

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年12月7日(07.12.2023)



(10) 国際公開番号
WO 2023/234425 A1

- (51) 国際特許分類:
- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| C07C 229/08 (2006.01) | C07D 217/26 (2006.01) |
| C07C 227/18 (2006.01) | C07D 231/56 (2006.01) |
| C07C 231/02 (2006.01) | C07D 401/12 (2006.01) |
| C07C 233/47 (2006.01) | C07D 405/12 (2006.01) |
| C07D 209/18 (2006.01) | C07D 409/12 (2006.01) |
| C07D 213/55 (2006.01) | C07D 413/12 (2006.01) |
| C07D 213/61 (2006.01) | C07D 471/04 (2006.01) |
| C07D 213/62 (2006.01) | C07D 495/04 (2006.01) |
| C07D 213/74 (2006.01) | C12N 15/09 (2006.01) |
| C07D 213/79 (2006.01) | C40B 40/10 (2006.01) |
| C07D 215/12 (2006.01) | |

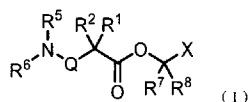
- (30) 優先権データ:
特願 2022-091201 2022年6月3日(03.06.2022) JP
- (71) 出願人: ペプチドリーム株式会社 (PEPTIDREAM INC.) [JP/JP]; 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者: 松田 歩 (MATSUDA, Ayumu); 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). キャリー ダグラス ロバート (CARY, Douglas Robert); 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 松井 克磨 (MATSUI, Katsuma); 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). バシルディン ナセル 加藤 (BASHIRUDDIN,

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/021439
- (22) 国際出願日: 2023年6月2日(02.06.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語

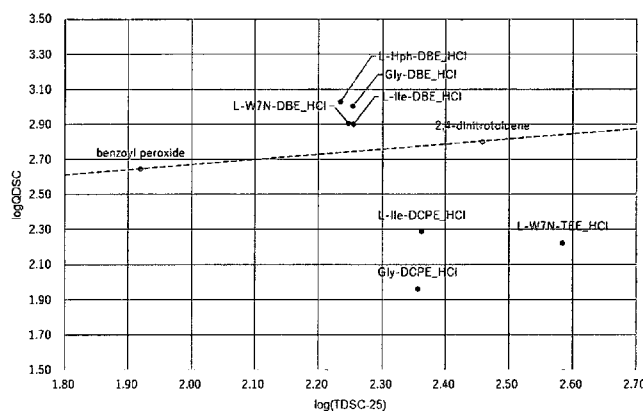
(54) Title: AMINO ACID ACTIVE ESTER AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称: アミノ酸活性エステル及びその塩

[化1]



[図2]



(57) Abstract: The present invention provides a novel active ester of an amino acid to be used for amino acylation of tRNA, said ester being capable of reducing risks to safety and waste. The present invention provides a compound represented by formula (I) or a salt thereof, in particular, dichloropyridinyl methyl ester or 2,2,2-trifluoroethyl ester or a salt thereof.

WO 2023/234425 A1

Nasir Kato); 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP). 舩屋 圭一 (**MASUYA, Keiichi**); 〒2100821 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25番23号 ペプチドリーム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外 (**YAMAMOTO, Osamu et al.**); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル 206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, 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, MG, MK, MN, MU, 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.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(57) 要約: 本発明は、tRNAのアミノアシル化に用いるためのアミノ酸の新規活性エステルであって、安全性および廃棄物に対するリスクを低減することができる当該エステルを提供する。本発明は、式(1):により表される化合物、またはその塩、特に、ジクロロピリジニルメチルエステル2,2,2-トリフルオロエチルエステルまたはその塩を提供する。

明細書

発明の名称：アミノ酸活性エステル及びその塩

技術分野

[0001] 本開示は、アミノ酸活性エステルおよび該エステルを用いたアミノアシル化 tRNA の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、ペプチド医薬において、非天然アミノ酸を含む特殊ペプチドは、標的分子への高い親和性および特異性を示すだけでなく、生体内での安定性や膜透過性に優れることが期待され、重要な創薬候補となっている。これまでに報告された特殊ペプチド合成法のうち、tRNA のアミノアシル化を触媒するフレキシザイムにより、非天然アミノ酸を含む様々なアミノ酸やアミノ酸誘導體から、特殊ペプチドを合成する方法がある(特許文献1～6、非特許文献4及び5)。この方法では、従来、tRNA のアミノアシル化に用いるアミノ酸の活性エステルとして、ジニトロベンジルエステル(DBE)やシアノメチルエステル(CME)が用いられてきた。また、アミノ酸エステル合成及びペプチド合成において、ピコリルエステル、ピリドキシエステル、2,2,2-トリフルオロエチルエステルを含む各種エステルを用いることが開示されている(特許文献7～13、非特許文献1～3)。特許文献14には、2,6-ジクロロ-4-ピリジンメタノール誘導體を農薬として用いることが開示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1 WO2007/066627 (A1)
特許文献2 WO2008/059823 (A1)
特許文献3 WO2011/049157 (A1)
特許文献4 WO2015/030014 (A1)
特許文献5 特開2008-125396号公報
特許文献6 WO2020/040840 (A2)
特許文献7 英国特許第1212533号
特許文献8 欧州特許公開第0450356号
特許文献9 WO2010/057961 (A1)

特許文献10 WO2013/100132 (A1)

特許文献11 WO2016/118877 (A1)

特許文献12 WO2018/174078 (A1)

特許文献13 WO2018/225864 (A1)

特許文献14 WO1999/012907 (A1)

非特許文献

[0004] 非特許文献1 J. A. Maclaren, Aust. J. Chem. 1972, 25, 1293-1299.

非特許文献2 J. A. Maclaren, Aust. J. Chem. 1978, 31, 1865-1868.

非特許文献3 Sklyarov et al., Russian Journal of Bioorganic Chemistry 2000, 26, 245-256.

非特許文献4 Murakami et al., 2003, Chemistry&Biology, 10, 655-662.

非特許文献5 生物工学会誌, 93(12), 744.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] tRNAのアミノアシル化に用いるアミノ酸の活性エステルとして、従来用いられてきたDBEやCMEは、爆発性を有するニトロ化合物や毒性の高いシアン化合物であるため、これらを使用、貯蔵、廃棄する際の安全性を担保するためには、慎重かつ煩雑な取扱いとそのためのコストが必要となる。

[0006] 本発明は、tRNAのアミノアシル化に用いるためのアミノ酸の新規活性エステルであって、使用、貯蔵、廃棄する際の取扱いが容易で、かつ、取扱いコストも低減することができる当該エステルを提供するものである。

課題を解決するための手段

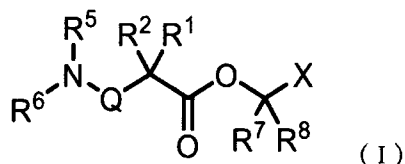
[0007] 発明者らは、DBEやCMEの代替となる活性エステルを取得すべく、鋭意検討を重ねた結果、ジクロロピリジニルメチルエステルおよび2,2,2-トリフルオロエチルエステルを見出した。これらのアミノ酸の活性エステルを用いることにより、フレキシザイムによるtRNAのアミノアシル化が進行することが確認され、かつ、使用、貯蔵、廃棄する際の取扱いが容易となり、取扱いコストも低減できることを見いだした。

[0008] 本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[1-1] 式 (I) :

[0009]

[化1]

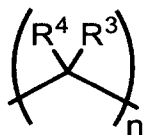


[0010] [式中、Xは、2以上のハロゲン原子で置換されたピリジル、または3以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキルであり；

Qは、

[0011]

[化2]



[0012]

で表される基であり、

nは、0～3の整数であり、好ましくはnは、0～2の整数であり、

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₃アルキルから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていても

よい5～14員ヘテロアリアル、 $-\text{COOR}^{11}$ 、および $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ から選択され、または

R^1 および R^5 は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員ヘテロ環を形成し、

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員ヘテロ環を形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアル、 $-\text{COOR}^{11}$ 、および $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ から選択され、または

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} ア

リール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーールから選択され、

Y^1 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^2 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^3 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員

ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、および $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ から選択され、

R^{21} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{22} 、および R^{25} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{COOR}^{a4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{a5})\text{NR}^{a6}\text{R}^{a7}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^{a8}\text{R}^{a9}$ から選択され、

R^{23} は、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選

択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{24} は、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、および R^{a9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y^4 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(O)_pR^{34}$ 、 $-OR^{35}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{37}$ 、および $-CONR^{38}R^{39}$ 、およびオキソから選択され、

Y⁵は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁶は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、および-CONR³⁸R³⁹から選択され、

R³¹、R³⁶、R³⁷、R³⁸、およびR³⁹は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換さ

れていてもよいC₆₋₁₄アリアル、およびY⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアルから選択され、

R³²、およびR³⁵は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアル、-COR^{b1}、-CONR^{b2}R^{b3}、-CO₂R^{b4}、-C(=NR^{b5})NR^{b6}R^{b7}、および-SO₂NR^{b8}R^{b9}から選択され、

R³³は、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、およびY⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアルから選択され、

