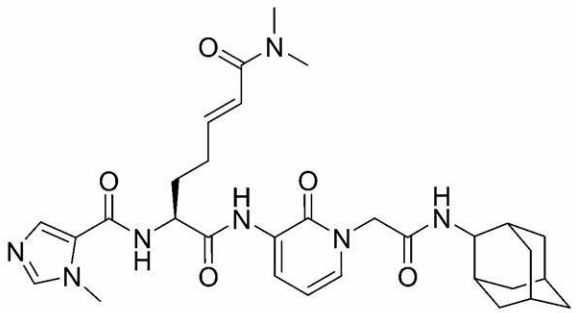
化学式: $C_{36}H_{43}N_5O_6$

正確な質量: 641.32

分子量: 641.76

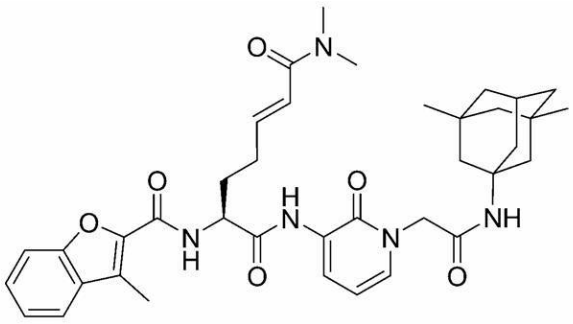
１００ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４６９２を６ｍｌのＤＣＭ／ＴＦＡ（１：１）中に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を１５ｍｌのＤＭＦ及び５８μｌのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解した。３０ｍｇ（１当量）の３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸及び６５ｍｇ（１当量）のＨＡＴＵを加え、反応物を室温で一

晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＨＰＬＣによって精製した。
収量：７８ｍｇ、７１％　ＥＳＩ－ＭＳ：　６４２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１９１】
　８４　化合物ＩＩＩ－７６の調製
【化１８５】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ^7－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ^1，Ｎ^1－ジメチル－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド
化学式：$C_{31}H_{41}N_7O_5$
正確な質量：591.32
分子量：591.70

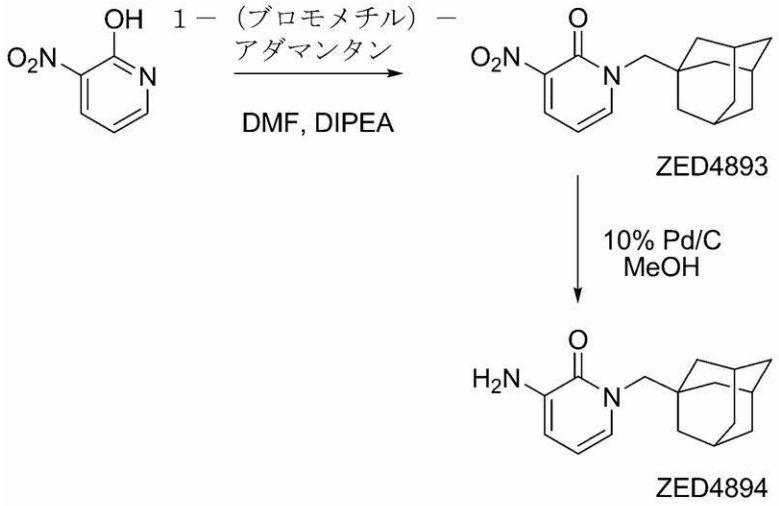
化合物ＩＩＩ－７６の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：７０ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０１９２】
　８５　化合物ＩＩＩ－７７の調製
【化１８６】



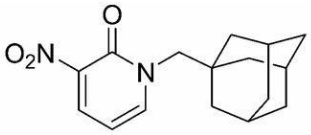
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ^7－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ^1，Ｎ^1－ジメチル－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド
化学式：$C_{38}H_{47}N_5O_6$
正確な質量：669.35
分子量：669.81

化合物ＩＩＩ－７７の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５－ジメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４５ｍｇ、５７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６７０．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９３】
スキームＩＩＩ－５　新しいビルディングブロック
【化１８７】



【０１９４】
８６　化合物ＺＥＤ４８９３の調製
【化１８８】

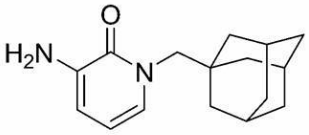


１－（１－アダマンチルメチル）－３－
ニトロピリジン－２（１Ｈ）－オン
化学式: $C_{16}H_{20}N_2O_3$
正確な質量: 288.15
分子量: 288.34

５００ｍｇ（３．５７ｍｍｏｌ）の２－ヒドロキシ－３－ニトロピリジン及び８１８ｍｇ（１当量）の１－（ブロモメチル）アダマンタンを１０ｍＬのＤＭＦ及び１．２４ｍＬのＤＩＰＥＡ（２当量）中に溶解し、室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を３０ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解し、１０ｍＬのクエン酸溶液（１０％）、$NaHCO_3$溶液（１０％）及びブラインそれぞれで２回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をＨＰＬＣによって精製した。
収量：４８４ｍｇ、４７％　ＥＳＩ－ＭＳ：　２８９．３　$[M+H]^+$

【０１９５】
８７　化合物ＺＥＤ４８９４の調製

【化１８９】



３－アミノ－１－（１－アダマンチルメチル）
ピリジン－２（１Ｈ）－オン

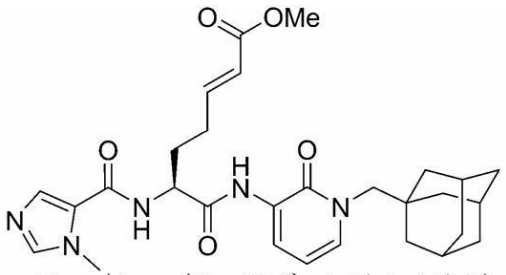
化学式: $C_{16}H_{22}N_2O$
正確な質量: 258.17
分子量: 258.36

４８４ｍｇ（１．６８ｍｍｏｌ）のＺＥＤ４８９３を３０ｍＬのＭｅＯＨに懸濁した後、５０ｍｇのパラジウム（１０％）活性炭（非還元）を加えた。懸濁液を水素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を蒸発させた。
収量：３３９ｍｇ、７８％　ＥＳＩ－ＭＳ：　２５９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９６】

８８　化合物ＩＩＩ－７８の調製

【化１９０】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（１－アダマンチルメチル）－２－オキソ－
１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－
１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－
７－オキソヘプター２－エン酸メチル

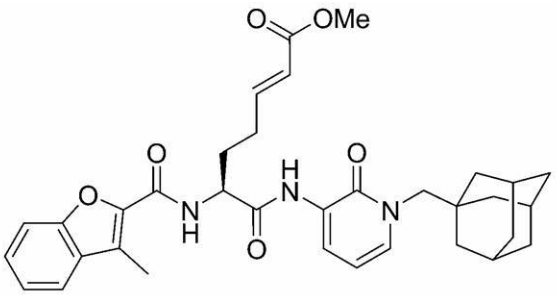
化学式: $C_{29}H_{37}N_5O_5$
正確な質量 : 535.28
分子量: 535.63

化合物ＩＩＩ－７８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ５においてＺＥＤ３９０６の代わりにＺＥＤ４８９４を使用して実施した（ＺＥＤ３９０７に従う）。
収量：４３ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５３６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９７】

８９　化合物ＩＩＩ－７９の調製

【化１９１】



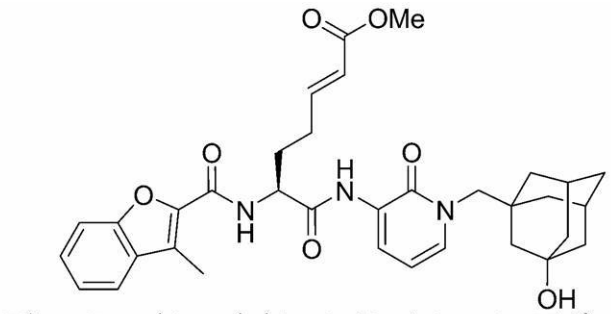
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（１－アダマンチルメチル）－２－
オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－
（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－
７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{39}N_3O_6$
正確な質量: 585.28
分子量: 585.69

化合物ＩＩＩ－７９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ５においてＺＥＤ３９０６の代わりにＺＥＤ４８９４を使用して実施した（ＺＥＤ３９０７に従う）。
収量：５６ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９８】

９０　化合物ＩＩＩ－８０の調製

【化１９２】



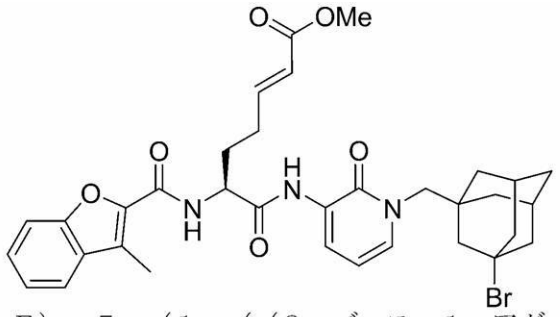
（６Ｓ，Ｅ）－７－（１－（（３－ヒドロキシ－１－アダマンチル）
メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－
６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－
７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{39}N_3O_7$
正確な質量: 601.28
分子量: 601.69

化合物ＩＩＩ－８０の合成を、化合物ＩＩＩ－７９に従って、１－（ブロモメチル）アダマンタンの代わりに３－（ブロモメチル）－１－アダマンタノールを使用して実施した（ＺＥＤ４８９３に従う）。
収量：２９ｍｇ、５１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９９】

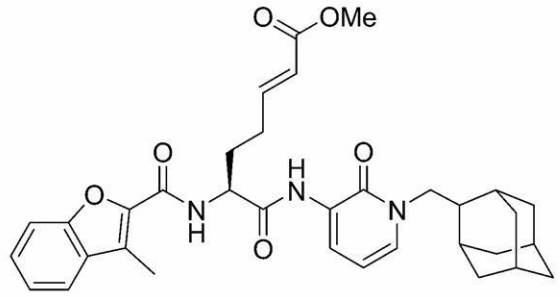
９１　化合物ＩＩＩ－８１の調製

【化１９３】



（６Ｓ，Ｅ）－７－（１－（（３－ブロモ－１－アダマンチル）メチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{38}BrN_3O_6$
正確な質量: 663.19
分子量: 664.59

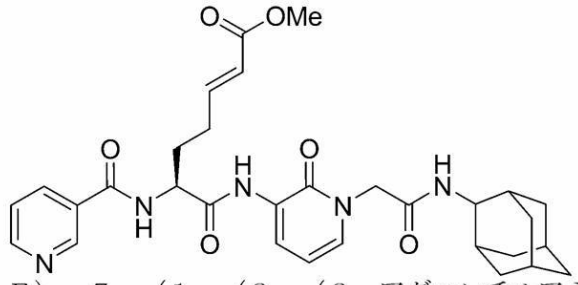
化合物ＩＩＩ－８１の合成を、化合物ＩＩＩ－７９に従って、１－（ブロモメチル）アダマンタンの代わりに１－ブロモ－３－（ブロモメチル）アダマンタンを使用して実施した（ＺＥＤ４８９３に従う）。
収量：３７ｍｇ、６１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６４．３　／　６６６．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２００】
９２　化合物ＩＩＩ－８２の調製
【化１９４】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－アダマンチルメチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{39}N_3O_6$
正確な質量: 585.28
分子量: 585.69

化合物ＩＩＩ－８２の合成を、化合物ＩＩＩ－７９に従って、１－（ブロモメチル）アダマンタンの代わりに２－（ブロモメチル）アダマンタンを使用して実施した（ＺＥＤ４８９３に従う）。
収量：５８ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２０１】
９３　化合物ＩＩＩ－８３の調製

【化１９５】



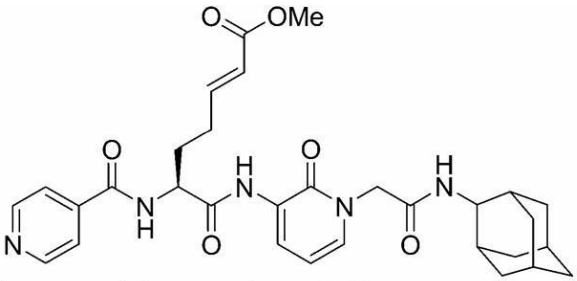
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（ニコチンアミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{37}N_5O_6$
正確な質量: 575.27
分子量: 575.66

化合物ＩＩＩ－８３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりにニコチン酸を使用して実施した。
収量：５９ｍｇ、７９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０２】

９４　化合物ＩＩＩ－８４の調製

【化１９６】



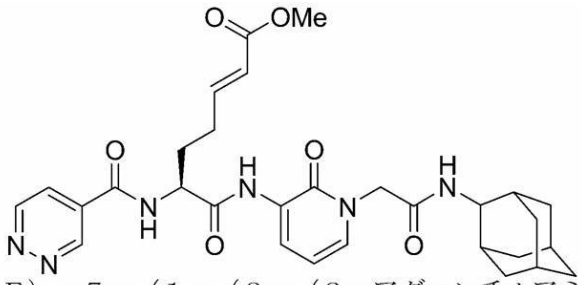
（Ｓ，Ｅ）－６－（イソニコチンアミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{37}N_5O_6$
正確な質量: 575.27
分子量: 575.66

化合物ＩＩＩ－８４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりにイソニコチン酸を使用して実施した。
収量：７３ｍｇ、８５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０３】

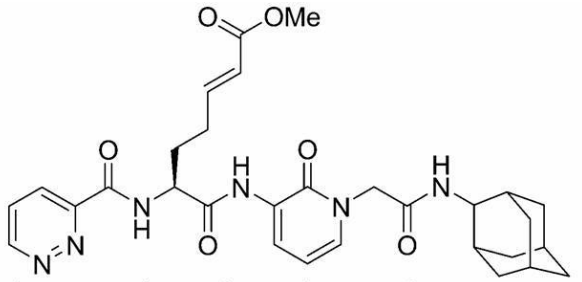
９５　化合物ＩＩＩ－８５の調製

【化１９７】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（ピリダジン－４－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{36}N_6O_6$
正確な質量: 576.27
分子量: 576.64

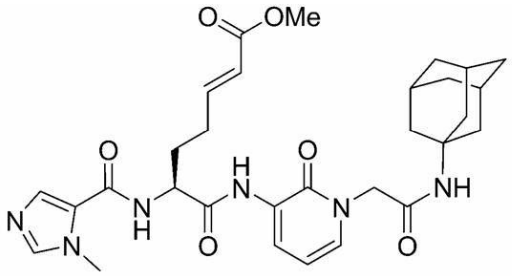
化合物ＩＩＩ－８５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりにピリダジン－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５４ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２０４】
９６　化合物ＩＩＩ－８６の調製
【化１９８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（ピリダジン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{36}N_6O_6$
正確な質量: 576.27
分子量: 576.64