R³⁴は、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される

1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}、R^{b4}、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{b8}、およびR^{b9}は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y⁷は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-SH、-COOR⁴⁰、-NR⁴¹R⁴²、-S(O)_pR⁴³、-OR⁴⁴、-SO₂NR⁴⁵R⁴⁶、および-CONR⁴⁷R⁴⁸、およびオキソから選択され、

Y⁸は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていても

よい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{40}$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-S(O)_pR^{43}$ 、 $-OR^{44}$ 、 $-SO_2NR^{45}R^{46}$ 、 $-CONR^{47}R^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y^9 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{40}$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-S(O)_pR^{43}$ 、 $-OR^{44}$ 、 $-SO_2NR^{45}R^{46}$ 、および $-CONR^{47}R^{48}$ から選択され、

R^{40} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、および R^{48} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{41} 、および R^{44} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14

員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-COR^{c1}$ 、 $-CONR^{c2}R^{c3}$ 、 $-COOR^{c4}$ 、 $-C(=NR^{c5})NR^{c6}R^{c7}$ 、および $-SO_2NR^{c8}R^{c9}$ から選択され、

$R^{4,2}$ は、水素原子、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

$R^{4,3}$ は、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、および R^{c9} は、それぞれ独立に、水素原子、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択

される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、およびY¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアルから選択され、

Y¹⁰は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択されるC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y¹¹は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケ

ニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリーール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y^{1,2}は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリーール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択さ

れる1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルから選択され、

pは、それぞれ独立に、0~2の整数であり、

R⁵は、水素原子、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、Y¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、(C₁₋₁₀アルキル)カルボニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R⁶は、水素原子、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、Y¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、(C₁₋₁₀アルキル)カルボニルから選択され、または

R⁵およびR⁶はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する5~14員含窒素ヘテロ環を形成し、

Y^{13} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択される]

により表される化合物、またはその塩。

[0013]

[1-2] n が0または1である、[1-1]に記載の化合物、またはその塩。

[1-3] R^1 が水素原子である、[1-1]または[1-2]に記載の化合物、またはその塩。

[1-4] R^7 および R^8 が水素原子である、[1-1] ~ [1-3]のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[0014]

[1-5] X が、2,6-ジハロ-4-ピリジルである、[1-1] ~ [1-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[1-6] X が、2,6-ジクロロ-4-ピリジルである、[1-1] ~ [1-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[0015]

[1-7] X が、パーフルオロ C_{1-3} アルキルである、[1-1] ~ [1-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[1-8] X が、トリフルオロメチルである、[1-1] ~ [1-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[0016]

[1-9] [1-1] ~ [1-8]のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む、tRNAのアシル化に用いるための組成物。

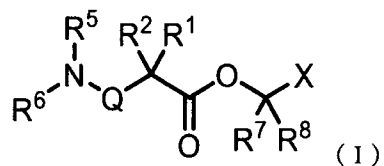
[1-10] フレキシザイムの存在下でのtRNAのアシル化に用いるための[1-9]に記載の組成物。

[0017]

[1-11] 式(I) :

[0018]

[化3]



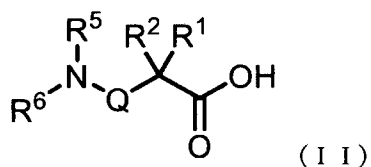
[0019]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Q および X が、[1-1]～[1-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表される化合物の製造方法であって、式(I I)：

[0020]

[化4]

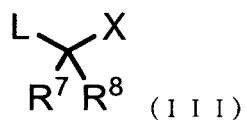


[0021]

で表される化合物を、式(I I I)：

[0022]

[化5]



[0023]

[式中、 L は脱離基である]

で表される化合物と反応させることを含む、前記製造方法。

[1-12] 反応が塩基の存在下で行われる、[1-11]に記載の方法。

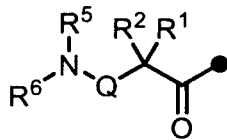
[0024]

[1-13] 塩基が、ジイソプロピルエチルアミンである、[1-12]に記載の方法。

[1-14] 3'末端がアシル化された tRNA の製造方法であって、3'末端のアシル基が：

[0025]

[化6]



[0026]

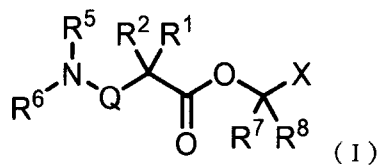
[式中、R¹、R²、R⁵、R⁶、およびQが、[1-1] ~ [1-8] のいずれかに定義されたとおりである]

で表される基であり、

式 (I) :

[0027]

[化7]



[0028]

[式中、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、QおよびXが、[1-1] ~ [1-8] のいずれか1項に定義されたとおりである]

で表される化合物を、フレキシザイムの存在下、tRNAと反応させることを含む、前記製造方法。

[0029]

[1-15] ペプチドライブラリーの調製方法であって、

[1-14] に記載の方法により、3'末端がアシル化された tRNA を製造すること、mRNA のライブラリーを調製すること、および

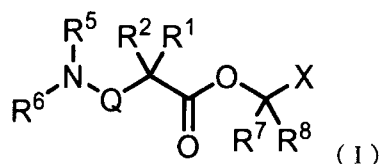
mRNAライブラリーから無細胞翻訳系を用いて各mRNAに対応するペプチドを合成し、ペプチドライブラリーを調製することを含む、前記方法。

[0030]

[1-16] tRNAの3'末端をアシル化する方法であって、tRNAを式(1)：

[0031]

[化8]



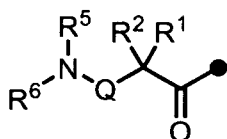
[0032]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Q および X が、[1-1]～[1-8]のいずれか1項に定義されたとおりである]

で表される化合物と、フレキシザイムの存在下、反応させることによって、tRNAの3'末端に：

[0033]

[化9]



[0034]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、および Q が、[1-1]～[1-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表されるアシル基を付加する方法。

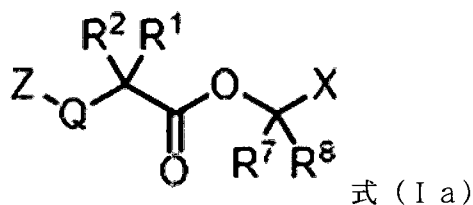
[0035]

[2-1]

式 (I a) :

[0036]

[化 1 0]



[0037]

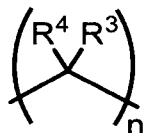
[式中、Xは、2以上のハロゲン原子で置換されたピリジル、または3以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキルであり；

Zは、-NR⁵R⁶または-OR^dであり

Qは、

[0038]

[化 1 1]



[0039]

で表される基であり、

nは、0～3の整数であり、好ましくはnは、0～2の整数であり、

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₃アルキルから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されてい

てもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-COOR^{11}$ 、および $-CONR^{12}R^{13}$ から選択され、または

R^1 および R^5 は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1~3の整数である場合、 R^1 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-COOR^{11}$ 、および $-CONR^{12}R^{13}$ から選択され、または

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1~3の整数である場合、 R^5 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~10員含窒素非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

Y^1 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^2 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員

ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、および $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^3 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、および $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ から選択され、

R^{21} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、および R^{29} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{22} 、および R^{25} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14}

$_4$ アリール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{COOR}^{a4}$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{a5})\text{NR}^{a6}\text{R}^{a7}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{24}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^{a8}\text{R}^{a9}$ から選択され、

R^{23} は、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{24} は、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、および R^{a9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される

1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y⁴は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、および-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁵は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁶は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員

ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{34}$ 、 $-\text{OR}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36}\text{R}^{37}$ 、および $-\text{CONR}^{38}\text{R}^{39}$ から選択され、

R^{31} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、および R^{39} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{32} 、および R^{35} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-\text{COR}^{b1}$ 、 $-\text{CONR}^{b2}\text{R}^{b3}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{b4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{b5})\text{NR}^{b6}\text{R}^{b7}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^{b8}\text{R}^{b9}$ から選択され、

R^{33} は、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選

択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{34} は、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、および R^{b9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{12-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y^7 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14

員ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、および $-\text{CONR}^{47}\text{R}^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y^8 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CONR}^{47}\text{R}^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y^9 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOR}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、および $-\text{CONR}^{47}\text{R}^{48}$ から選択され、

R^{40} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、および R^{48} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されて

いてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、および $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアルから選択され、

$R^{4,1}$ 、および $R^{4,4}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアル、 $-COR^{c,1}$ 、 $-CONR^{c,2}R^{c,3}$ 、 $-COOR^{c,4}$ 、 $-C(=NR^{c,5})NR^{c,6}$ 、 $R^{c,7}$ 、および $-SO_2NR^{c,8}R^{c,9}$ から選択され、

$R^{4,2}$ は、水素原子、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、および $Y^{1,2}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリアルから選択され、

$R^{4,3}$ は、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 $Y^{1,0}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 $Y^{1,1}$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 $Y^{1,2}$ から

選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、およびY¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアルから選択され、

R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、およびR^{c9}は、それぞれ独立に、水素原子、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、およびY¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアルから選択され、