化合物ＩＩＩ－８６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりにピリダジン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４７ｍｇ、８２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２０５】
９７　化合物ＩＩＩ－８７の調製

【化１９９】



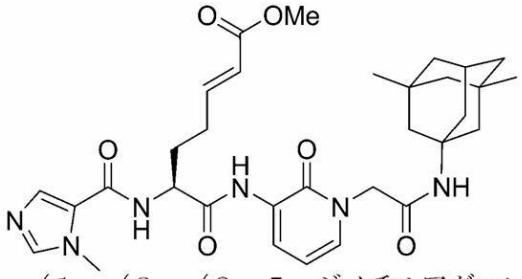
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{38}N_6O_6$
正確な質量: 578.29
分子量: 578.66

化合物ＩＩＩ－８７の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：１１７ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７９．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０６】

９８　化合物ＩＩＩ－８８の調製

【化２００】



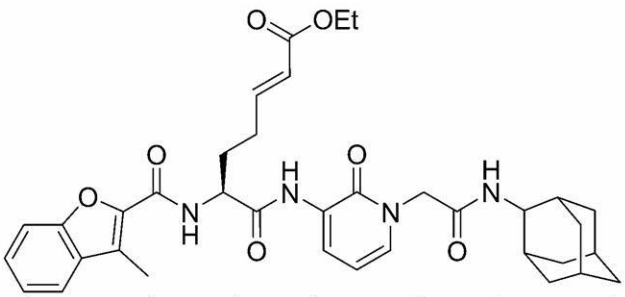
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{42}N_6O_6$
正確な質量: 606.32
分子量: 606.71

化合物ＩＩＩ－８８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５－ジメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：１３２ｍｇ、８３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０７．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０７】

９９　化合物ＩＩＩ－８９の調製

【化２０１】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸エチル

化学式: $C_{36}H_{42}N_4O_7$

正確な質量: 642.31

分子量: 642.74

化合物ＩＩＩ－８９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（カルボエトキシエチリデン）トリフェニルホスホランを使用して実施した（ＺＥＤ７５５に従う）。

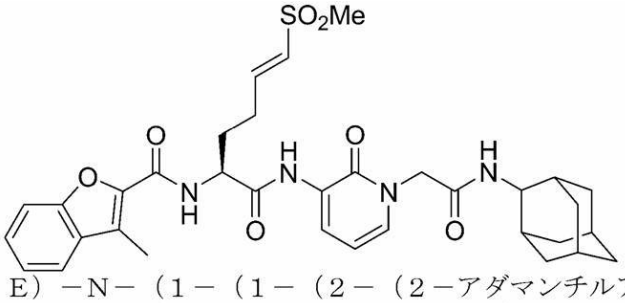
収量：５７ｍｇ、８５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４３．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０８】

１００　化合物ＩＩＩ－９０の調製

【化２０２】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（メチルスルホニル）－１－オキソヘキサ－５－エン－２－イル）－３－メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド

化学式: $C_{34}H_{40}N_4O_7S$

正確な質量: 648.26

分子量: 648.77

化合物ＩＩＩ－９０の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（メタンスルホニルメチル）ホスホン酸ジエチルを使用して実施した（ＺＥＤ７５５に従う）。

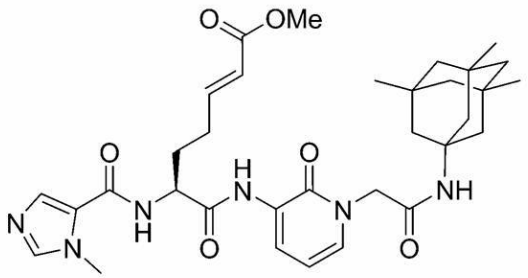
収量：７９ｍｇ、７２％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６４９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０９】

１０１　化合物ＩＩＩ－９１の調製

【化２０３】



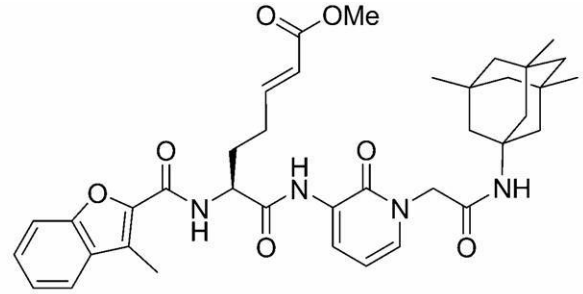
化学式：$C_{33}H_{44}N_6O_6$
正確な質量：620.33
分子量：620.74
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－
アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－
ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－
イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－９１の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４１ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１０】

１０２　化合物ＩＩＩ－９２の調製

【化２０４】



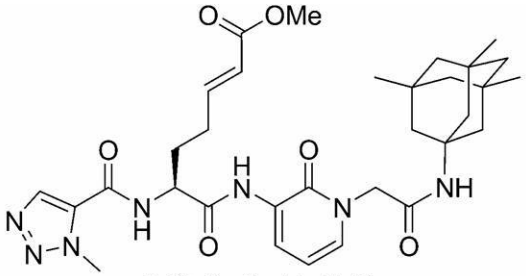
化学式：$C_{38}H_{46}N_4O_7$
正確な質量：670.34
分子量：670.79
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－
アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－
１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－
メチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）－
７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－９２の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：６７ｍｇ、７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６７１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１１】

１０３　化合物ＩＩＩ－９３の調製

【化２０５】



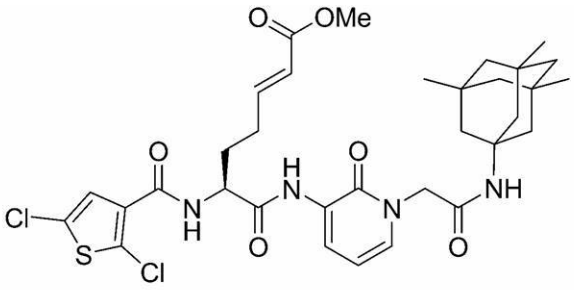
化学式：$C_{32}H_{43}N_7O_6$
正確な質量：621.33
分子量：621.73
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－９３の合成を、化合物ＩＩＩ－２２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３４ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１２】

１０４　化合物ＩＩＩ－９４の調製

【化２０６】



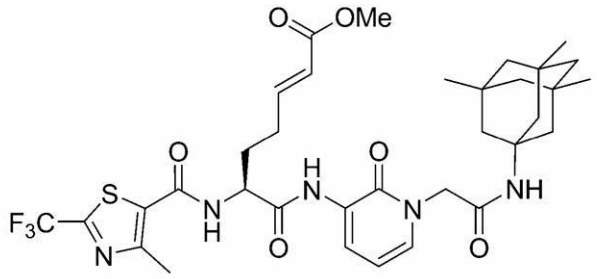
化学式：$C_{33}H_{40}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量：690.20
分子量：691.66
（Ｓ，Ｅ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－９４の合成を、化合物ＩＩＩ－１３に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：６９ｍｇ、８８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６９１．３　／　６９３．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１３】

１０５　化合物ＩＩＩ－９５の調製

【化２０７】



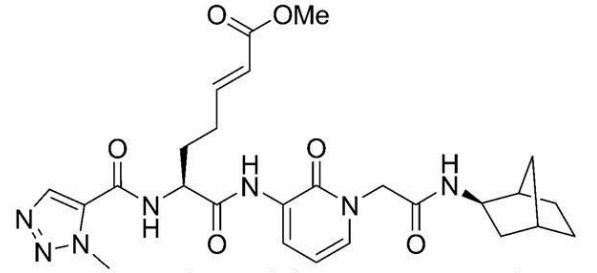
化学式: $C_{34}H_{42}F_3N_5O_6S$
正確な質量: 705.28
分子量: 705.79
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－９５の合成を、化合物ＩＩＩ－１４に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに３，５，７－トリメチル－１－アダマンタンアミンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：３５ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７０６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１４】

１０６　化合物ＩＩＩ－９６の調製

【化２０８】



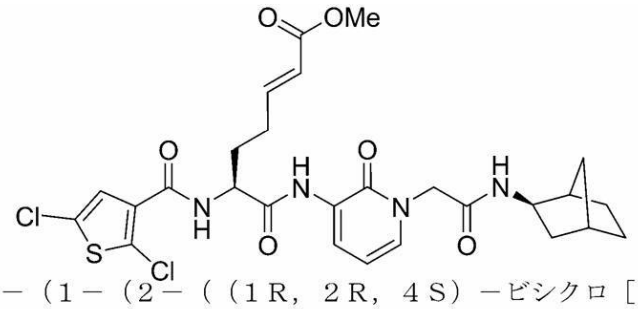
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{26}H_{33}N_7O_6$
正確な質量: 539.25
分子量: 539.58

化合物ＩＩＩ－９６の合成を、化合物ＩＩＩ－２２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：２４ｍｇ、６４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５４０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１５】

１０７　化合物ＩＩＩ－９７の調製

【化２０９】



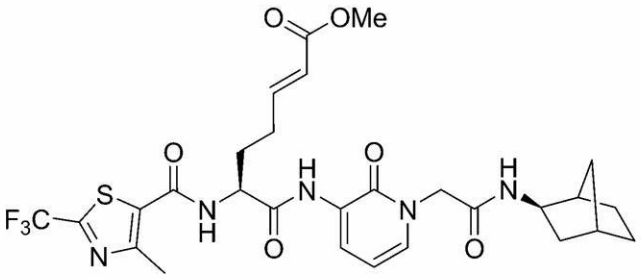
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量: 608.13
分子量: 609.52

化合物ＩＩＩ－９７の合成を、化合物ＩＩＩ－１３に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：７８ｍｇ、８４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０９．３　／　６１１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１６】

１０８　化合物ＩＩＩ－９８の調製

【化２１０】



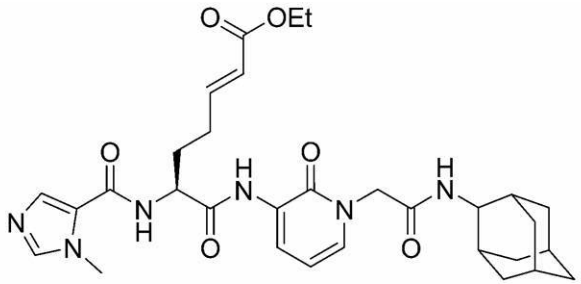
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{28}H_{32}F_3N_5O_6S$
正確な質量: 623.20
分子量: 623.64

化合物ＩＩＩ－９８の合成を、化合物ＩＩＩ－１４に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにエキソ－２－アミノノルボルナンを使用して実施した（ＺＥＤ３９０５に従う）。
収量：４８ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２４．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１７】

１０９　化合物ＩＩＩ－９９の調製

【化２１１】



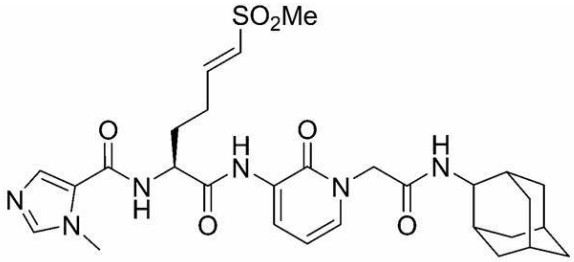
化学式：$C_{31}H_{40}N_6O_6$
正確な質量：592.30
分子量：592.69
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸エチル

化合物ＩＩＩ－９９の合成を、化合物ＩＩＩ－８９に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：６８ｍｇ、７９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９３．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１８】

１１０　化合物ＩＩＩ－１００の調製

【化２１２】



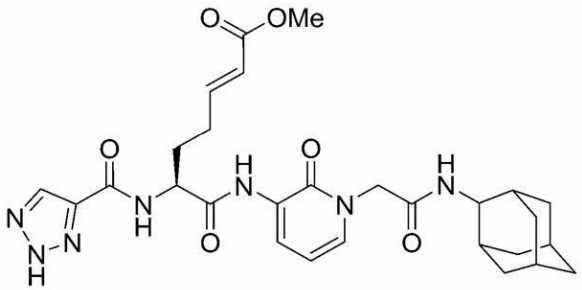
化学式：$C_{29}H_{38}N_6O_6S$
正確な質量：598.26
分子量：598.71
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（１－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（メチルスルホニル）－１－オキソヘキサ－５－エン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキサミド

化合物ＩＩＩ－１００の合成を、化合物ＩＩＩ－９０に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４６ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１９】

１１１　化合物ＩＩＩ－１０１の調製

【化２１３】



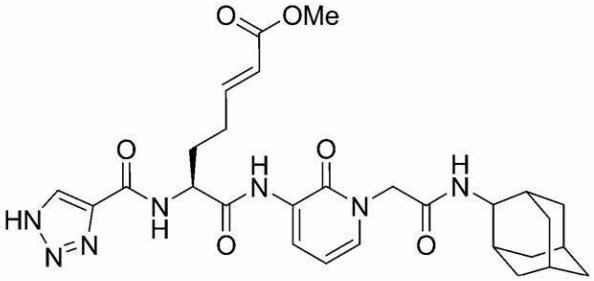
化学式：$C_{28}H_{35}N_7O_6$
正確な質量：565.26
分子量：565.62
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘプタ－２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０１の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２８ｍｇ、６３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５６６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２０】

１１２　化合物ＩＩＩ－１０２の調製

【化２１４】



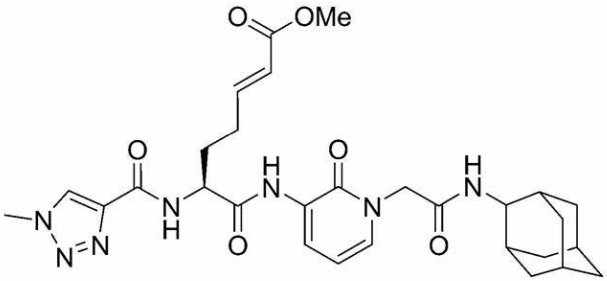
化学式：$C_{28}H_{35}N_7O_6$
正確な質量：565.26
分子量：565.62
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘプタ－２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０２の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３７ｍｇ、７０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５６６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２１】

１１３　化合物ＩＩＩ－１０３の調製

【化２１５】



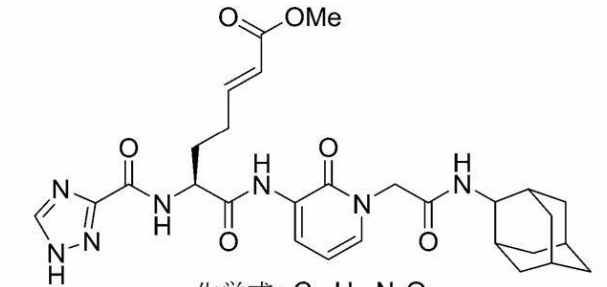
化学式：$C_{29}H_{37}N_7O_6$
正確な質量：579.28
分子量：579.65
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０３の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５２ｍｇ、７６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２２】

１１４　化合物ＩＩＩ－１０４の調製

【化２１６】



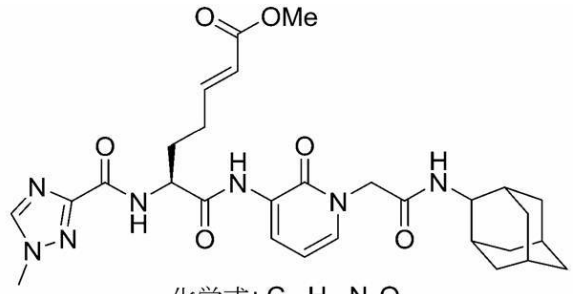
化学式：$C_{28}H_{35}N_7O_6$
正確な質量：565.26
分子量：565.62
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０４の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３１ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５６６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２３】

１１５　化合物ＩＩＩ－１０５の調製

【化２１７】



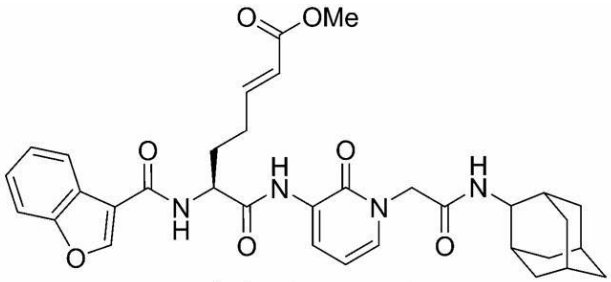
化学式: $C_{29}H_{37}N_7O_6$
正確な質量: 579.28
分子量: 579.65
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０５の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４２ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２４】

１１６　化合物ＩＩＩ－１０６の調製

【化２１８】



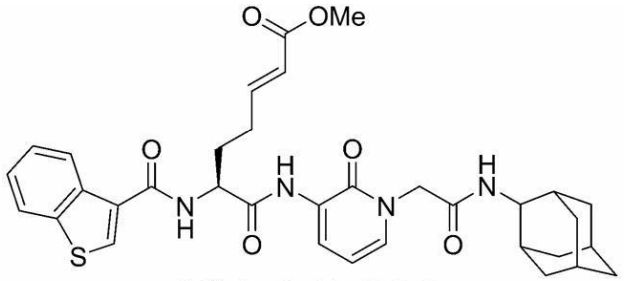
化学式: $C_{34}H_{38}N_4O_7$
正確な質量: 614.27
分子量: 614.69
（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾフラン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０６の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５６ｍｇ、７７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２５】

１１７　化合物ＩＩＩ－１０７の調製

【化２１９】



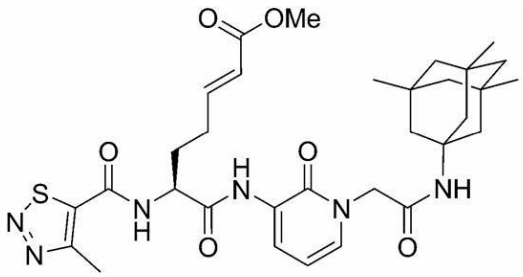
化学式：$C_{34}H_{38}N_4O_6S$
正確な質量：630.25
分子量：630.75
（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化合物ＩＩＩ－１０７の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：６１ｍｇ、８２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２６】

１１８　化合物ＩＩＩ－１０８の調製

【化２２０】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

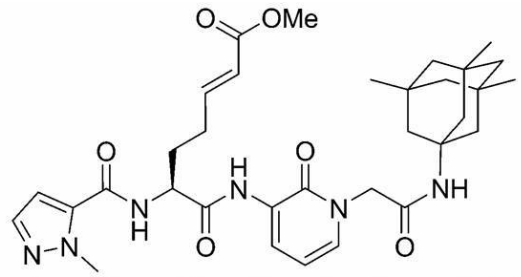
化学式：$C_{32}H_{42}N_6O_6S$
正確な質量：638.29
分子量：638.78

化合物ＩＩＩ－１０８の合成を、化合物ＩＩＩ－９１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２５ｍｇ、４３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２７】

１１９　化合物ＩＩＩ－１０９の調製

【化２２１】



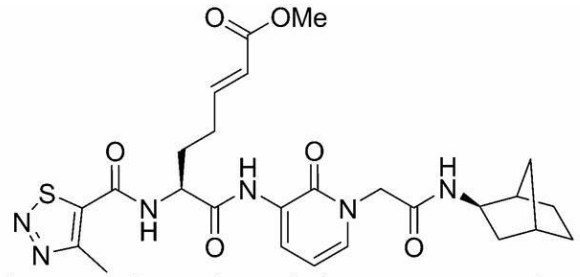
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５，７－トリメチル－１－
アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－
ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－
ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{33}H_{44}N_6O_6$
正確な質量：620.33
分子量：620.74

化合物ＩＩＩ－１０９の合成を、化合物ＩＩＩ－９１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３９ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２８】

１２０　化合物ＩＩＩ－１１０の調製

【化２２２】



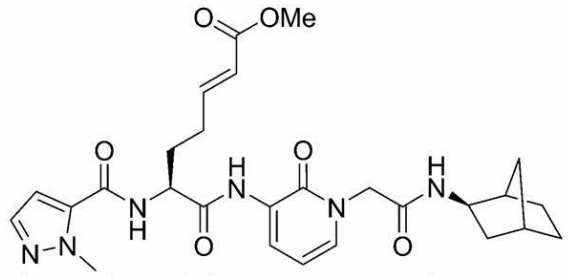
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ
［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－
オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－
１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－
オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{26}H_{32}N_6O_6S$
正確な質量：556.21
分子量：556.63

化合物ＩＩＩ－１１０の合成を、化合物ＩＩＩ－６２に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１９ｍｇ、３６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５５７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２２９】

１２１　化合物ＩＩＩ－１１１の調製

【化２２３】



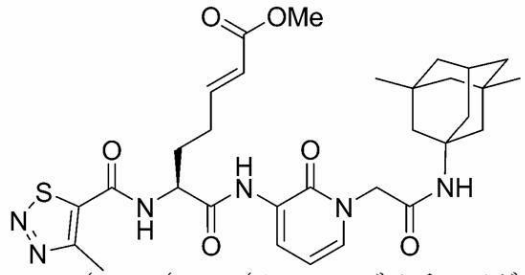
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{27}H_{34}N_6O_6$
正確な質量: 538.25
分子量: 538.60

化合物ＩＩＩ－１１１の合成を、化合物ＩＩＩ－６２に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３２ｍｇ、６９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３０】

１２２　化合物ＩＩＩ－１１２の調製

【化２２４】



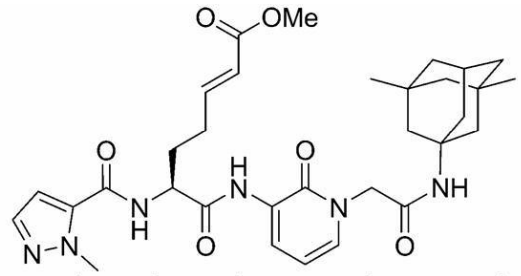
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{40}N_6O_6S$
正確な質量: 624.27
分子量: 624.75

化合物ＩＩＩ－１１２の合成を、化合物ＩＩＩ－４６に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２４ｍｇ、４３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３１】

１２３　化合物ＩＩＩ－１１３の調製

【化２２５】



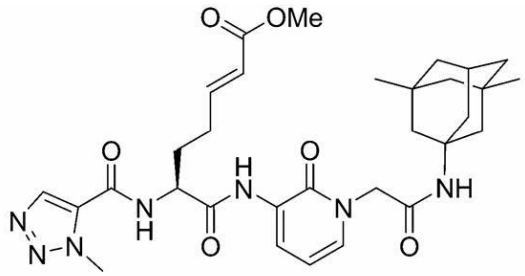
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{32}H_{42}N_6O_6$
正確な質量：606.32
分子量：606.71

化合物ＩＩＩ－１１３の合成を、化合物ＩＩＩ－４６に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３１ｍｇ、５６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０７．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３２】

１２４　化合物ＩＩＩ－１１４の調製

【化２２６】



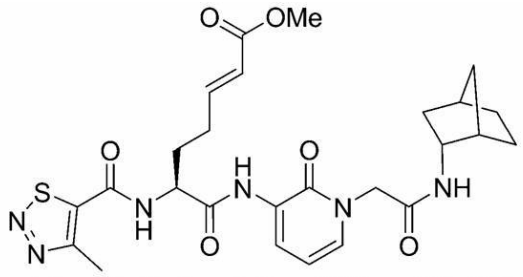
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{31}H_{41}N_7O_6$
正確な質量：607.31
分子量：607.70

化合物ＩＩＩ－１１４の合成を、化合物ＩＩＩ－４６に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１４ｍｇ、４２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０８．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３３】

１２５　化合物ＩＩＩ－１１５の調製

【化２２７】



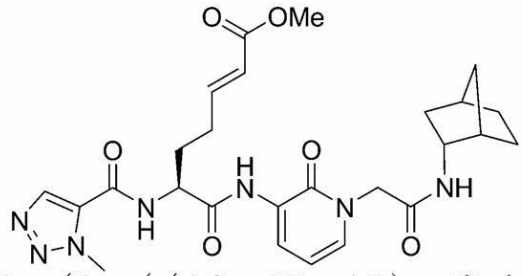
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{26}H_{32}N_6O_6S$
正確な質量：556.21
分子量：556.63

化合物ＩＩＩ－１１５の合成を、化合物ＩＩＩ－５８に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２６ｍｇ、４８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５５７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３４】

１２６　化合物ＩＩＩ－１１６の調製

【化２２８】



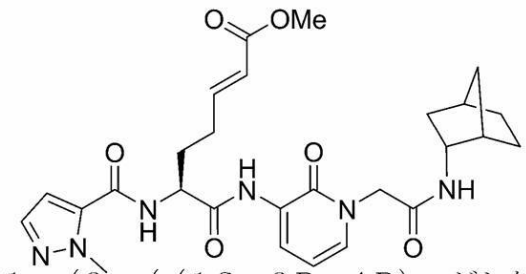
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{26}H_{33}N_7O_6$
正確な質量：539.25
分子量：539.58

化合物ＩＩＩ－１１６の合成を、化合物ＩＩＩ－５８に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２０ｍｇ、３９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５４０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３５】

１２７　化合物ＩＩＩ－１１７の調製

【化２２９】



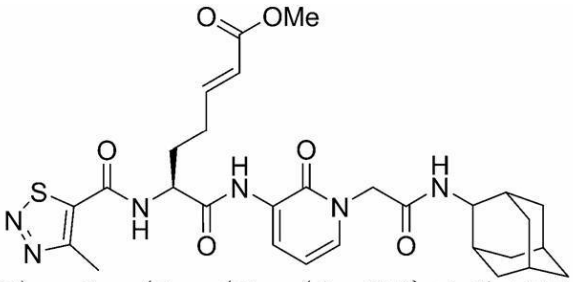
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{27}H_{34}N_6O_6$
正確な質量：538.25
分子量：538.60

化合物ＩＩＩ－１１７の合成を、化合物ＩＩＩ－５８に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２３ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３６】

１２８　化合物ＩＩＩ－１１８の調製

【化２３０】



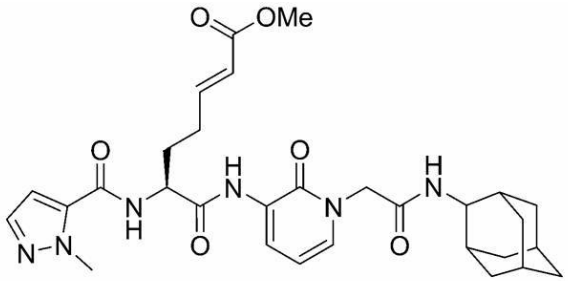
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{29}H_{36}N_6O_6S$
正確な質量：596.24
分子量：596.70

化合物ＩＩＩ－１１８の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３１ｍｇ、４９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３７】

１２９　化合物ＩＩＩ－１１９の調製

【化２３１】



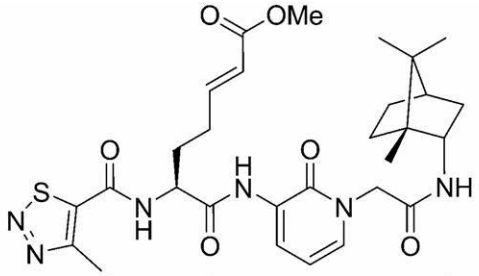
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{38}N_6O_6$
正確な質量: 578.29
分子量: 578.66

化合物ＩＩＩ－１１９の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３９ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３８】

１３０　化合物ＩＩＩ－１２０の調製

【化２３２】



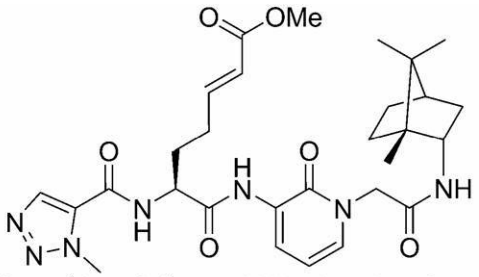
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{42}N_4O_7$
正確な質量: 630.31
分子量: 630.73

化合物ＩＩＩ－１２０の合成を、化合物ＩＩＩ－６０に従って、最終ステップにおい１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりにて４－メチル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１２ｍｇ、３３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６３１．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２３９】

１３１　化合物ＩＩＩ－１２１の調製

【化２３３】



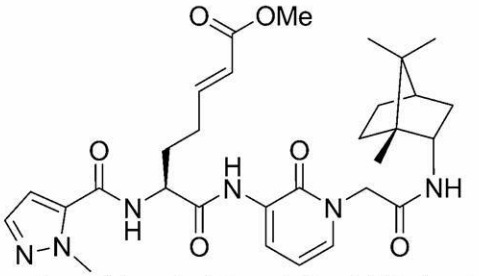
（Ｓ，Ｅ）－６－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{29}H_{39}N_7O_6$
正確な質量: 581.30
分子量: 581.66

化合物ＩＩＩ－１２１の合成を、化合物ＩＩＩ－６０に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１５ｍｇ、２９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４０】

１３２　化合物ＩＩＩ－１２２の調製

【化２３４】



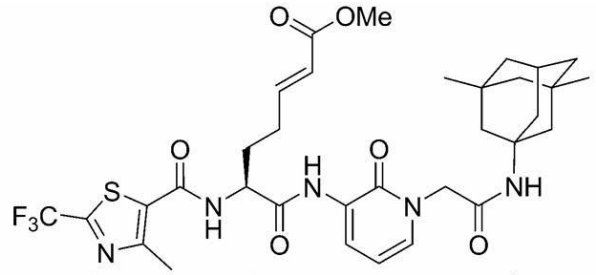
（Ｓ，Ｅ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプタ－２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{40}N_6O_6$
正確な質量: 580.30
分子量: 580.68