Y¹⁰は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択されるC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリアル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルス

ルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y¹¹は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y¹²は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよ

いC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルから選択され、

pは、それぞれ独立に、0~2の整数であり、

R⁵は、水素原子、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、Y¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子によって置換されてもよい(C₁₋₁₀アルキル)カルボニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケ

ニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーールから選択され、

R^6 は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ)カルボニル、(C_{1-10} アルキル)カルボニルから選択され、または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する5~14員含窒素ヘテロシクリル、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい2以上の窒素原子を環原子として含む3~14員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

R^d は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ)カルボニル、(C_{1-10} アルキル)カルボニルから選択され、

Y^{13} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択され、

前記3~14員非芳香族ヘテロシクリルが単環のヘテロシクリルの場合、該ヘテロシクリルはベンゼン環と縮合していてもよく、

前記 C_{6-14} アリーールがフェニルの場合、該フェニルは5~7員非芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい]

により表される化合物、またはその塩（但し、式中、 Z がヒドロキシであり、 n が0であり、 R^7 および R^8 が水素原子であり、 X が2, 6-ジクロロピリジン-4-イルであり、

R^1 および R^2 が水素原子であるか、

R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル、エチル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、またはイソブチルであるか、または

R¹がエチルであり、R²がメチル、またはエチルである化合物を除く)。

[0040]

[2-2] nが0または1である、[2-1]に記載の化合物、またはその塩。

[2-3] R¹が水素原子である、[2-1]または[2-2]に記載の化合物、またはその塩。

[2-4] R⁷およびR⁸が水素原子である、[2-1]～[2-3]のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[0041]

[2-5] Xが、2,6-ジハロ-4-ピリジルである、[2-1]～[2-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[2-6] Xが、2,6-ジクロロ-4-ピリジルである、[2-1]～[2-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[0042]

[2-7] Xが、パーフルオロC₁₋₃アルキルである、[2-1]～[2-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[2-8] Xが、トリフルオロメチルである、[2-1]～[2-4]のいずれかに記載の化合物、またはその塩。

[0043]

[2-9] [2-1]～[2-8]のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む、tRNAのアシル化に用いるための組成物。

[2-10] フレキシザイムの存在下でのtRNAのアシル化に用いるための[2-9]に記載の組成物。

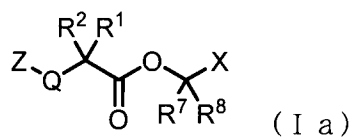
[0044]

[2-11]

式(Ia) :

[0045]

[化12]



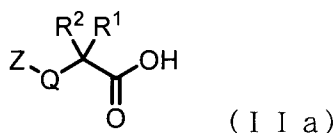
[0046]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 Q 、 X および Z が、[2-1]～[2-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表される化合物の製造方法であって、式(I I a)：

[0047]

[化13]

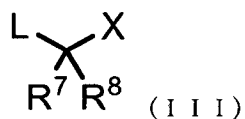


[0048]

で表される化合物を、式(I I I)：

[0049]

[化14]



[0050]

[式中、 L は脱離基である]

で表される化合物と反応させることを含む、前記製造方法。

[2-12] 反応が塩基の存在下で行われる、[2-11]に記載の方法。

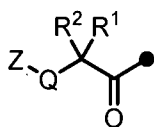
[0051]

[2-13] 塩基が、ジイソプロピルエチルアミンである、[2-12]に記載の方法。

[2-14] 3'末端がアシル化されたtRNAの製造方法であって、3'末端のアシル基が：

[0052]

[化15]



[0053]

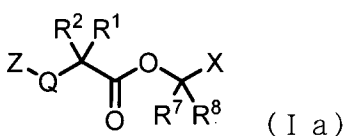
[式中、 R^1 、 R^2 、 Q および Z が、[2-1]～[2-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表される基であり、

式(I a)：

[0054]

[化16]



[0055]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 Q 、 X および Z が、[2-1]～[2-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表される化合物を、フレキシザイムの存在下、tRNAと反応させることを含む、前記製造方法。

[0056]

[2-15] ペプチドライブラリーの調製方法であって、

[2-14]に記載の方法により、3'末端がアシル化されたtRNAを製造すること、mRNAのライブラリーを調製すること、および

mRNAライブラリーから無細胞翻訳系を用いて各mRNAに対応するペプチドを合成し、ペプチドライブラリーを調製すること

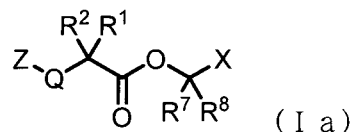
を含む、前記方法。

[0057]

[2-16] tRNAの3'末端をアシル化する方法であって、tRNAを式(I)：

[0058]

[化17]



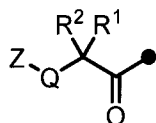
[0059]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 Q 、 X および Z が、[2-1]～[2-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表される化合物と、フレキシザイムの存在下、反応させることによって、tRNAの3'末端に：

[0060]

[化18]



[0061]

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、および Q が、[2-1]～[2-8]のいずれかに定義されたとおりである]

で表されるアシル基を付加する方法。

[2-17]

Z が $-NR^5R^6$ である、[2-1]に記載の化合物、またはその塩。

発明の効果

[0062]

本発明にかかるアミノ酸の活性エステルは、合成中間体、例えばアシル化反応のための試薬として有用である。本発明の一つの側面において、該活性エステルはフレキシザイムによるtRNAのアミノアシル化に用いられ、非天然アミノ酸を含む様々なアミノ酸やアミノ酸誘導体からなる特殊ペプチドの合成に有用である。また、本発明にかかるアミノ酸の新規活性エステル

は、使用、貯蔵、廃棄する際の取扱いが容易で、かつ、取扱いコストも低減することができる。

図面の簡単な説明

[0063]

[図1-1] 図1-1は、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルL-イソロイシネート(化合物番号21)のアシル化の効率を確認した結果を示す、図面に代わる写真である。

[図1-2] 図1-2は、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルグリシネート(化合物番号99)のアシル化の効率を確認した結果を示す、図面に代わる写真である。

[図1-3] 図1-3は、2,2,2-トリフルオロエチル(S)-2-アミノ-4-フェニルブタノエート(化合物番号47)のアシル化の効率を確認した結果を示す、図面に代わる写真である。

[図1-4] 図1-4は、2,2,2-トリフルオロエチル(S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート(化合物番号81)のアシル化の効率を確認した結果を示す、図面に代わる写真である。

[図2] 図2は、2,4-ジニトロトルエン(化合物番号115)とベンゾイルパーオキシド(化合物番号116)を基準化合物として、 Q_{DSC} と T_{DSC} のそれぞれの基準点をプロットした2点を結ぶ直線を危険判定線とし、各アミノ酸の活性エステルの危険性の有無を確認した結果を表すグラフである。

発明を実施するための形態

[0064] 本明細書において「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。アリール、ヘテロアリール等の置換基としてハロゲン原子が使用される場合、好ましくは、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が挙げられる。本明細書においてアルキル、またはアルキルをその一部に含む基(アルコキシ、アルケニル、アルキルチオ等)の置換基としてハロゲン原子が用いられる場合、好ましくは、フッ素原子が挙げられる。ハロゲン原子を置換基として有する基の具体例としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、およびペンタフルオロエチルチオ等が挙げられる。

[0065] 本明細書において「 C_{1-3} アルキル」は、炭素数1～3の直鎖状および分枝鎖状の飽和脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味する。具体例にメチル、エチル、*n*-プロピル、およびイソプロピル等が挙げられる。

[0066] 本明細書において「 C_{1-10} アルキル」は、炭素数1～10の直鎖状および分岐鎖状の飽和脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であることを意味する。具体例に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、1-メチルプロピル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、*n*-ヘプチル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、2-エチル-2-メチルブチル、*n*-オクチル、5-メチルヘプチル、2, 3-ジメチルヘキシル、1-メチル-1-プロピルブチル、および2, 2-ジエチルブチル、7-メチルオクチル、5-エチルヘプチル、*n*-デシル、8-メチルノニル、5, 5-ジメチルオクチル、および4-エチル-6-メチルヘプチル等が挙げられる。

[0067] 本明細書において「 C_{2-10} アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する炭素数2～10の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味する。具体例としては、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、ヘプテニル、およびオクテニル等が挙げられる。

[0068] 本明細書において「置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル」は、無置換の前記 C_{2-10} アルケニル、またはアルケニル上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された C_{2-10} アルケニルを意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。1つの炭素原子が複数の置換基で置換されていてもよい。

[0069] 本明細書において「 C_{2-10} アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する炭素数2～10の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基を意味する。具体例としては、例えば、エチニル、

1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1, 1-ジメチル-2-プロピニル、1-ヘキシニル、ヘプチニル、ヘプタジニル、オクチニル、およびオクタジニル等が挙げられる。

[0070] 本明細書において「置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル」は、無置換の前記 C_{2-10} アルキニル、またはアルキニル上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された C_{2-10} アルキニルを意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。1つの炭素原子が複数の置換基で置換されていてもよい。