化合物ＩＩＩ－１２２の合成を、化合物ＩＩＩ－６０に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２３ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４１】

１３３　化合物ＩＩＩ－１２３の調製

【化２３５】



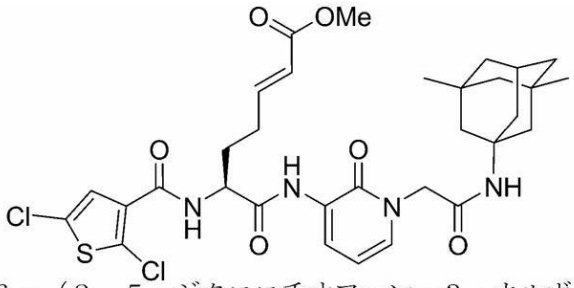
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{33}H_{40}F_3N_5O_6S$
正確な質量: 691.27
分子量: 691.76

化合物ＩＩＩ－１２３の合成を、化合物ＩＩＩ－４６に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３５ｍｇ、７１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６９２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４２】

１３４　化合物ＩＩＩ－１２４の調製

【化２３６】



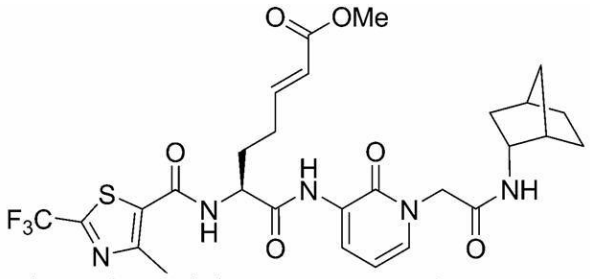
（Ｓ，Ｅ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（３，５－ジメチルアダマンタン－１－アミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{32}H_{38}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量: 676.19
分子量: 677.64

化合物ＩＩＩ－１２４の合成を、化合物ＩＩＩ－４６に従って、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５２ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６７７．４　／　６７９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４３】

１３５　化合物ＩＩＩ－１２５の調製

【化２３７】



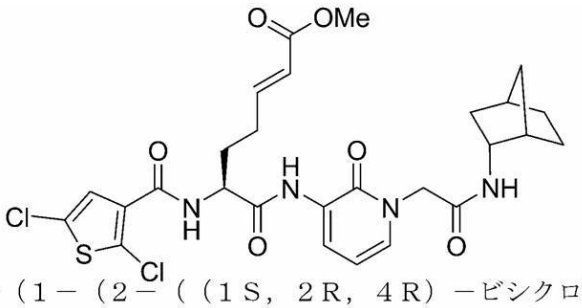
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{28}H_{32}F_3N_5O_6S$
正確な質量: 623.20
分子量: 623.64

化合物ＩＩＩ－１２５の合成を、化合物ＩＩＩ－５８に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３４ｍｇ、６７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４４】

１３６　化合物ＩＩＩ－１２６の調製

【化２３８】



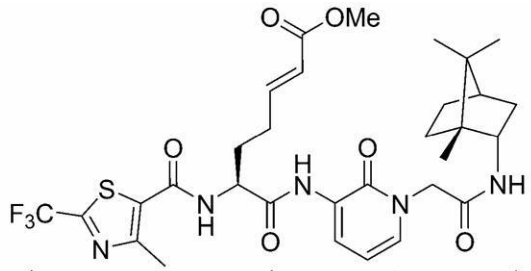
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量: 608.13
分子量: 609.52

化合物ＩＩＩ－１２６の合成を、化合物ＩＩＩ－５８に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５６ｍｇ、７４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０９．３　／　６１１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４５】

１３７　化合物ＩＩＩ－１２７の調製

【化２３９】



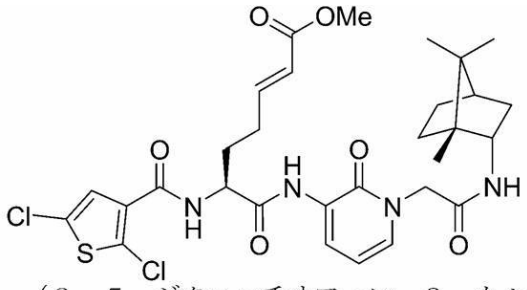
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{38}F_3N_5O_6S$
正確な質量: 665.25
分子量: 665.72

化合物ＩＩＩ－１２７の合成を、化合物ＩＩＩ－６０に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２７ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４６】

１３８　化合物ＩＩＩ－１２８の調製

【化２４０】



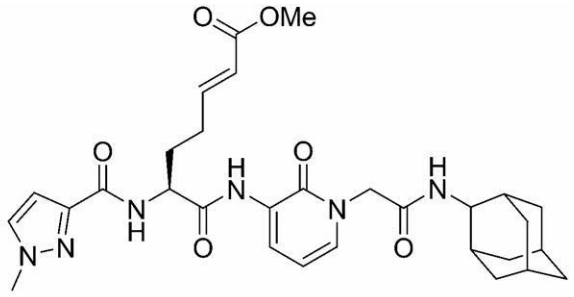
（Ｓ，Ｅ）－６－（２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボキサミド）－７－オキソ－７－（２－オキソ－１－（２－オキソ－２－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルアミノ）エチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_6S$
正確な質量: 650.17
分子量: 651.60

化合物ＩＩＩ－１２８の合成を、化合物ＩＩＩ－６０に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチオフェン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：７６ｍｇ、７０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５１．３　／　６５３．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４７】

１３９　化合物ＩＩＩ－１２９の調製

【化２４１】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

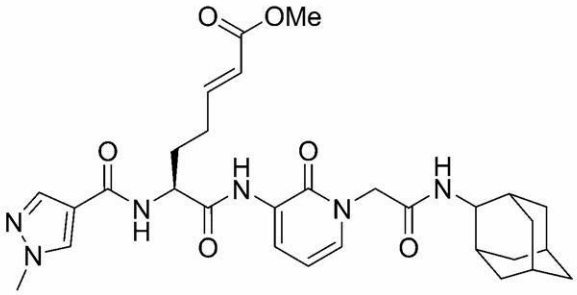
化学式：$C_{30}H_{38}N_6O_6$
正確な質量：578.29
分子量：578.66

化合物ＩＩＩ－１２９の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５６ｍｇ、７５％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４８】

１４０　化合物ＩＩＩ－１３０の調製

【化２４２】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

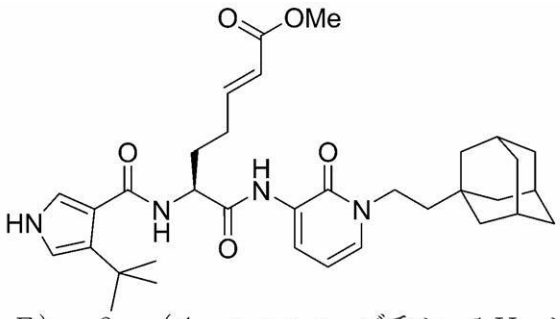
化学式：$C_{30}H_{38}N_6O_6$
正確な質量：578.29
分子量：578.66

化合物ＩＩＩ－１３０の合成を、化合物ＩＩＩ－１に従って、最終ステップにおいて１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：７３ｍｇ、７８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４９】

１４１　化合物ＩＩＩ－１３１の調製

【化２４３】



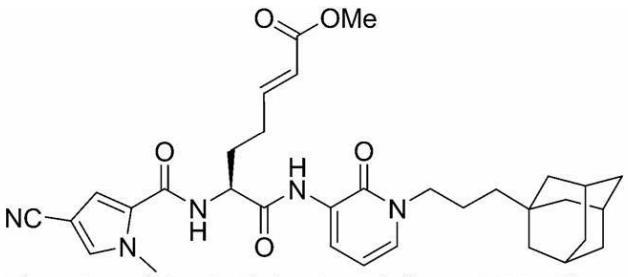
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（１－アダマンチルアミノ）エチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{34}H_{46}N_4O_5$
正確な質量: 590.35
分子量: 590.75

化合物ＩＩＩ－１３１の合成を、化合物ＩＩＩ－７９に従って、最終ステップにおいて１－（ブロモメチル）アダマンタンの代わりに１－（２－ブロモエチル）アダマンタンを使用し（ＺＥＤ４８９３に従う）、３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１８ｍｇ、４２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５０】

１４２　化合物ＩＩＩ－１３２の調製

【化２４４】



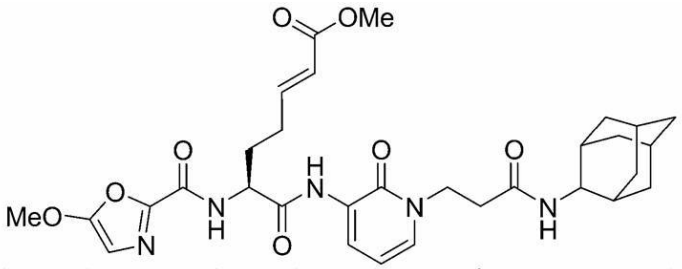
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）－７－（１－（３－（１－アダマンチルアミノ）プロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{33}H_{41}N_5O_5$
正確な質量: 587.31
分子量: 587.71

化合物ＩＩＩ－１３２の合成を、化合物ＩＩＩ－７９に従って、最終ステップにおいて１－（ブロモメチル）アダマンタンの代わりに１－（３－ブロモプロピル）アダマンタンを使用し（ＺＥＤ４８９３に従う）、３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１３ｍｇ、３６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８８．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５１】

１４３　化合物ＩＩＩ－１３３の調製

【化２４５】



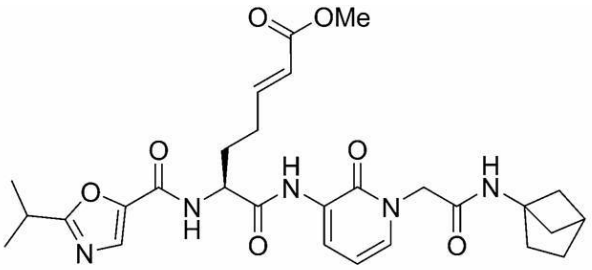
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（３－（２－アダマンチルアミノ）－３－オキソプロピル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（５－メトキシオキサゾール－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{39}N_5O_8$
正確な質量: 609.28
分子量 : 609.67

化合物ＩＩＩ－１３３の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、最終ステップにおいてクロロ酢酸の代わりに３－クロロプロピオン酸を使用し（ＺＥＤ１６５７に従う）、３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに５－メトキシオキサゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４６ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５２】

１４４　化合物ＩＩＩ－１３４の調製

【化２４６】



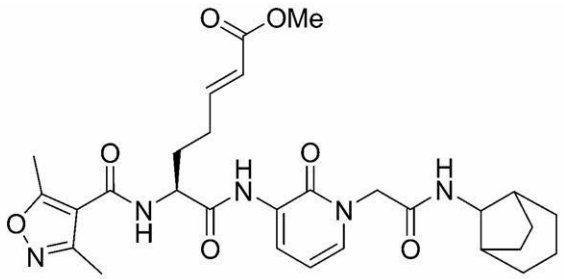
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式 : $C_{28}H_{35}N_5O_7$
正確な質量: 553.25
分子量 : 553.61

化合物ＩＩＩ－１３４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２－イソプロピルオキサゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５２ｍｇ、７０％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５５４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５３】

１４５　化合物ＩＩＩ－１３５の調製

【化２４７】



（６Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{29}H_{37}N_5O_7$

正確な質量: 567.27

分子量: 567.63

化合物ＩＩＩ－１３５の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［３．２．１］オクタン－８－アミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。

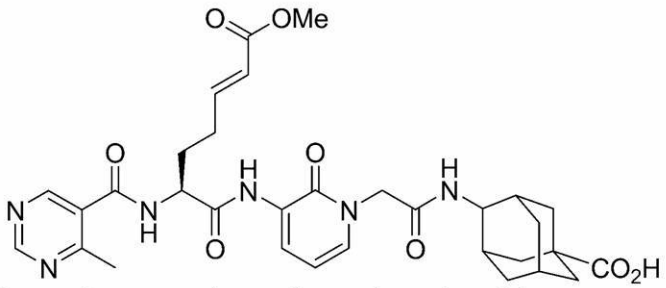
収量：４１ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５６８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５４】

１４６　化合物ＩＩＩ－１３６の調製

【化２４８】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（５－カルボキシ－２－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式: $C_{32}H_{38}N_6O_8$

正確な質量: 634.28

分子量: 634.68

化合物ＩＩＩ－１３６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－１－カルボン酸を使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおい３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチルピリミジン－５－カルボン酸を使用して実施した。

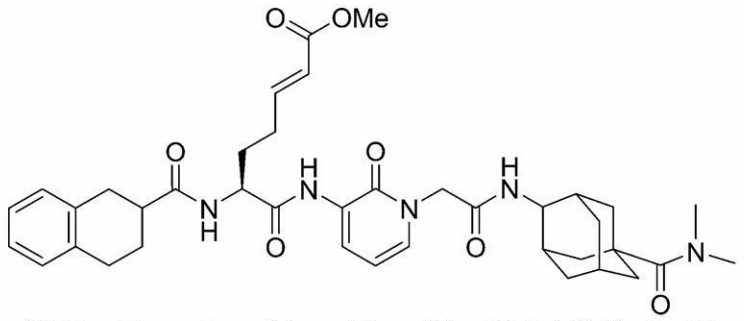
収量：１６ｍｇ、３４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６３５．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５５】

１４７　化合物ＩＩＩ－１３７の調製

【化２４９】



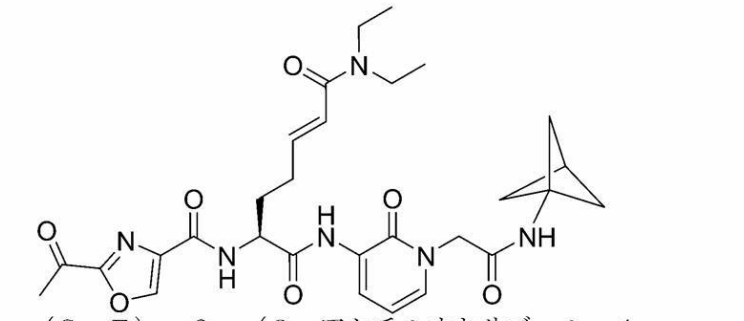
（６Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{35}H_{43}N_5O_7$
正確な質量：645.32
分子量：645.75

化合物ＩＩＩ－１３７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において２－アダマンタンアミンの代わりに４－アミノアダマンタン－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－カルボキサミドを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３８ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４６．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５６】

１４８　化合物ＩＩＩ－１３８の調製

【化２５０】



（Ｓ，Ｅ）－６－（２－アセチルオキサゾール－４－カルボキサミド）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ジエチルヘプター２－エンジアミド
化学式：$C_{29}H_{36}N_6O_7$
正確な質量：580.26
分子量：580.63