[0071] 本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ」は、 C_{1-6} アルキル-O-基を意味し、ここで C_{1-6} アルキルは既に定義したとおりである。具体例には、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、および1-ヘキシルオキシ等が含まれる。

[0072] 本明細書において「 C_{1-10} アルコキシ」は、 C_{1-10} アルキル-O-基を意味し、ここで C_{1-10} アルキルは既に定義したとおりである。具体例には、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、1-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、5-メチルヘキシルオキシ、1-プロピルブチルオキシ、2-エチル-2-メチルブチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、5-メチルヘプチルオキシ、2, 3-ジメチルヘキシルオキシ、1-メチル-1-プロピルブチルオキシ、および2, 2-ジエチルブチルオキシ、7-メチルオクチルオキシ、5-エチルヘプチルオキシ、*n*-デシルオキシ、8-メチルノニルオキシ、5, 5-ジメチルオクチルオキシ、および4-エチル-6-メチルヘプチルオキシ等が含まれる。

[0073] 本明細書において「 C_{1-6} アルキルチオ」とは、 C_{1-6} アルキル-S-基を意味し、ここで C_{1-6} アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*i*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、1-メチルプロピルチオ、*n*-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、1, 1-ジメチルプロピルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、および2-エチルブチルチオ等が含まれる。

[0074] 本明細書において「(C₁₋₁₀アルキル)カルボニル」は、C₁₋₁₀アルキル-C(O)-基を意味し、ここで、C₁₋₁₀アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、1-メチルプロピルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、1,1-ジメチルプロピルカルボニル、1-エチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、4-メチルペンチルカルボニル、および2-エチルブチルカルボニル等が含まれる。

[0075] 本明細書において「(ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル」は、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノが置換したカルボニルを意味する。「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」とは、2つのC₁₋₆アルキルが置換したアミノを意味する。具体例に、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が含まれる。

[0076] 本明細書において「C₁₋₆アルキルスルファニル」は、C₁₋₆アルキル-S-基を意味し、ここでC₁₋₆アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル等が挙げられ、好ましくはメチルスルファニルが挙げられる。

[0077] 本明細書において「C₁₋₆アルキルスルホニル」は、C₁₋₆アルキル-SO₂-基を意味し、ここでC₁₋₆アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

[0078] 本明細書において「C₁₋₆アルキルスルフィニル」は、C₁₋₆アルキル-S(=O)-基を意味し、ここでC₁₋₆アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル等が挙げられ、好ましくはメチルスルフィニルが挙げられる。

[0079] 本明細書において「(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル」は、C₁₋₁₀アルキル-O-C(O)-基を意味し、ここでC₁₋₁₀アルキルは既に定義したとおりである。具体例に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブチトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t

ープトキシカルボニル、および1-メチルプロポキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、2-メチルプトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペンチルオキシカルボニル、および2-エチルプトキシカルボニル等が含まれる。

[0080] 本明細書において「 C_{6-14} アリール」は、1価の芳香族炭化水素環基を意味する。 C_{6-14} アリールとしては、例えば、フェニル、1-ナフチル、および2-ナフチル等が挙げられる。

C_{6-14} アリールがフェニルの場合、該フェニルは5~7員非芳香族ヘテロ環と縮合していてもよく、5~7員非芳香族ヘテロ環と縮合した C_{6-14} アリールの一例として、2,3-ジヒドロベンゾ-1,4-ジオキシニルが挙げられる。

[0081] 本明細書において「5~14員ヘテロアリール」は、環構成原子5~14個中に1または複数個（例えば1~5個、好ましくは1~3個）のヘテロ原子を含有する芳香族環基を意味する。環は単環または2環式の環であってもよい。「5~14員ヘテロアリール」の具体例には、例えば、チエニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、キノリニル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリル、イミダゾリル、フリル、チオキサゾリル、ピロリル、テトラゾリル、オキソピリミジニル、ナフチル、ベンゾジオキシニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、およびトリアゾリル等が挙げられる。

[0082] 本明細書において「3~14員非芳香族ヘテロシクリル」は、環構成原子3~14個中に少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環式環または環系を意味する。ヘテロシクリルは、環系の少なくとも1個の環が芳香族でない限り、あらゆる飽和度を有し得る。ヘテロ原子は環系の非芳香族環または芳香環に存在し得る。好ましい6員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は3個までのO、NまたはSから選択され、好ましい5員単環式ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ原子は2個までのO、NまたはSから選択される。ヘテロシクリルの例に、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ピリジ

ル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキソピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジノイル、4-ピペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チエニル、チアゾリニル、チアゾリジニル等が挙げられる。

3～14員非芳香族ヘテロシクリルが単環のヘテロシクリルの場合、該ヘテロシクリルはベンゼン環と縮合していてもよく、ベンゼン環と縮合した3～14員非芳香族ヘテロシクリルの一例として、少なくとも2, 3-ジヒドロベンゾ-1, 4-ジオキシニルが挙げられる。

[0083] 本明細書において「 C_{3-10} 炭素環」は、環を構成する炭素原子が3～10個であるシクロアルカン環、シクロアルケン環、又はシクロアルキン環であり、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロヘキサジエン、シクロオクタジエン、シクロオクチンが含まれる。

[0084] 本明細書において「3～10員ヘテロ環」は、1個のNをヘテロ原子として含有し、3～10個の環構成原子からなる複素環基を意味する。具体例に、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、等が挙げられ、特に、ピロリジン、ピペリジンが挙げられる。

[0085] 本明細書において「 C_{3-10} シクロアルキル」は、炭素数が3～10の環状の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。具体例に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

[0086] 本明細書において「 C_{3-6} シクロアルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する炭素数が3～6の環状の脂肪族炭化水素基を意味する。具体例に、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニル等が挙げられる。

[0087] 本明細書において「 C_{3-10} シクロアルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する炭素数が3～10の環状の脂肪族炭化水素基を意味する。具体例に、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデケニル等が挙げられる。

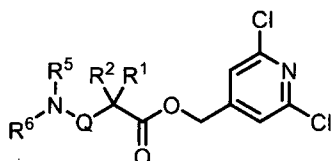
[0088] 本明細書において「イミド構造を有する5～14員含窒素ヘテロ環」は、環構成原子としてNを含有し、そのNにカルボニル基が2つ結合したイミド構造を有する、5～14個の環構成原子からなる複素環基を意味する。具体的には、スクシンイミド、グルタルイミド、及びフタルイミドが挙げられる。

[0089] 本明細書において、「により置換されていてもよい」、「により置換された」とは、置換基の数が明記（例：「1以上の」、「1～3個の」、「1または2個の」、「2個の」、「1個の」）されていない場合、それぞれ「1個の置換基により置換されていてもよい」、「1個の置換基により置換された」ことを意味する。例えば、「Aにより置換されていてもよいB」、「Aにより置換されたB」は、それぞれ、「1個のAにより置換されていてもよいB」、「1個のAにより置換されたB」を意味する。

[0090] 本発明の一つの側面において、式（I）で表される化合物またはその塩は、好ましくは、R⁷およびR⁸が水素原子であり、かつ、Xが2,6-ジクロロ-4-ピリジルである。下式で表されるジクロロピリジニルメチルエステルは、以下、本明細書において「DCPE」と記載することがある。本発明の一つの側面において、式（I）で表される化合物またはその塩は、R⁷およびR⁸が水素原子であり、かつ、Xがトリフルオロメチルである。下式で表される2,2,2-トリフルオロエチルエステルは、本明細書において「TEE」と記載することがある。

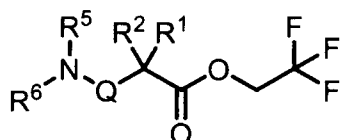
[0091]

[化19]



[0092]

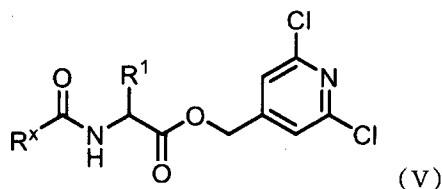
[化20]



[0093] 本発明の一つの側面において、式 (I) で表される化合物から式 (V) :

[0094]

[化 2 1]



[0095] [式中、 R^1 は水素原子であり、 R^x は2-メチルプロピル、またはオクチルであるか、 R^1 は2-メチルプロピルであり、 R^x はメチルである]

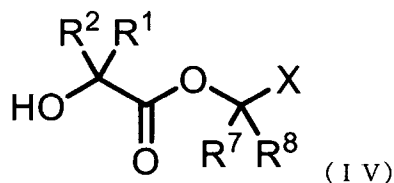
で表される化合物が除かれる。

[0096] また、本明細書において、式 (I) で表される化合物の主鎖アミノ基は、Fmoc 基や Boc 基などの一般的な保護基で保護されていてもよい。

本発明の一つの側面において、式 (IV) :

[0097]

[化 2 2]



[0098] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、およびXは本明細書において定義されるとおりである] で表される化合物 (但し、式中、 R^7 および R^8 が水素原子であり、Xが2, 6-ジクロロピリジン-4-イルであり、