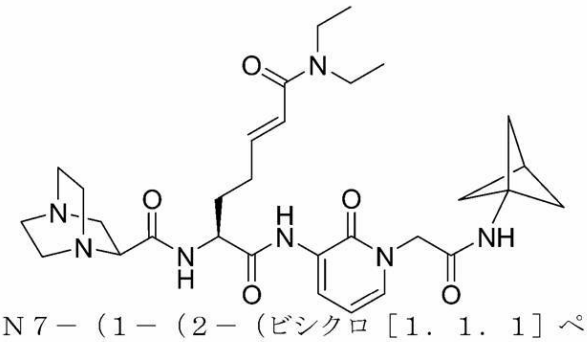
化合物ＩＩＩ－１３８の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりにＮ，Ｎ－ジエチルクロロアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２－アセチルオキサゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２５ｍｇ、６３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８１．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５７】

１４９　化合物ＩＩＩ－１３９の調製

【化２５１】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミド）－Ｎ１，Ｎ１－ジエチルヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{30}H_{43}N_7O_5$

正確な質量：581.33

分子量：581.71

化合物ＩＩＩ－１３９の合成を、化合物ＩＩＩ－１３８に従って、最終ステップにおいて２－アセチルオキサゾール－４－カルボン酸の代わりに１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸を使用して実施した。

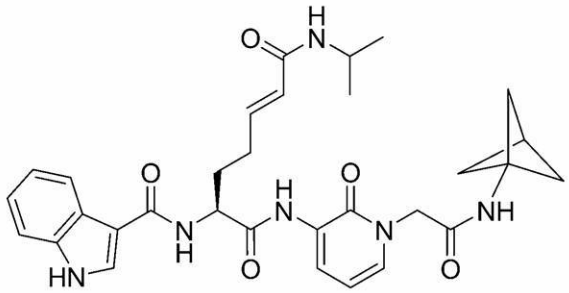
収量：１６ｍｇ、５４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５８】

１５０　化合物ＩＩＩ－１４０の調製

【化２５２】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド）－Ｎ１－イソプロピルヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{31}H_{36}N_6O_5$

正確な質量：572.27

分子量：572.65

化合物ＩＩＩ－１４０の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－イソプロピルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１Ｈ－インドール－３－カルボン酸を使用して実施した。

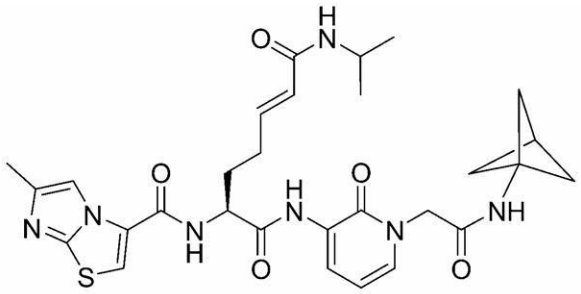
収量：３６ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５７３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５９】

１５１　化合物ＩＩＩ－１４１の調製

【化２５３】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－イソプロピル－６－（６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－３－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{29}H_{35}N_7O_5S$

正確な質量：593.24

分子量：593.70

化合物ＩＩＩ－１４１の合成を、化合物ＩＩＩ－１４０に従って、最終ステップにおいて１Ｈ－インドール－３－カルボン酸の代わりに６－メチルイミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］チアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。

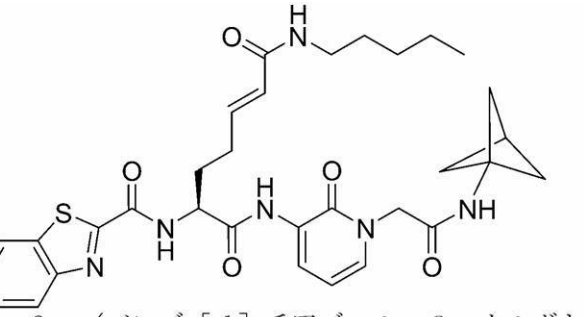
収量：２９ｍｇ、５４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５９４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６０】

１５２　化合物ＩＩＩ－１４２の調製

【化２５４】



（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－カルボキサミド）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－ペンチルヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{32}H_{38}N_6O_5S$

正確な質量：618.26

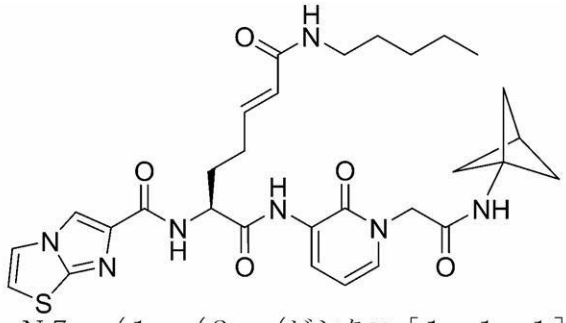
分子量：618.75

化合物ＩＩＩ－１４２の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－ペンチルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１，３－ベンゾチアゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。

収量：４２ｍｇ、６５％（最終ステップ）

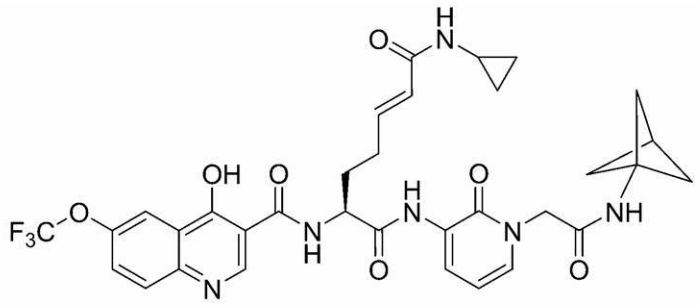
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６１】
１５３　化合物ＩＩＩ－１４３の調製
【化２５５】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－カルボキサミド）－Ｎ１－ペンチルヘプタ－２－エンジアミド
化学式：$C_{30}H_{37}N_7O_5S$
正確な質量：607.26
分子量：607.72

化合物ＩＩＩ－１４３の合成を、化合物ＩＩＩ－１４２に従って、最終ステップにおいて１，３－ベンゾチアゾール－２－カルボン酸の代わりにイミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］チアゾール－６－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２３ｍｇ、５９％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６０８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２６２】
１５４　化合物ＩＩＩ－１４４の調製
【化２５６】

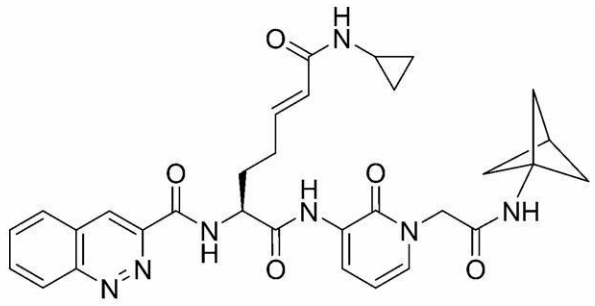


（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－シクロプロピル－６－（４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボキサミド）ヘプタ－２－エンジアミド
化学式：$C_{33}H_{33}F_3N_6O_7$
正確な質量：682.24
分子量：682.65

化合物ＩＩＩ－１４４の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１２ｍｇ、３６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６８３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２６３】

１５５　化合物ＩＩＩ－１４５の調製

【化２５７】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（シンノリン－３－カルボキサミド）－Ｎ１－シクロプロピルヘプター２－エンジアミド

化学式: $C_{31}H_{33}N_7O_5$
正確な質量: 583.25
分子量: 583.64

化合物ＩＩＩ－１４５の合成を、化合物ＩＩＩ－１４４に従って、最終ステップにおいて４－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメトキシ）キノリン－３－カルボン酸の代わりに３－シンノリンカルボン酸を使用して実施した。

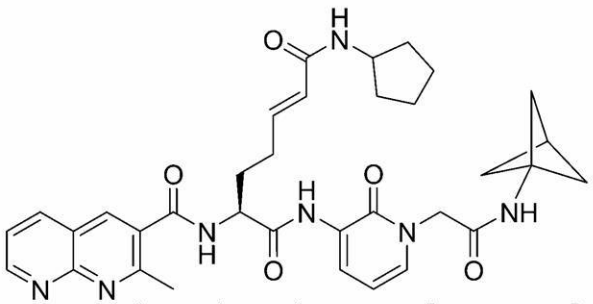
収量：３２ｍｇ、６６％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６４】

１５６　化合物ＩＩＩ－１４６の調製

【化２５８】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－シクロペンチル－６－（２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

化学式: $C_{34}H_{39}N_7O_5$
正確な質量: 625.30
分子量: 625.72

化合物ＩＩＩ－１４６の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－シクロペンチルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボン酸を使用して実施した。

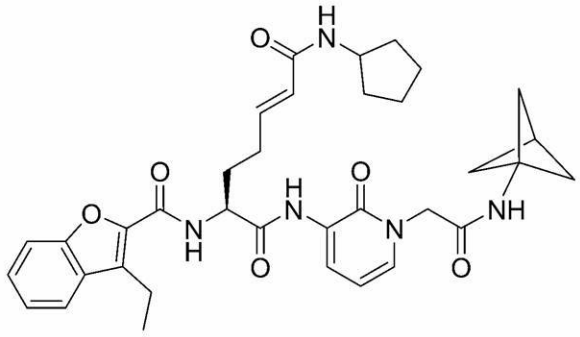
収量：２８ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６２６．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６５】

１５７　化合物ＩＩＩ－１４７の調製

【化２５９】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－シクロペンチル－６－（３－エチルベンゾフラン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

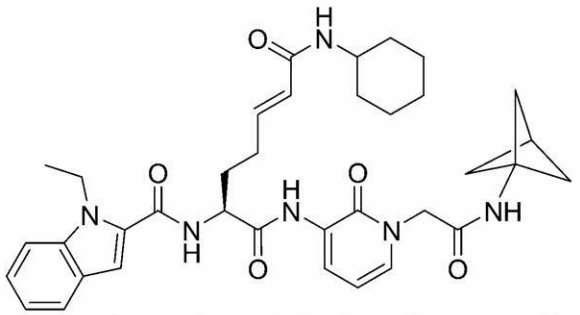
化学式：$C_{35}H_{41}N_5O_6$
正確な質量：627.31
分子量：627.73

化合物ＩＩＩ－１４７の合成を、化合物ＩＩＩ－１４６に従って、最終ステップにおいて２－メチル－１，８－ナフチリジン－３－カルボン酸の代わりに３－エチル－１－ベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５４ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２８．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６６】

１５８　化合物ＩＩＩ－１４８の調製

【化２６０】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－シクロヘキシル－６－（１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

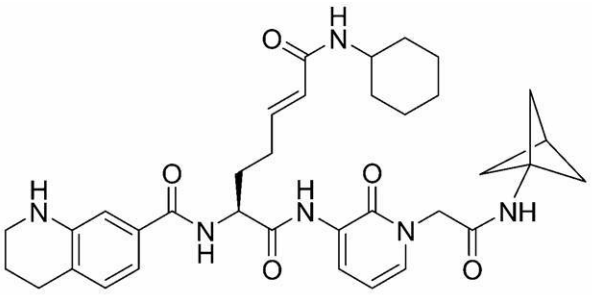
化学式：$C_{36}H_{44}N_6O_5$
正確な質量：640.34
分子量：640.77

化合物ＩＩＩ－１４８の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－シクロヘキシルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：６２ｍｇ、６７％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６４１．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６７】

１５９　化合物ＩＩＩ－１４９の調製

【化２６１】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ１－シクロヘキシル－６－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－７－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

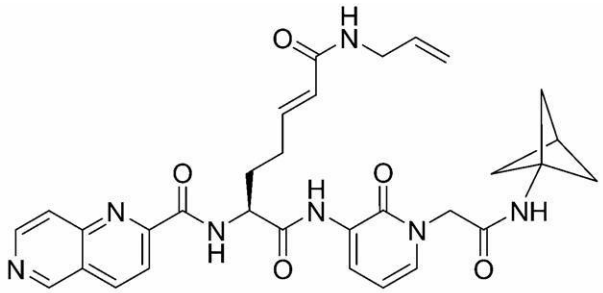
化学式: $C_{35}H_{44}N_6O_5$
正確な質量: 628.34
分子量: 628.76

化合物ＩＩＩ－１４９の合成を、化合物ＩＩＩ－１４８に従って、最終ステップにおいて１－エチル－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸の代わりにＮ－Ｂｏｃ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－７－カルボン酸を使用して実施した。最終生成物を、上に記載される脱保護（ＤＣＭ／ＴＦＡ）によって得、ＨＰＬＣによって精製した。
収量：２４ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６２９．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６８】

１６０　化合物ＩＩＩ－１５０の調製

【化２６２】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ１－アリル－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（１，６－ナフチリジン－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

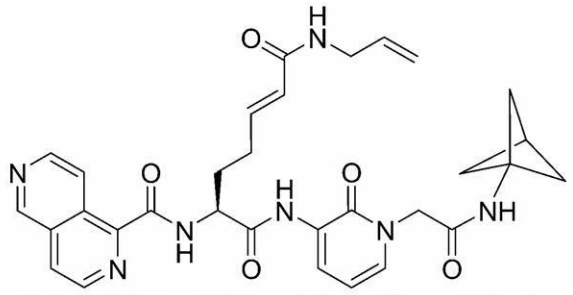
化学式: $C_{31}H_{33}N_7O_5$
正確な質量: 583.25
分子量: 583.64

化合物ＩＩＩ－１５０の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりにＮ－アリル－２－クロロアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１，６－ナフチリジン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２６ｍｇ、５２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６９】

１６１　化合物ＩＩＩ－１５１の調製

【化２６３】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ１－アリル－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（２，６－ナフチリジン－１－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{31}H_{33}N_7O_5$

正確な質量：583.25

分子量：583.64

化合物ＩＩＩ－１５１の合成を、化合物ＩＩＩ－１５０に従って、最終ステップにおいて１，６－ナフチリジン－２－カルボン酸の代わりに２，６－ナフチリジン－１－カルボン酸を使用して実施した。

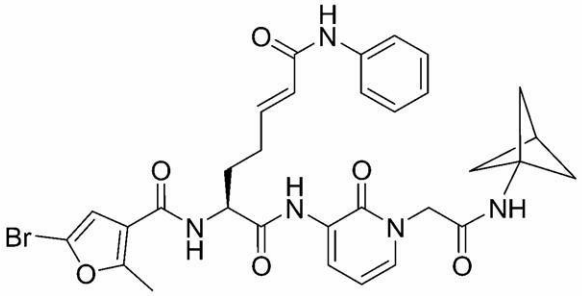
収量：２９ｍｇ、５５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５８４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７０】

１６２　化合物ＩＩＩ－１５２の調製

【化２６４】



（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（５－ブロモ－２－メチルフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ１－フェニルヘプター２－エンジアミド