R^1 および R^2 が水素原子であるか、

R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、またはイソブチルであるか、または

R^1 がエチルであり、 R^2 がメチル、またはエチルである化合物を除く) を提供する。

本明細書において、式 (I) で表される化合物の塩としては、酸付加塩または塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸

塩、ホスホン酸塩、硫酸塩等；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；および酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、マロン酸塩、グリコール酸塩、シュウ酸塩、グルクロン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、ケトグルタル酸塩、および馬尿酸塩等のカルボン酸塩等が挙げられる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、およびカリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、およびカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；およびアンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、およびテトラアルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩、リシン塩、アルギニン塩、グリシン塩、バリン塩、トレオニン塩、セリン塩、プロリン塩およびアラニン塩等のアミノ酸塩等が含まれる。これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

[0099] 本明細書において式（I）で表される化合物またはその塩は、無水和物であってもよく、水和物等の溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和物」とは、化合物分子と溶媒分子とが複合体を形成した固体のことをいい、例えば溶媒が水であれば水和物という。水和物以外の溶媒和物としては、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミド等を含む固体が含まれる。

[0100] また式（I）で表される化合物およびその塩には、いくつかの互変異性体、例えばケト体及びエノール体、イミン体及びエナミン体、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性体の混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0101] 本発明には、式（I）で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、1以上の不斉点を有していてもよく、本発明の化合物には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0102] 式 (I) で表される化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0103] また、式 (I) で表される化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

式 (I) で表される化合物を構成する元素はいかなる同位体であってもよく、本発明は同位元素を含む式 (I) の化合物を包含する。当該化合物の同位体は、少なくとも 1 の原子が、原子番号 (陽子数) が同じで、質量数 (陽子と中性子の数の和) が異なる原子で置換されたものである。本発明の化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子等があり、それぞれ、 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発生して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

[0104] 本発明の一つの側面において、式 (I) で表される化合物は、アシル化反応における試薬として使用することができる。アシル化反応としては、例えば、ヒドロキシまたは置換基を有していてもよいアミノ基のアシル化反応が挙げられる。本発明の一つの側面において、式 (I) で表される化合物は、ペプチド合成反応に使用するための活性化エステルとして使用することができる。ペプチド合成方法は、周知の手法により行うことができる。

[0105] 本発明の別の側面において、式 (I) で表される化合物は、ペプチドもしくはタンパク質に含まれる基、例えばヒドロキシまたは置換基を有していてもよいアミノ基をアシル化により修飾するための、活性化エステルとして使用することができる。

[0106] 本発明の一つの側面において、式 (I) で表される化合物は、tRNA のアミノアシル化反応のための試薬として使用することができる。式 (I) で表される化合物は、式 (I I) で表されるアミノ酸と、式 (I I I) で表される化合物とを反応させて得られるエステルであり、式 (I I) で表されるアミノ酸は、天然のアミノ酸だけでなく、非天然のアミノ酸も

含む。本発明者らは、上記のエステルを、tRNAと反応させることによって、tRNAの3'末端に、式I Iに記載のアミノ酸を結合させることができることを見出した(アミノアシル化反応)。該反応は、公知の方法により実施することができる。一つの態様において、tRNAのアミノアシル化反応は、触媒または酵素の存在下で行うことができ、好ましくは、フレキシザイムの存在下で行うことができる。フレキシザイムは、人工アミノアシル化RNA触媒であり、すべてのtRNAに対してその3'末端にあるCCAのA(アデノシン残基)のみを認識し、活性化させる。すなわち、フレキシザイムは厳密な基質特異性を持たないため、フレキシザイムを用いれば、非天然のアミノ酸を含む多様なアミノ酸やアミノ酸誘導体を任意のtRNAに結合させることができ(tRNAのアミノアシル化)、非天然アミノ酸などが組み込まれた特殊ペプチドを合成することができる。このようなフレキシザイムとして、例えば、
原型のフレキシザイム Fx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCAGGCCCGAAAGGGUUAUGGCGUUAGGU-3', 45nt] (配列番号1)、

エンハンスドフレキシザイム eFx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCGGCCCGAAAGGGUUAUGGCGUUAGGU-3', 45nt] (配列番号2)、

ジニトロベンジルフレキシザイム dFx

[5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCAUCCCGAAAGGGUACAUGGCGUUAGGU-3', 46nt] (配列番号3)、

アミノフレキシザイム aFx [5'-GGAUCGAAAGAUUCCGCACCCCGAAAGGGUUAUGGCGUUAGGU-

3', 47nt] (配列番号4)、などが知られているが(WO2011/049157)、これらに

限定されるものではなく、フレキシザイム活性を有する物質であれば好適に使用することができる。限定されるものではないが、DCPEに対してdFxを、TEEに対してeFxを、それぞれ好適に使用することができる。

[0107] 本発明の一つの側面において、上記のアミノアシル化反応により合成される、アミノアシル化tRNAを使用して、mRNAから無細胞翻訳系を用いて対応するペプチドを合成することを含む、ペプチド合成方法が提供される。さらに、本発明の一つの側面において、mRNAライブラリーを調製すること、および上記のアミノアシル化反応により合成される、アミノアシル化tRNAを使用して、mRNAライブラリーから無細胞翻訳系を用いて各mRNAに対応するペプチドを合成し、ペプチドライブラリーを調製することを含む、ペプチドライブラリーの調製方法が提供される。ここでmRNAライブラリーは、市販品等から入手することにより準備してもよ

く、調製することにより準備してもよい。例えば、mRNA ライブラリーを調製する場合、Chemistry&Biology18, 1562-1570 (2011) 及び／又は Chemistry&Biology21, 766-774 (2014) に記載の方法に準拠して DNA ライブラリーを得て、当該 DNA ライブラリーを試験管内で転写することで mRNA ライブラリーを調製すればよい。

[0108] 本明細書において無細胞翻訳系は、細胞を含まない翻訳系であれば特に限定されない。本発明の一つの側面において、無細胞翻訳系として細胞から抽出したタンパク質合成機能を利用して目的のペプチド又はタンパク質を試験管内で合成する系を使用することができる。無細胞翻訳系としては、例えば、大腸菌抽出液、小麦胚芽抽出液、ウサギ赤血球抽出液、昆虫細胞抽出液等を用いることができる。本発明の一つの側面において、無細胞翻訳系として、それぞれ精製した、リボソームタンパク質、アミノアシル tRNA 合成酵素 (aaRS)、リボソーム RNA、アミノ酸、rRNA、GTP、ATP、翻訳開始因子 (IF)、伸長因子 (EF)、終結因子 (RF)、及びリボソーム再生因子 (RRF)、並びに翻訳に必要なその他の因子を再構成することで構築した、再構成型の無細胞翻訳系を使用することができる。

[0109] 本明細書において無細胞翻訳系は、DNA からの転写を併せて行うために RNA ポリメラーゼを含む系であってもよい。本発明の一つの側面において、使用する無細胞翻訳系は、市販されているものであってもよく、大腸菌由来の系としてはロシュ・ダイアグノスティックス社の RTS-100 (登録商標)、再構成型翻訳系としては PGI 社の PURESYSTEM (登録商標) や New England Bio Labs 社の PURExpressRInVitroProteinSynthesisKit 等、小麦胚芽抽出液を用いた系としてはゾイジーン社やセルフリースサイエンス社のものなどが例示される。

[0110] また、大腸菌のリボソームを用いる系として、例えば次の文献に記載された技術が公知である：H. F. Kungetal., 1977, The Journal of Biological Chemistry Vol. 252, No. 19, 6889-6894; M. C. Gonzaetal., 1985, Proceeding of National Academy of Sciences of the United States of America Vol. 82, 1648-1652; M. Y. Pavlovand M. Ehrenberg, 1996, Archives of Biochemistry and Biophysics Vol. 328, No. 1, 9-16; Y. Shimizuetal., 2001, Nature Biotechnology Vol. 19, No. 8, 751-755; H. Ohashi et al., 2007, Biochemical and Biophysical Research Communications Vol. 352, No. 1, 270-276。無細胞翻訳系によれば、発現産物を精製することなく純度の高い形で得ることができる。無細胞翻訳系によりペプチドの発現をさせることは、例えば、Goto, Y., Katoh, T. & Suga, H. Flexizymes for genetic code

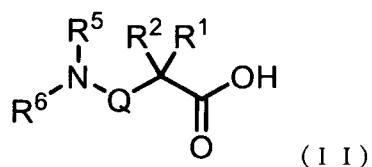
reprogramming. Nat Protoc 6, 779–790, (2011)に記載の方法に準拠して、Flexible Invitro Translation システム (FIT システム) により行うことができる。

[0111]

本発明の一つの側面において、式 (I I) :

[0112]

[化 2 3]

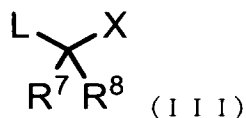


[0113]

で表される化合物を、式 (I I I) :

[0114]

[化 2 4]



[0115]

[式中、Lは脱離基である]

で表される化合物と反応させることを含む、前記製造方法が提供される。本発明の一つの態様において、上記の脱離基は、ハロゲン原子、および R^D-SO_2O- により表される基例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシなど、から選択される。該方法は当業者に知られた方法により実施することができる。

[0116] 本発明の一つの態様において、上記発明は溶媒中で行われる。ここで溶媒としては、例えば、DMF が挙げられる。

本発明の一つの態様において、上記発明は塩基の存在下で行われる。ここで塩基としては、例えば、ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

[0117] 本発明の一つの態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式 (I I) で表される化合物に対して、0.45~1.45当量、0.65~1.25当量、好ましくは0.85~1.05当量の量で使用することができる。

[0118] 本発明の一つの態様において、反応温度は、0~40℃、0~30℃。好ましくは0~25℃の範囲で設定される。本発明の一つの態様において、反応時間は、30分~24時間、30分~12時間、30分~6時間、好ましくは30分~2時間の範囲で設定される。

[0119] 本発明の一つの側面において、試薬としての取扱いにおける危険性、例えば発火性、爆発性などの点において、安全性に優れたアミノ酸の活性エステルが提供される。本発明の活性エステルは、ニトロ化合物やシアン化合物ではないため、これまでに tRNA のアミノアシル化のためのアミノ酸の活性エステルとして用いられてきた DBE や CME よりも安全性が高いと考えられるが、これを裏付けるために評価試験を行った。アミノ酸の活性エステルの危険性を判定する方法として、示差走査熱量測定 (DSC : Differential Scanning Calorimetry) を用いることができる (Akiyoshi et al., NetsuSokutei 2018, 45 (4), 161-167.; Sakira Kaneko, NetsuSokutei 1995, 22 (1), 36-43.)。DSC は、反応開始温度 (T_{DSC}) および反応熱 (Q_{DSC}) が微量試料で測定できることから、自己反応性物質の危険性評価を行うための有効な手段である。DSC で得られる発熱量 (発熱分解エネルギー) と化学物質の火災・爆発性とは相関性が認められており、DSC は従来危険性評価試験として使用されてきた。我が国では、消防法において、化学物質が危険物第5類 (自己反応性物質) に該当するか否かを判断する試験として使用されている。国際的には、危険物輸送に関する勧告 (UN Recommendation on the Transport of Dangerous Goods (TDG)) において、化学物質が火薬類に該当するか否かを判定する爆発評価試験の必要性について、まず DSC で得られる発熱分解エネルギーを用いて判断する。このような試験の結果、例えば、対象の化学物質が危険物第5類に該当すると判断された場合、当該物質の貯蔵や取扱いにあたり、加熱、衝撃、摩擦を避ける、可燃物から離す、他の薬品と接触させない、冷暗所に保存する、容器が破損しないようにする、といった慎重かつ煩雑な対応が求められることとなり、貯蔵や輸送のコストも増加する。

[0120] 消防法第5類危険物(自己反応性物質)の判定試験法として、2,4-ジニトロトルエンとベンゾイルパーオキシドを基準化合物として、 Q_{DSC} と T_{DSC} のそれぞれの基準点をプロットした2点を結ぶ直線を危険判定線とする方法が挙げられる。判定線上またはその上方にあれば“危険性あり”(危険物第5類に該当する)、下方にあれば“危険性なし”(危険物第5類に該当しない)となる。本発明者らが、これまでにtRNAのアミノアシル化のためのアミノ酸の活性エステルとして用いてきたDBEと、本発明のDCPEおよびTEEについて、上記方法を実施した結果、DBEは危険物第5類に該当する、と判定されたのに対し、DCPEおよびTEEは危険物第5類に該当しない、と判定された(試験例)。このことから、本発明に係る活性エステルは、これまでの活性エステルと比べ、安全性および廃棄物に対するリスクが低減し、取扱いが容易で、かつ、廃棄のコストも低減できることが示された。

実施例

[0121]

実施例1：アミノ酸の活性エステルの合成

以下に実施例としての合成例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0122] 本明細書において、アミノ酸等を略号で表示する場合、各表示は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものである。

[0123] なお、合成例中の略語表記は以下のとおりである。

9-フルオレニルメチルオキシカルボニル又は9-フルオレニルメトキシカルボニルとしてFmoc；

ターシャリーブトキシカルボニルとしてBoc；

ターシャリーブチルとしてtBu；

N,N-ジメチルホルムアミドとしてDMF；

ジイソプロピルエチルアミンとしてDIPEA；

酢酸エチルとしてEtOAc；

硫酸ナトリウムとして Na_2SO_4 ；

ジクロロメタンとしてDCM；

4-メチルテトラヒドロピランとしてMTHP；

メチルターシャリーブチルエーテルとしてMTBE；

シクロペンチルメチルエーテルとしてCPME；

フレキシザイムとしてFx；

テトラヒドロフランとしてTHF；

塩酸としてHCl；

ミリリットル（単位）としてmL；

モラー（単位：mol/L）としてM；

ミリモラー（単位）としてmM；

ミリメートル（単位）としてmm；

ナノメートル（単位）としてnm；

マイクロメートル（単位）として μm ；

オングストローム（単位）として \AA ；

分（単位）としてmin；

質量分析法としてMS；

ミリモル（単位）としてmmol；

ミリグラム（単位）としてmg；

液体クロマトグラフィー質量分析計としてLC-MSもしくはLC/MS；及び

保持時間として t_R 。

[0124] 以下の合成例のプロトン核磁気共鳴（ $^1\text{H NMR}$ ）は、特に記述が無い場合は、日本電子（JEOL）社製JNM-ECP300、または日本電子（JEOL）社製JNM-ECX300、またはブルカー（Bruker）社製AscendTM500を用いて重クロロホルムまたは重ジメチルスルホキシド溶媒中で測定し、化学シフトは、テトラメチルシランを内部標準（0.0 ppm）としたときの δ 値（ppm）で示した。

[0125] NMRスペクトルの記載において、「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「dd」はダブルット オブ ダブルット、「dt」はダブルット オブ トリプレット、「sept」はセプテット、「m」はマルチプレ

ット、「br」はブロード、「J」はカップリング定数、「Hz」はヘルツ、「CDC13」は重クロロホルム、「DMSO-d6」は重ジメチルスルホキシドを意味する。

[0126] 高速液体クロマトグラフィー／質量分析は、特に記載が無い場合は、Waters社製ACQUITY UPLC H-Class/QDa、Waters社製ACQUITY UPLC H-Class/SQD2、またはShimadzu社製LC-20AD/Triple ToF5600のいずれかを用いて測定した。

[0127] 高速液体クロマトグラフィー／質量分析の記載において、ESI+はエレクトロスプレーイオン化法のポジティブモードであり、M+Hはプロトン付加体、M+Naはナトリウム付加体を意味する。

[0128] 高速液体クロマトグラフィー／質量分析の記載において、ESI-はエレクトロスプレーイオン化法のネガティブモードであり、M-Hはプロトン欠損体を意味する。

以下の合成例に従って合成したアミノ酸の活性エステルの純度は、以下の分析条件A～DのLC/MSクロマトグラムから算出し、質量分析はシングル四重極質量分析計、イオン源ESI-MS(+)を用いて分析した。

[0129]

分析条件A

カラム：Kinetex (登録商標) EVO C18, 2.6 μ m, 2.1 x 150 mm, 100 \AA

移動相A：0.025% TFA in H₂O

移動相B：0.025% TFA in CH₃CN

カラム温度：60℃

グラジエント (%B)：7.15分間かけて0-40%，その後7.16分から9.00分まで40%，その後1.55分間かけて95-95%，流量；0.5 mL/min

検出：UV 220 nm.

分析条件B

カラム：Kinetex (登録商標) EVO C18, 2.6 μ m, 2.1 x 150 mm, 100 \AA

移動相A：0.025% TFA in H₂O

移動相B : 0.025% TFA in CH₃CN

カラム温度 : 60℃

グラジエント (%B) : 7.15分間かけて5-95%, その後7.16分から10.55分まで95%, 流量 ; 0.5mL/min

検出 : UV 220nm.

分析条件C

カラム : Waters XBridge BEH C18 2.5μm 2.1×150mm
130Å

移動相A : 0.025% TFA in H₂O

移動相B : 0.025% TFA in CH₃CN

カラム温度 : 60℃

グラジエント (%B) : 7.15分間かけて0-40%, その後7.16分から9.00分まで40%, その後1.55分間かけて95-95%, 流量 ; 0.5mL/min

検出 : UV 220nm.

分析条件D

カラム : Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7μm 2.1 x
50mm, 130Å

移動相A : 0.025% TFA in H₂O

移動相B : 0.025% TFA in CH₃CN

カラム温度 : 60℃

グラジエント (%B) : 2.78分間かけて5-95%, その後2.78分から3.61分まで95%, 流量 ; 0.4mL/min

検出 : UV 220nm.