化学式：$C_{31}H_{32}BrN_5O_6$

正確な質量：649.15

分子量：650.52

化合物ＩＩＩ－１５２の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりに２－クロロ－Ｎ－フェニルアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに５－ブロモ－２－メチルフラン－３－カルボン酸を使用して実施した。

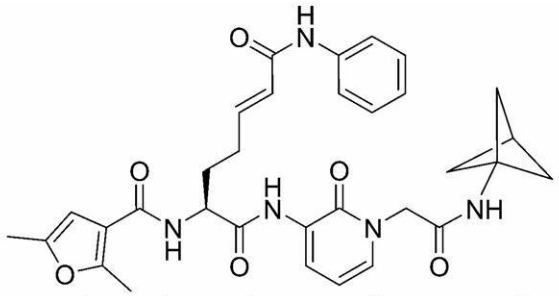
収量：４３ｍｇ、７５％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　６５０．３　／　６５２．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７１】

１６３　化合物ＩＩＩ－１５３の調製

【化２６５】



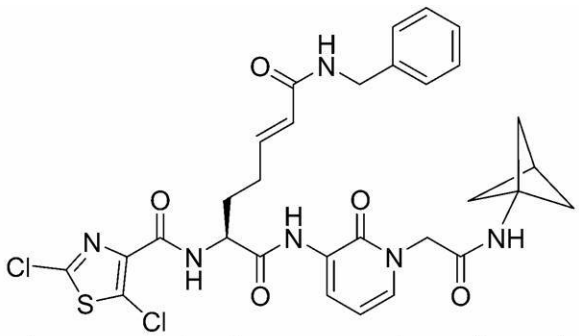
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（２，５－ジメチルフラン－３－カルボキサミド）－Ｎ１－フェニルヘプター２－エンジアミド
化学式: $C_{32}H_{35}N_5O_6$
正確な質量: 585.26
分子量: 585.65

化合物ＩＩＩ－１５３の合成を、化合物ＩＩＩ－１５２に従って、最終ステップにおいて５－ブロモ－２－メチルフラン－３－カルボン酸の代わりに２，５－ジメチルフラン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５７ｍｇ、８２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５８６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７２】

１６４　化合物ＩＩＩ－１５４の調製

【化２６６】



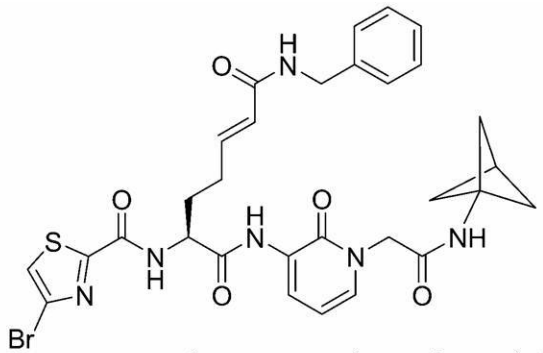
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ１－ベンジル－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド
化学式: $C_{30}H_{30}Cl_2N_6O_5S$
正確な質量: 656.14
分子量: 657.57

化合物ＩＩＩ－１５４の合成を、化合物ＩＩＩ－７５に従って、ステップ２において２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドの代わりにＮ－ベンジル－２－クロロアセトアミドを使用し（ＺＥＤ４６８４に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２２ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５７．２　／　６５９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７３】

１６５　化合物ＩＩＩ－１５５の調製

【化２６７】



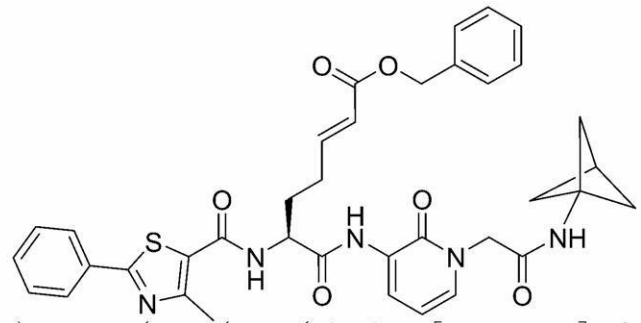
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ１－ベンジル－Ｎ７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－６－（４－ブロモチアゾール－２－カルボキサミド）ヘプター２－エンジアミド
化学式：$C_{30}H_{31}BrN_6O_5S$
正確な質量：666.13
分子量：667.57

化合物ＩＩＩ－１５５の合成を、化合物ＩＩＩ－１５４に従って、最終ステップにおいて２，５－ジクロロチアゾール－４－カルボン酸の代わりに４－ブロモチアゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４２ｍｇ、７３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６６７．２　／　６６９．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７４】

１６６　化合物ＩＩＩ－１５６の調製

【化２６８】



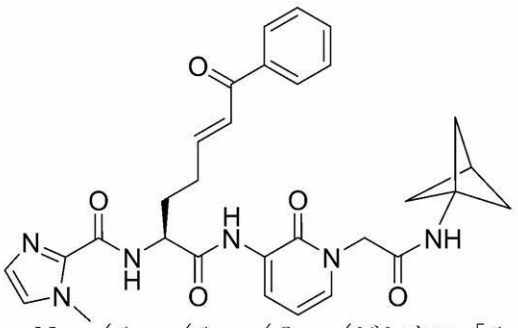
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸ベンジル
化学式：$C_{37}H_{37}N_5O_6S$
正確な質量：679.25
分子量：679.78

化合物ＩＩＩ－１５６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（ベンジルオキシカルボニルメチレン）トリフェニルホスホランを使用し（ＺＥＤ７５５に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－メチル－２－フェニルチアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２６ｍｇ、７２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６８０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７５】

１６７　化合物ＩＩＩ－１５７の調製

【化２６９】



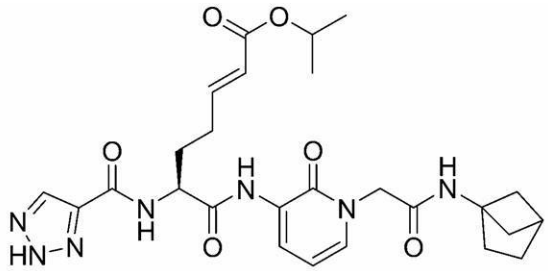
（Ｓ，Ｅ）－Ｎ－（１－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，７－ジオキソ－７－フェニルヘプター５－エン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド
化学式：$C_{30}H_{32}N_6O_5$
正確な質量：556.24
分子量：556.61

化合物ＩＩＩ－１５７の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（ベンゾイルメチレン）トリフェニルホスホランを使用し（ＺＥＤ７５５に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりに１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３９ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５５７．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７６】

１６８　化合物ＩＩＩ－１５８の調製

【化２７０】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸イソプロピル
化学式：$C_{26}H_{33}N_7O_6$
正確な質量：539.25
分子量：539.58

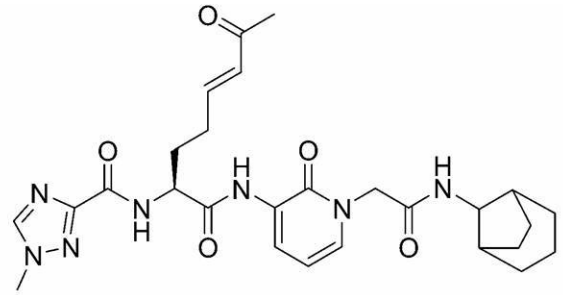
化合物ＩＩＩ－１５８の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（イソプロピルオキシカルボニルメチレン）トリフェニルホスホランを使用し（ＺＥＤ７５５に従う）、２－アダマンタンアミンの代わりにビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１１ｍｇ、４４％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５４０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７７】

１６９　化合物ＩＩＩ－１５９の調製

【化２７１】



Ｎ－（（２Ｓ，Ｅ）－１－（１－（２－（ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－１，７－ジオキソオクター５－エン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド

化学式：$C_{27}H_{35}N_7O_5$

正確な質量：537.27

分子量：537.61

化合物ＩＩＩ－１５９の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホランの代わりに（アセチルメチレン）トリフェニルホスホランを使用し（ＺＥＤ７５５に従う）、ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－アミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。

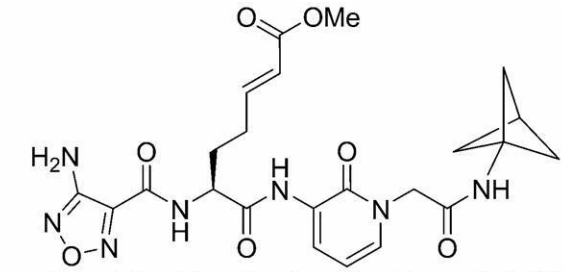
収量：２６ｍｇ、５３％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５３８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７８】

１７０　化合物ＩＩＩ－１６０の調製

【化２７２】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

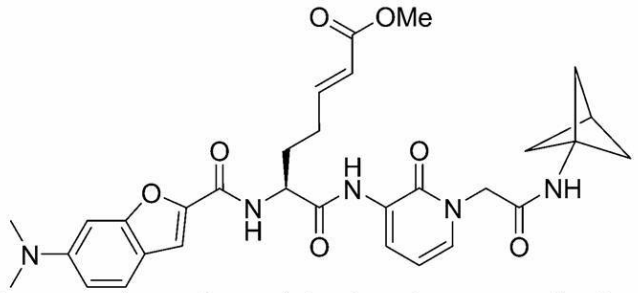
化学式：$C_{23}H_{27}N_7O_7$

正確な質量：513.20

分子量：513.50

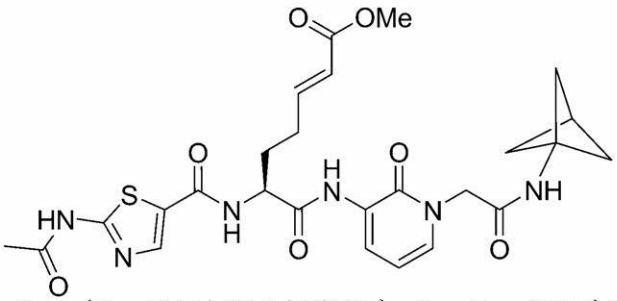
化合物ＩＩＩ－１６０の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において１－ビシクロ［１．１．１］ペンチルアミンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した後、ＴＦＡによっ

て脱保護した。
収量：４２ｍｇ、６１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５１４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２７９】
　１７１　化合物ＩＩＩ－１６１の調製
【化２７３】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{31}H_{35}N_5O_7$
正確な質量：589.25
分子量：589.64

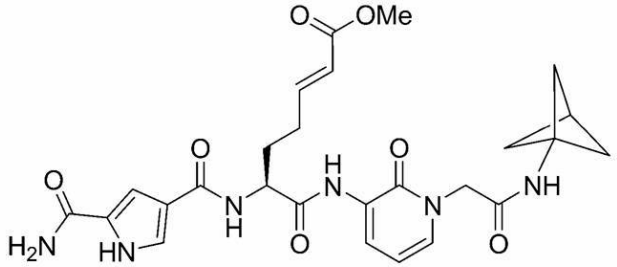
化合物ＩＩＩ－１６１の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに６－（ジメチルアミノ）ベンゾフラン－２－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２４ｍｇ、５８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５９０．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２８０】
　１７２　化合物ＩＩＩ－１６２の調製
【化２７４】



（Ｓ，Ｅ）－６－（２－アセトアミドチアゾール－５－カルボキサミド）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{26}H_{30}N_6O_7S$
正確な質量：570.19
分子量：570.62

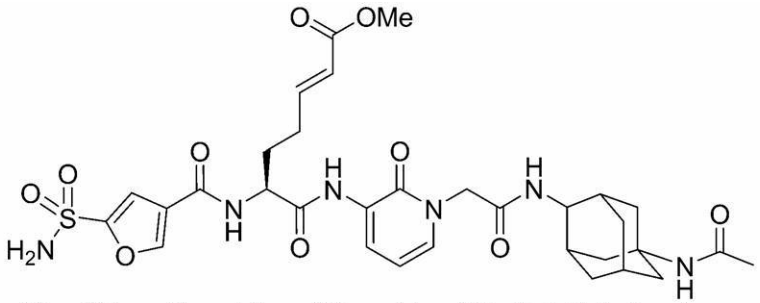
化合物ＩＩＩ－１６２の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに２－アセチルアミノ－５－チアゾールカルボン酸を使用して実施した。
収量：３３ｍｇ、６８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５７１．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８１】
１７３　化合物ＩＩＩ－１６３の調製
【化２７５】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（５－カルバモイル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{26}H_{30}N_6O_7$
正確な質量：538.22
分子量：538.55

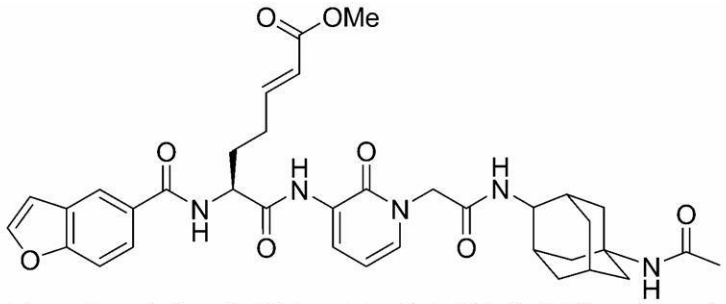
化合物ＩＩＩ－１６３の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに５－カルバモイル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４１ｍｇ、６２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５３９．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２８２】
１７４　化合物ＩＩＩ－１６４の調製
【化２７６】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（５－スルファモイルフラン－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{32}H_{40}N_6O_{10}S$
正確な質量：700.25
分子量：700.76

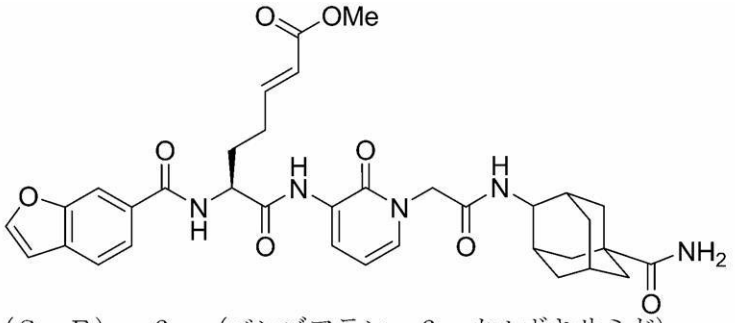
化合物ＩＩＩ－１６４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに５－スルファモイルフラン－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３５ｍｇ、５８％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７０１．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２８３】
１７５　化合物ＩＩＩ－１６５の調製

【化２７７】



（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾフラン－５－カルボキサミド）－７－（１－（２－（１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{36}H_{41}N_5O_8$
正確な質量: 671.30
分子量: 671.74

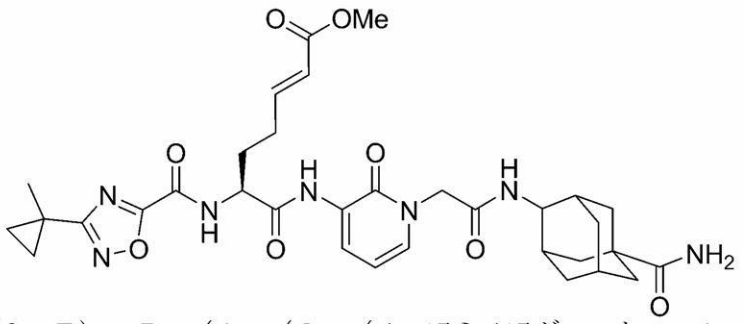
化合物ＩＩＩ－１６５の合成を、化合物ＩＩＩ－１６４に従って、最終ステップにおいて５－スルファモイルフラン－３－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：５３ｍｇ、６１％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６７２．５　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２８４】
１７６　化合物ＩＩＩ－１６６の調製
【化２７８】



（Ｓ，Ｅ）－６－（ベンゾフラン－６－カルボキサミド）－７－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{35}H_{39}N_5O_8$
正確な質量: 657.28
分子量: 657.71

化合物ＩＩＩ－１６６の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミドを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりにベンゾフラン－６－カルボン酸を使用して実施した。
収量：４３ｍｇ、６６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６５８．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２８５】
１７７　化合物ＩＩＩ－１６７の調製

【化２７９】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（４－アミノアダマンタン－１－カルボキサミド）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

化学式: $C_{33}H_{41}N_7O_8$

正確な質量: 663.30

分子量 : 663.72

化合物ＩＩＩ－１６７の合成を、化合物ＩＩＩ－１６６に従って、最終ステップにおいてベンゾフラン－６－カルボン酸の代わりに３－（１－メチルシクロプロピル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。

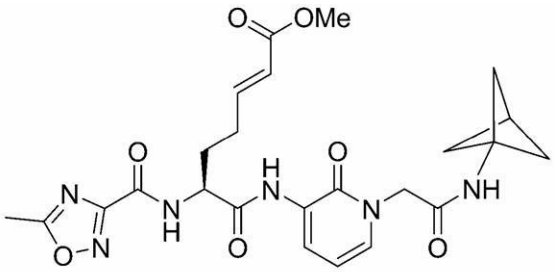
収量：２８ｍｇ、４９％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ： ６６４．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８６】

１７８ 化合物ＩＩＩ－１６８の調製

【化２８０】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド）－７－オキソヘプタ－２－エン酸メチル

化学式: $C_{24}H_{28}N_6O_7$

正確な質量: 512.20

分子量 : 512.52

化合物ＩＩＩ－１６８の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。

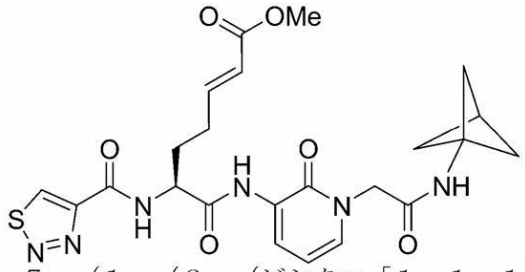
収量：５５ｍｇ、６８％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ： ５１３．４ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８７】

１７９ 化合物ＩＩＩ－１６９の調製

【化２８１】



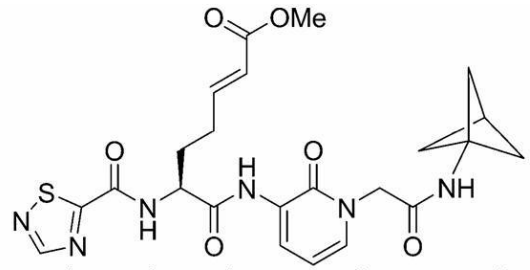
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－
１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－
ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－
（１，２，３－チアジアゾール－４－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{23}H_{26}N_6O_6S$
正確な質量：514.16
分子量：514.55

化合物ＩＩＩ－１６９の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに１，２，３－チアジアゾール－４－カルボン酸を使用して実施した。
収量：３８ｍｇ、５３％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５１５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８８】

１８０　化合物ＩＩＩ－１７０の調製

【化２８２】



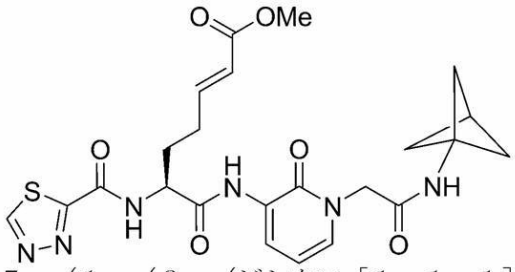
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－
１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－
ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－
（１，２，４－チアジアゾール－５－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式：$C_{23}H_{26}N_6O_6S$
正確な質量：514.16
分子量：514.55

化合物ＩＩＩ－１７０の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに１，２，４－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２５ｍｇ、４６％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５１５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８９】

１８１　化合物ＩＩＩ－１７１の調製

【化２８３】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{23}H_{26}N_6O_6S$

正確な質量：514.16

分子量：514.55

化合物ＩＩＩ－１７１の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに１，３，４－チアジアゾール－２－カルボン酸を使用して実施した。

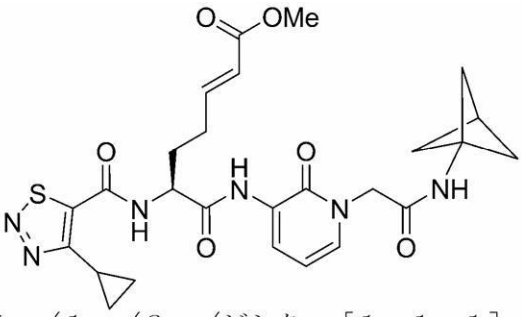
収量：３６ｍｇ、５７％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５１５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９０】

１８２　化合物ＩＩＩ－１７２の調製

【化２８４】



（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－６－（４－シクロプロピル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル

化学式：$C_{26}H_{30}N_6O_6S$

正確な質量：554.19

分子量：554.62

化合物ＩＩＩ－１７２の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに４－シクロプロピル－［１，２，３］チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。

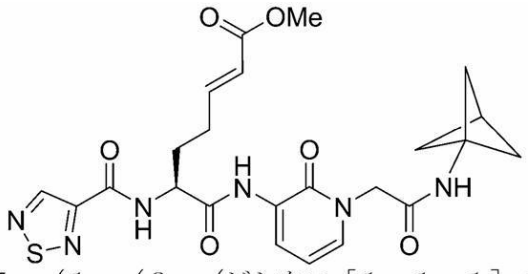
収量：５７ｍｇ、７１％（最終ステップ）

ＥＳＩ－ＭＳ：　５５５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９１】

１８３　化合物ＩＩＩ－１７３の調製

【化２８５】



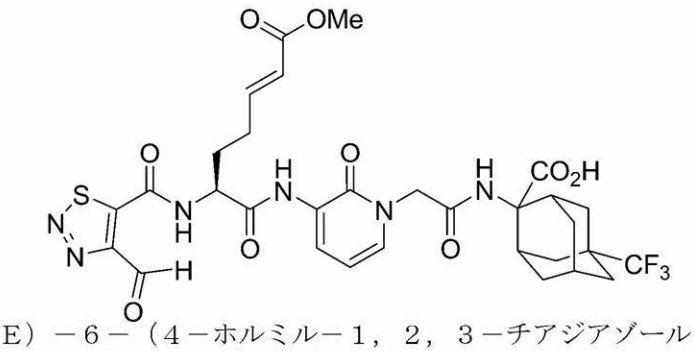
（Ｓ，Ｅ）－７－（１－（２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソ－６－（１，２，５－チアジアゾール－３－カルボキサミド）ヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{23}H_{26}N_6O_6S$
正確な質量: 514.16
分子量 : 514.55

化合物ＩＩＩ－１７３の合成を、化合物ＩＩＩ－１６０に従って、最終ステップにおいて４－Ｂｏｃ－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに１，２，５－チアジアゾール－３－カルボン酸を使用して実施した。
収量：２３ｍｇ、４２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　５１５．３　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９２】

１８４　化合物ＩＩＩ－１７４の調製

【化２８６】



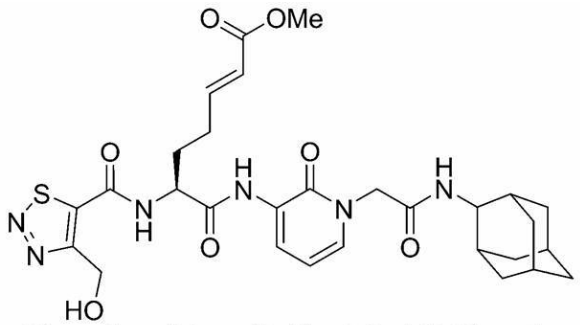
（Ｓ，Ｅ）－６－（４－ホルミル－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－カルボキシ－２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）アダマンタン）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{31}H_{33}F_3N_6O_9S$
正確な質量: 722.20
分子量 : 722.69

化合物ＩＩＩ－１７４の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、ステップ２において１－アセチルアミノ－４－アミノアダマンタンを使用し（ＺＥＤ３９０５に従う）、最終ステップにおいて３－メチルベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボン酸の代わりに４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した。
収量：１５ｍｇ、３４％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　７２３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９３】

１８５　化合物ＩＩＩ－１７５の調製

【化２８７】



（Ｓ，Ｅ）－６－（４－（ヒドロキシメチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド）－７－（１－（２－（２－アダマンチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イルアミノ）－７－オキソヘプター２－エン酸メチル
化学式: $C_{29}H_{36}N_6O_7S$
正確な質量: 612.24
分子量: 612.70

化合物ＩＩＩ－１７５の合成を、化合物ＩＩＩ－２に従って、最終ステップにおいて４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を使用して実施した後、ＴＦＡによってテトラヒドロピラニル（Ｔｈｐ）保護基を切断した。
収量：２３ｍｇ、４２％（最終ステップ）
ＥＳＩ－ＭＳ：　６１３．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９４】

生物学的実施例

実施例Ｂ－１．本発明による化合物の阻害効果

トランスグルタミナーゼアッセイ

組織トランスグルタミナーゼに対する阻害剤の効力を決定するために、ダンシルカダベリンのジメチルカゼインへの取り込み（Ｚｅｄｉｒａ製品Ｔ０３６、Ｌｏｒａｎｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ，１９７１，４４：２２１－３１）を、組み換えヒトトランスグルタミナーゼ２（Ｚｅｄｉｒａ製品Ｔ０２２）を使用して測定した。

【０２９５】

組織トランスグルタミナーゼを、緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、７．５ｍＭ　$CaCl_2$、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ＝７．４）中に希釈した。アッセイにおけるＴＧ２の最終濃度は、１０ｎＭである。

【０２９６】

１０ｍＭの阻害剤ストック溶液をＤＭＳＯで調製し、この溶液から１：２倍希釈系列を同じくＤＭＳＯで調製する。その後、初期希釈液のそれぞれを緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、７．５ｍＭ　$CaCl_2$、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ＝７．４）で１：５０倍に希釈して、２％（ｖ／ｖ）のＤＭＳＯを含有する最終作業希釈液を得る。

【０２９７】

１５μｌの阻害剤作業溶液を９６ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに加える。対照として、上記の緩衝液を使用して調製した１５μｌの２％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ溶液を各ウェルに加える。

【０２９８】

アッセイを開始する直前に、６００μｌのトランスグルタミナーゼ作業溶液を１１．４ｍｌのアッセイ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１０ｍＭ　$CaCl_2$、１０ｍＭグルタチオン、２．５％グリセロール、１６．７μＭ　ダンシルカダベリン、４μＭ　Ｎ，Ｎ－ジメチルカゼイン、２００ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ＝８．０）に加える。この反応混

合液２８５μｌを、阻害剤を含む各ウェルに加える。

【０２９９】

蛍光の増加を、λ_{ex}＝３３０ｎｍ及びλ_{em}＝５００ｎｍを使用して３７℃で３０分間測定する。IC_{50}値（初期活性の５０％が阻害される阻害剤濃度）を決定するために、２０～３０分の間の蛍光の増加の傾きを算出する。

【０３００】

酵素活性の分析は、蛍光強度の増加の傾きを算出することによって実施する。IC_{50}値は、酵素活性（阻害剤の代わりに２％ＤＭＳＯを含有する対照から得たパーセンテージ）を阻害剤濃度に対してプロットすることによって算出する。IC_{50}は、５０％の初期酵素活性を阻害する阻害剤濃度として定義する。

【０３０１】

組織トランスグルタミナーゼ（ＴＧ２）に対する本発明化合物の阻害活性を、IC_{50}値を使用して以下の表１に示す。

【表１－１】

表１．不可逆的ＴＧ２阻害剤の効果

A: IC_{50} < 25 nM、**B**: 25 nM < IC_{50} < 250 nM、**C**: 250 nM≦IC_{50} < 1,500 nM、
D: 1,500 nM≦IC_{50} < 10,000 nM

化合物	IC_{50} TG2 [nM]	化合物	IC_{50} TG2 [nM]
III-1	A	**III-89**	A
III-2	A	**III-90**	A
III-3	A	**III-91**	A
III-4	A	**III-92**	A
III-5	A	**III-93**	A
III-6	A	**III-94**	A
III-7	A	**III-95**	A
III-8	A	**III-96**	A
III-9	A	**III-97**	A
III-10	A	**III-98**	A
III-11	B	**III-99**	B
III-12	A	**III-100**	B
III-13	A	**III-101**	B
III-14	A	**III-102**	B
III-15	A	**III-103**	B
III-16	A	**III-104**	B
III-17	A	**III-105**	B
III-18	A	**III-106**	B
III-19	A	**III-107**	B
III-20	A	**III-108**	A
III-21	A	**III-109**	A
III-22	A	**III-110**	A
III-23	B	**III-111**	A
III-24	B	**III-112**	A
III-25	B	**III-113**	A
III-26	B	**III-114**	A
III-27	B	**III-115**	A
III-28	C	**III-116**	A
III-29	B	**III-117**	A
III-30	B	**III-118**	A
III-31	B	**III-119**	A
III-32	B	**III-120**	A