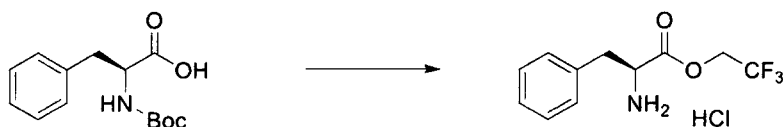
以下の合成例に従って合成したアミノ酸の活性エステルの構造およびLC/MS分析結果を表1に示す。

[0130]

実施例 1-1 : (2, 2, 2-トリフルオロエチル-L-フェニルアラニネート塩酸塩 (化合物番号 39)

[0131]

[化 2 5]



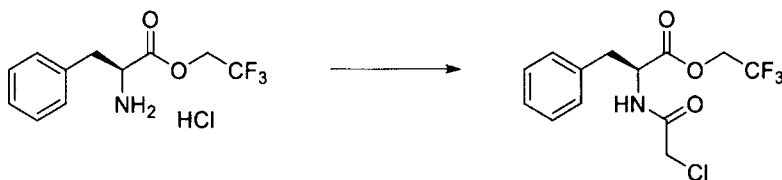
[0132] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (7.96g, 30.0mmol)、DMF (60.0mL)、トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (6.61g, 28.5mmol)、および DIPEA (6.29mL, 36.0mmol) を順に加えた。室温で攪拌した後、1MHCl 水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; EtOAc/ヘキサン=0/100→100/0) により精製した。得られた化合物に DCM (30.0mL)、および 4N-HCl/MTHP (30.0mL) を順に加えた。室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣に MTBE を加え、濾過し、MTBE により洗浄し、真空中にて乾燥させて、2, 2, 2-トリフルオロエチル-L-フェニルアラニネート塩酸塩 (7.28g, 25.7mmol, 収率 86%) を無色固体として得た。

[0133]

実施例 1-2 : 2, 2, 2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル)-L-フェニルアラニネート (化合物番号 90)

[0134]

[化 2 6]



[0135] 窒素バルーンを備えたフラスコに-L-フェニルアラニン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル塩酸塩 (2.84g, 10.0mmol)、THF (25.0mL)、N-メチルモルホリン (2.42mL, 22.0mmol)、および塩化

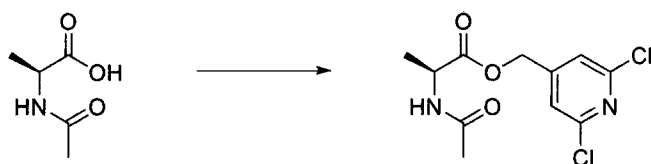
クロロアセチル (0.881mL, 11.0mmol) を -15°C 以下の温度に保ちながら順に加えた。 -15°C にて攪拌した後、1M HCl を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=0/100 \rightarrow 100/0) により精製して、2, 2, 2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル) -L-フェニルアラニネート (3.00g, 9.27mmol, 収率 93%) を無色固体として得た。

[0136]

実施例 1-3 : (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メチルアセチル-L-アラニネート (化合物番号 87)

[0137]

[化 27]



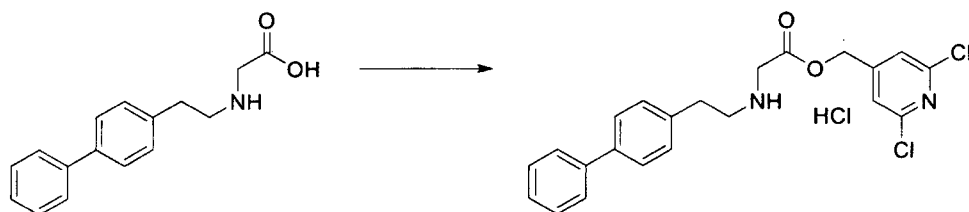
[0138] 窒素バルーンを備えたフラスコに、アセチル-L-アラニン (2.62g, 20.0mmol)、DMF (40.0mL)、4-(プロモメチル)-2, 6-ジクロロピリジン (4.58g, 19.0mmol)、DIPEA (4.19ml, 24.0mmol) を順に加えた。室温にて攪拌した後、2M HCl 水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥し、ガラスフィルターを用いて濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=0/100 \rightarrow 100/0) により精製して、(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メチルアセチル-L-アラニネート (2.93g, 10.1mmol, 収率 50%) を無色固体として得た。

[0139]

実施例 1-4 : (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メチル (2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル) エチル) グリシネート塩酸塩 (化合物番号 35)

[0140]

[化 28]



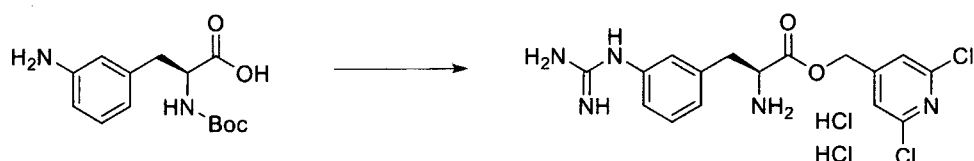
[0141] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)グリシン (1.55g, 6.07mmol, CAS 登録番号:1906593-76-7)、1,4-ジオキサン (14.0mL)、 H_2O (7.00mL)、炭酸水素ナトリウム (1.53g, 18.2mmol)、およびジ-tert-ブチルジカーボネート (1.32g, 6.07mmol, CAS 登録番号:24424-99-5) を氷冷下にて順に加えた。室温にて攪拌した後、クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 0.1%ギ酸水溶液/アセトニトリル=50/50→20/80) により精製した。得られた化合物 (1.00g) に DMF (5.6mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (0.644g, 2.67mmol)、および DIPEA (0.590mL, 3.38mmol) を順に加えた。室温にて攪拌した後、1M HCl 水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により順に洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=20/80→40/60) により精製した。得られた化合物に、DCM (8.0mL)、4N-HCl/MTHP (8.0mL) を順に加えた。室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、濾過し、ジイソプロピルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)グリシネート塩酸塩 (941mg, 2.08mmol) を無色固体として得た。

[0142]

実施例 1-5 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(3-グアニジノフェニル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 74)

[0143]

[化29]



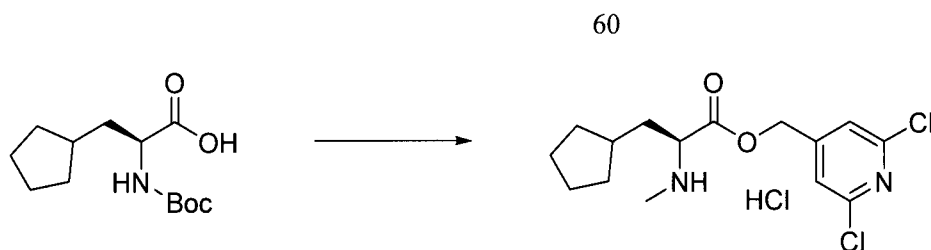
[0144] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-3-(3-アミノフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (1.03g, 3.67mmol)、無水エタノール (15mL)、および N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン (1.14g, 3.67mmol, CAS登録番号:152120-54-2) を順に加えた。室温にて攪拌した後、1MHCl 水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。得られる残渣に DMF (60.0mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (0.841g, 3.49mmol)、および DIPEA (0.770mL, 4.41mmol) を順に加えた。室温にて攪拌した後、1MHCl 水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を EtOAc により抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水により順に洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、ガラスフィルターを用いてろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; EtOAc/ヘキサン=10/90→30/70) により精製した。得られた化合物に、DCM (26.0mL) および 4N-HCl/MTHP (26.0mL) を順に加えた。室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-グアニジノフェニル)プロパノエート二塩酸塩 (962mg, 2.11mmol) を無色固体として得た。

[0145]

実施例 1-6 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩 (化合物番号 75)

[0146]

[化30]



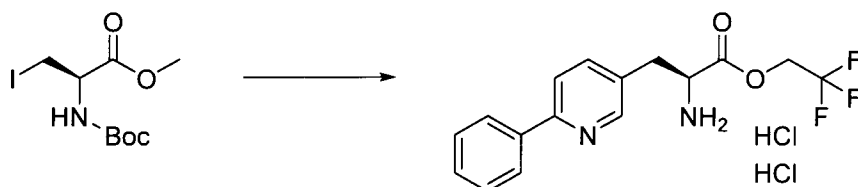
[0147] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸 (10.0 g, 38.9 mmol, CAS 登録番号: 143415-31-0)、THF (300 mL) および 60%水素化ナトリウム (2.80 g, 117 mmol, CAS 登録番号: 7646-69-7) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、この混合物にヨードメタン (11.0 g, 77.7 mmol, CAS 登録番号: 74-88-4) を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=10/90→80/20)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸 (5.00 g) を得た。得られた化合物に、DMF (25 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (4.30 g, 17.9 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (3.92 mL, 22.6 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=10/90→100/0)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパノエート (6.67 g) を得た。得られた化合物 (3.00 g) に、ジクロロメタン (26 mL) および 4M-塩酸/MTHP (26 mL) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄しにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩 (2.62 g, 7.13 mmol) を無色固体として得た。

[0148]

実施例 1-7 : 2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 76)

[0149]

[化 3 1]