【表１－２】

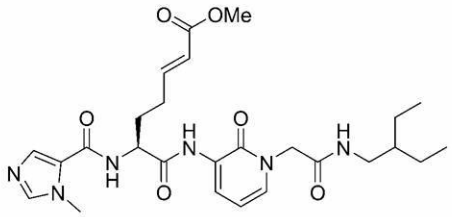
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	B
III-35	A	III-123	A
III-36	B	III-124	A
III-37	B	III-125	A
III-38	B	III-126	A
III-39	A	III-127	A
III-40	A	III-128	A
III-41	A	III-129	B
III-42	A	III-130	B
III-43	B	III-131	C
III-44	B	III-132	C
III-45	B	III-133	C
III-46	A	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	B	III-136	C
III-49	B	III-137	C
III-50	B	III-138	C
III-51	A	III-139	C
III-52	A	III-140	B
III-53	A	III-141	C
III-54	B	III-142	B
III-55	B	III-143	C
III-56	B	III-144	C
III-57	B	III-145	B
III-58	A	III-146	C
III-59	A	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	C
III-62	A	III-150	B
III-63	A	III-151	C
III-64	A	III-152	B
III-65	A	III-153	B
III-66	B	III-154	C
III-67	A	III-155	B
III-68	A	III-156	C
III-69	A	III-157	C
III-70	A	III-158	C

【表１－３】

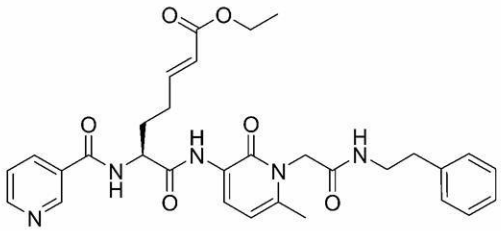
III-71	B	III-159	C
III-72	B	III-160	C
III-73	A	III-161	C
III-74	A	III-162	C
III-75	B	III-163	C
III-76	B	III-164	C
III-77	B	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	C
III-80	C	III-168	C
III-81	C	III-169	B
III-82	C	III-170	B
III-83	A	III-171	B
III-84	A	III-172	B
III-85	A	III-173	B
III-86	A	III-174	C
III-87	B	III-175	C
III-88	A	参照物質2	B
		参照物質3	D
		参照物質5	C

【化２８８】

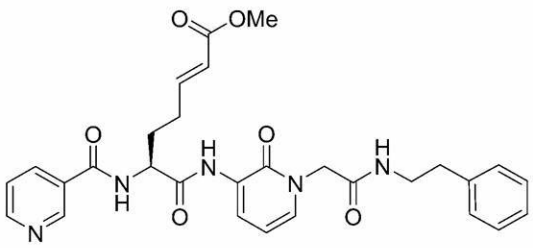
参照物質２（ＺＥＤ１２２７）



参照物質３（Ａ８、ＺＥＤ１０４７）



参照物質５



【０３０２】

実施例Ｂ－２．本発明化合物のｌｏｇＤ値

本発明化合物をその脂溶性に従って分類するために、十分に確立されたフラスコ振盪法により、オクタノールとリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ、ｐＨ７．４）との間の化合物の分配をＨＰＬＣによって測定して、ＬｏｇＤ値（分配係数）を決定した。

【０３０３】

ＬｏｇＤは、ｐＨ依存性であり、ｉｎ　ｖｉｖｏ特性の「予測因子」である。ＬｏｇＤは、脂溶性（分子の固有構造特性、ｌｏｇＰ）とイオン化性（ｐＫａ）を組み合わせたものである。

【０３０４】

中程度の脂溶性（ＬｏｇＤ値０～３）を持つ化合物は、通常、経口吸収に有利であり、溶解性と膜透過性のバランスが取れている。しかしながら、化合物の高度な製剤化により、脂溶性の高い化合物の経口バイオアベイラビリティが改善し得る。

【表２－１】

表２．不可逆的ＴＧ２阻害剤のｌｏｇＤ値

A: logD < 1、**B**: 1≦logD < 3、**C**: 3≦logD < 5

化合物	logD	化合物	logD
III-1	B	**III-89**	C
III-2	C	**III-90**	B
III-3	C	**III-91**	C
III-4	C	**III-92**	C
III-5	C	**III-93**	B
III-6	C	**III-94**	C
III-7	C	**III-95**	C
III-8	C	**III-96**	A
III-9	C	**III-97**	C
III-10	C	**III-98**	B
III-11	C	**III-99**	C
III-12	C	**III-100**	B
III-13	C	**III-101**	B
III-14	C	**III-102**	B
III-15	C	**III-103**	B
III-16	C	**III-104**	B
III-17	C	**III-105**	B
III-18	C	**III-106**	C
III-19	C	**III-107**	C
III-20	C	**III-108**	C
III-21	B	**III-109**	C
III-22	B	**III-110**	B
III-23	B	**III-111**	B

【表２－２】

III-24	B	III-112	B
III-25	C	III-113	B
III-26	B	III-114	B
III-27	C	III-115	B
III-28	C	III-116	A
III-29	C	III-117	B
III-30	C	III-118	B
III-31	B	III-119	A
III-32	C	III-120	B
III-33	C	III-121	B
III-34	C	III-122	B
III-35	C	III-123	C
III-36	C	III-124	C
III-37	C	III-125	B
III-38	B	III-126	C
III-39	C	III-127	C
III-40	C	III-128	C
III-41	C	III-129	B
III-42	C	III-130	B
III-43	C	III-131	C
III-44	C	III-132	C
III-45	C	III-133	C
III-46	C	III-134	B
III-47	C	III-135	B
III-48	C	III-136	A
III-49	C	III-137	B
III-50	B	III-138	A
III-51	C	III-139	A
III-52	C	III-140	A
III-53	C	III-141	A
III-54	C	III-142	B
III-55	C	III-143	B
III-56	C	III-144	C
III-57	C	III-145	A
III-58	B	III-146	A
III-59	C	III-147	B
III-60	C	III-148	C
III-61	C	III-149	B

【表２－３】

III-62	B	III-150	A
III-63	C	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	C	III-153	B
III-66	B	III-154	B
III-67	C	III-155	B
III-68	C	III-156	C
III-69	C	III-157	B
III-70	C	III-158	A
III-71	C	III-159	A
III-72	C	III-160	A
III-73	C	III-161	B
III-74	C	III-162	A
III-75	C	III-163	A
III-76	B	III-164	A
III-77	C	III-165	B
III-78	C	III-166	B
III-79	C	III-167	A
III-80	B	III-168	A
III-81	C	III-169	A
III-82	C	III-170	A
III-83	C	III-171	A
III-84	C	III-172	A
III-85	B	III-173	A
III-86	B	III-174	B
III-87	B	III-175	B
III-88	B	参照物質2	B
		参照物質3	B
		参照物質5	B

【０３０５】

実施例Ｂ－３．　本発明化合物のＣａｃｏ－２膜透過性アッセイ

透過性係数（P_{app}値）は、試験化合物の経口／腸管バイオアベイラビリティを予測するＣａｃｏ－２バリア試験から得た。アッセイは、ＲｅａｄｙＣｅｌｌの即時使用可能なＣａｃｏＲｅａｄｙ（商標）キットを製造元のプロトコルに従って使用することによって実施した。

【０３０６】

１×１０$^{-6}$ｃｍ／ｓを上回るP_{app}値を有する化合物は、膜透過性があるものと分類され、１×１０$^{-6}$ｃｍ／ｓを下回るP_{app}値を有する化合物は、膜透過性がないと分類されるものとみなされる。

【表３－１】

表３．不可逆的ＴＧ２阻害剤のＣａｃｏ２膜透過性アッセイ

A: P_{app} < 1x10^{-6} cm/s、**B**: 1x10^{-6} cm/s≦P_{app} < 10x10^{-6} cm/s

化合物	P_{app} [cm/s] x10^{-6}	化合物	P_{app} [cm/s] x10^{-6}
III-1	A	**III-89**	B
III-2	B	**III-90**	B
III-3	B	**III-91**	B
III-4	B	**III-92**	B
III-5	B	**III-93**	B
III-6	B	**III-94**	B
III-7	B	**III-95**	B
III-8	A	**III-96**	B
III-9	A	**III-97**	B
III-10	B	**III-98**	B
III-11	A	**III-99**	A
III-12	B	**III-100**	A
III-13	B	**III-101**	A
III-14	B	**III-102**	A
III-15	B	**III-103**	B
III-16	B	**III-104**	A
III-17	A	**III-105**	B
III-18	A	**III-106**	B
III-19	B	**III-107**	B
III-20	B	**III-108**	A
III-21	A	**III-109**	A
III-22	B	**III-110**	A
III-23	B	**III-111**	A

【表３－２】

III-24	A	III-112	A
III-25	A	III-113	A
III-26	B	III-114	A
III-27	A	III-115	A
III-28	A	III-116	A
III-29	A	III-117	A
III-30	A	III-118	A
III-31	A	III-119	A
III-32	A	III-120	A
III-33	A	III-121	A
III-34	A	III-122	A
III-35	A	III-123	B
III-36	A	III-124	B
III-37	B	III-125	B
III-38	A	III-126	B
III-39	B	III-127	B
III-40	B	III-128	B
III-41	B	III-129	A
III-42	B	III-130	A
III-43	A	III-131	B
III-44	A	III-132	B
III-45	B	III-133	A
III-46	B	III-134	B
III-47	B	III-135	B
III-48	B	III-136	A
III-49	B	III-137	A
III-50	A	III-138	A
III-51	B	III-139	A
III-52	B	III-140	B
III-53	B	III-141	B
III-54	A	III-142	B
III-55	B	III-143	B
III-56	B	III-144	A
III-57	B	III-145	A
III-58	A	III-146	A
III-59	B	III-147	B
III-60	A	III-148	B
III-61	B	III-149	A

【表３－３】

III-62	A	III-150	A
III-63	B	III-151	A
III-64	B	III-152	B
III-65	B	III-153	B
III-66	B	III-154	B
III-67	B	III-155	B
III-68	B	III-156	B
III-69	B	III-157	A
III-70	B	III-158	A
III-71	B	III-159	A
III-72	B	III-160	A
III-73	B	III-161	A
III-74	B	III-162	A
III-75	B	III-163	A
III-76	A	III-164	A
III-77	B	III-165	A
III-78	A	III-166	A
III-79	B	III-167	A
III-80	A	III-168	A
III-81	B	III-169	A
III-82	B	III-170	A
III-83	A	III-171	A
III-84	A	III-172	A
III-85	A	III-173	A
III-86	A	III-174	A
III-87	A	III-175	A
III-88	A	参照物質2	A
		参照物質3	A
		参照物質5	A

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/068212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/75 C07D213/81 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12
C07D413/12 C07D417/12 C07D453/02 C07D513/04 A61K31/443
A61P37/02 C07D471/04 C07D487/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9 434 763 B2 (ZEDIRA GMBH [DE]) 6 September 2016 (2016-09-06) cited in the application columns 1-13 columns 46,64 ----- -/--	1-15

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 2022	28/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Grassi, Damian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/068212

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TSE EDWIN G. ET AL: "Nonclassical Phenyl Bioisosteres as Effective Replacements in a Series of Novel Open-Source Antimalarials", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , vol. 63, no. 20 17 July 2020 (2020-07-17), pages 11585-11601, XP055933193, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00746 Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.0c00746 abstract -----	1-15
A	WO 2020/033784 A1 (SITARI PHARMA INC [US]) 13 February 2020 (2020-02-13) the whole document -----	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/068212

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 9434763 B2	06-09-2016	AU 2013292149 A1	05-02-2015
		CA 2878796 A1	23-01-2014
		CN 104603109 A	06-05-2015
		CY 1116775 T1	15-03-2017
		DK 2797892 T3	20-07-2015
		EP 2687511 A1	22-01-2014
		EP 2797892 A1	05-11-2014
		ES 2543956 T3	26-08-2015
		HR P20150829 T1	11-09-2015
		HU E027051 T2	29-08-2016
		JP 6236445 B2	22-11-2017
		JP 2015529645 A	08-10-2015
		PL 2797892 T3	30-10-2015
		PT 2797892 E	18-09-2015
		RU 2015104969 A	10-09-2016
		SI 2797892 T1	30-09-2015
		SM T201500208 B	30-10-2015
		US 2015203535 A1	23-07-2015
		WO 2014012858 A1	23-01-2014
WO 2020033784 A1	13-02-2020	AU 2019318543 A1	11-03-2021
		BR 112021002532 A2	04-05-2021
		CA 3109195 A1	13-02-2020
		CL 2021000328 A1	27-08-2021
		CN 112789040 A	11-05-2021
		CO 2021001472 A2	08-03-2021
		EP 3833348 A1	16-06-2021
		IL 280719 A	25-03-2021
		JP 2021534240 A	09-12-2021
		KR 20210044248 A	22-04-2021
		MA 53285 A	16-03-2022
		PH 12021500008 A1	13-09-2021
		SG 11202100736P A	25-02-2021
		TW 202023553 A	01-07-2020
		US 2021163480 A1	03-06-2021
		UY 38333 A	29-05-2020
		WO 2020033784 A1	13-02-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02		
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02		
Ａ６１Ｐ	*7/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02		
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*27/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*27/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*17/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06		
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/12		
Ａ６１Ｋ	*31/4439*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/10		
Ｃ０７Ｄ	*401/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06		
Ｃ０７Ｄ	*405/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ	*31/443*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/12		ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ	*31/4436*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/12		
Ｃ０７Ｄ	*409/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/443		
Ｃ０７Ｄ	*417/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4436		
Ａ６１Ｋ	*31/497*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	409/12		
Ａ６１Ｋ	*31/4545*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/12		
Ｃ０７Ｄ	*413/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497		
Ｃ０７Ｄ	*453/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ａ６１Ｋ	*31/4412*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/12		
Ｃ０７Ｄ	*213/82*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	453/02		
Ｃ０７Ｄ	*213/81*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4412		
Ａ６１Ｋ	*31/501*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/82		
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/81		
Ａ６１Ｋ	*31/4995*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501		
Ｃ０７Ｄ	*487/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ｃ０７Ｄ	*513/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4995		
Ａ６１Ｋ	*31/4709*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/08		
Ａ６１Ｋ	*31/502*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	513/04	３０１	
Ｃ０７Ｄ	*471/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709		
			Ａ６１Ｋ	31/502		
			Ｃ０７Ｄ	471/04	１１３	

(32)優先日　令和3年7月2日(2021.7.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2021/086674
(32)優先日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2022/065437
(32)優先日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
(72)発明者 ビューホルト， クリスティアン
ドイツ国 ６１１８４ カルベン， エーリッヒ－ケストナー－シュトラーセ ６８
(72)発明者 ヒルズ， マルティン
ドイツ国 ６４２９５ ダルムシュタット， インゲルハイマー シュトラーセ ９ベー
(72)発明者 シュティーラー， マルティン
ドイツ国 ６４２８５ ダルムシュタット， ヘルンガルテンシュトラーセ ５
(72)発明者 ゲルラッハ， ウーヴェ
ドイツ国 ６５７９５ ハッタースハイム， イム ハイデック ３０
Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC21 BC28 BC36 BC38 BC39
BC41 BC42 BC48 BC60 BC62 BC67 BC69 BC71 BC73 BC82 BC85
BC86 CB09 CB17 CB27 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16
MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZA45
ZA54 ZA59 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15
ZB26 ZC35