[0150] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (9.22 g, 141 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (150 mL) およびヨウ素 (1.79 g, 7.05 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2) を順に加えた。混合物を室温にて 10 分間攪拌した後、この混合物に (S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート (15.5 g, 47.0 mmol, CAS 登録番号: 93267-04-0) およびヨウ素 (1.79 g, 7.05 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2) を順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物に 5-ブロモ-2-フェニルピリジン (13.2 g, 56.4 mmol, CAS 登録番号: 27012-25-5)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.96 g, 2.3 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (1.46 g, 1.41 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4) を順に加えた。50°Cにて 3 時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/10→1/3)により精製し、メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート (16.0 g) を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (180 mL)、水 (60 mL)、塩化カルシウム (79.7 g, 718 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4) および水酸化リチウム-水和物 (7.55 g, 180 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 24 時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウムを加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/50→1/10)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパン酸 (14.1 g) を得た。得られた化合物に、DMF (140 mL)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (9.08 g, 39.1 mmol, CAS 登録番号: 6226-25-1) および DIPEA (6.39 g, 49.4 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、水

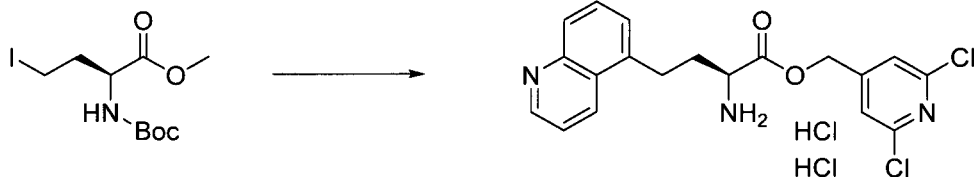
およびリン酸二水素ナトリウムを順に加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/10→1/1)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート (15.1 g)を得た。得られた化合物(1.87 g)に、ジクロロメタン (30 mL)および 4M-塩酸/MTHP (30 mL)を順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩 (1.56 g, 4.32 mmol)を無色固体として得た。

[0151]

実施例 1-8：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(キノリン-5-イル)ブタノエート二塩酸塩(化合物番号 77)

[0152]

[化 3 2]



[0153] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (47.2 g, 721 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (500 mL)およびヨウ素 (36.6 g, 144 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて5分間攪拌した後、この混合物にメチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヨードブタノエート (99.0 g, 288 mmol, CAS 登録番号: 101650-14-0)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物に5-ブロモキノリン (50.0 g, 240 mmol, CAS 登録番号: 4964-7-10)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (9.85 g, 24.0 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (11.0 g, 12.0 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を順に加えた。5 0°Cにて3時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、メチ

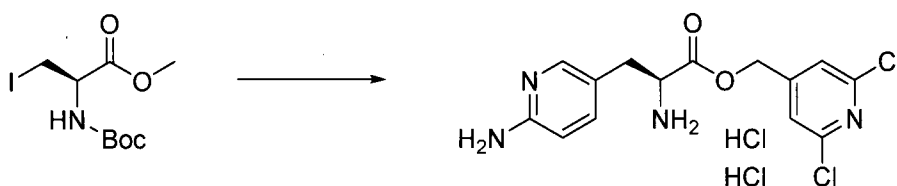
ル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(キノリン-5-イル)ブタノエート (40.0 g)を得た。得られた化合物に、THF (200 mL)および水 (200 mL)に溶解させた水酸化リチウム一水和物 (5.85 g, 139 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(キノリン-5-イル)ブタン酸 (20.0 g)を得た。得られた化合物 (5.00 g)に DMF (50 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (3.46 g, 14.4 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (3.17 mL, 18.2 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(キノリン-5-イル)ブタノエート (6.31 g)を得た。得られた化合物 (3.30 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および 4M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(キノリン-5-イル)ブタノエート二塩酸塩 (2.92 g, 6.84 mmol)を無色固体として得た。

[0154]

実施例 1-9 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 78)

[0155]

[化 3 3]



[0156] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (22.7 g, 347 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (400 mL)およびヨウ素 (8.80 g, 34.7 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。

混合物を室温にて攪拌した後、この混合物に(S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート (41.9 g, 127 mmol, CAS 登録番号: 93267-04-0) およびヨウ素 (8.80 g, 34.7 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2) を順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物に 2-アミノ-5-ブロモピリジン (20.0 g, 116 mmol, CAS 登録番号: 1072-97-5)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (9.49 g, 23.1 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (5.29 g, 5.78 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4) を順に加えた。50°Cにて 3 時間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、ろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、メチル(S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (30.0 g) を得た。得られた化合物 (40.0 g) に、ジクロロメタン (200 mL)、tert-ブタノール (800 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (35.5 g, 163 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5) およびヨウ化ナトリウム (24.4 g, 163 mmol, CAS 登録番号: 7681-82-5) を順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、メチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (50.0 g) を得た。得られた化合物 (30.0 g) に、THF (100 mL)、イソプロパノール (600 mL)、水 (200 mL)、塩化カルシウム (135 g, 1210 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4) および水酸化リチウム一水和物 (12.8 g, 304 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、リン酸二水素ナトリウムを加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ジクロロメタン=1/1)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパン酸 (15.0 g) を得た。得られた化合物 (9.00 g) に、DMF (50 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (5.40 g, 22.4 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (4.93 mL, 28.3 mmol) を順に加

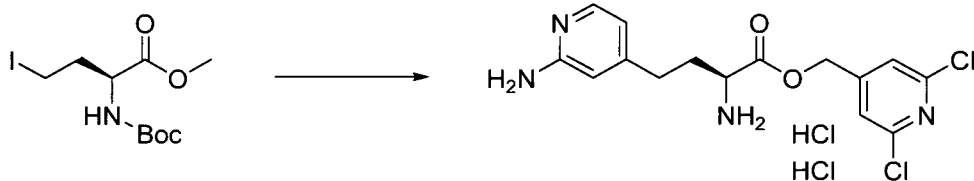
えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (11.2 g)を得た。得られた化合物 (3.00 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および4M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩 (2.32 g, 5.60 mmol)を無色固体として得た。

[0157]

実施例 1-10：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(2-アミノピリジン-4-イル)ブタノエート二塩酸塩 (化合物番号 79)

[0158]

[化34]



[0159] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (8.57 g, 131 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (200 mL)およびヨウ素 (6.66 g, 26.2 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて5分間攪拌した後、この混合物にメチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヨードブタノエート (15.0 g, 43.7 mmol, CAS 登録番号: 101650-14-0)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物に2-アミノ-4-プロモピリジン (8.32 g, 48.1 mmol, CAS 登録番号: 84249-14-9)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (3.59 g, 8.75 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム (2.00 g, 2.18 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を順に加えた。60°Cにて3時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシ

ュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1/2)により精製し、メチル (S)-4-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート (9.00 g)を得た。得られた化合物に、tert-ブタノール (90 mL)、ヨウ化ナトリウム (5.23 g, 34.9 mmol, CAS 登録番号: 7681-82-5)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (7.62 g, 34.9 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1/2)により精製し、メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ブタノエート (8.80 g)を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (120 mL)、塩化カルシウム (38.2 g, 344 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4)および水 (40 mL)に溶解させた水酸化リチウム一水和物 (3.61 g, 86.0 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、この混合物をろ過し、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1/1)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ブタン酸 (8.00 g)を得た。得られた化合物に、DMF (80 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (4.63 g, 19.2 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (4.23 mL, 24.3 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル／10mM 炭酸水素アンモニウム水溶液=10/90→100/0)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン 4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ブタノエート (5.62 g)を得た。得られた化合物 (3.00 g)に、ジクロロメタン (18 mL)、トリイソプロピルシラン (2.14 g, 13.5 mmol, CAS 登録番号: 6485-79-6)および2,2,2-トリフルオロ酢酸 (12.5 mL)を順に加えた。混合物を室温にて18時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、4M-塩酸/CPME (25 mL)を加えた。混合物を室温にて1時間攪

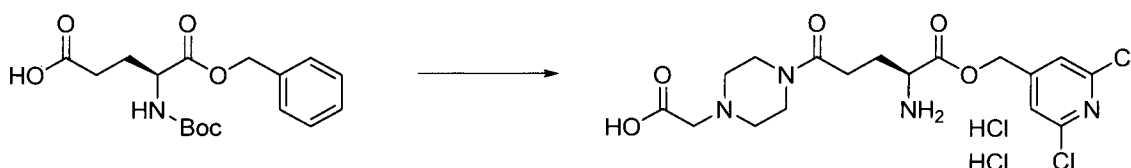
拌した後、この混合物を濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(2-アミノピリジン-4-イル)ブタノエート二塩酸塩 (1.52 g, 3.55 mmol) を無色固体として得た。

[0160]

実施例 1-11 : (S)-2-(4-(4-アミノ-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (化合物番号 60)

[0161]

[化 3 5]



[0162] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-5-(ベンジルオキシ)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸 (15.0 g, 44.5 mmol, CAS 登録番号: 30924-93-7)、tert-ブチル 2-(ピペラジン-1-イル)アセテート (8.90 g, 44.5 mmol, CAS 登録番号: 112257-22-4) および THF (300mL) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物に 2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (6.94 g, 48.9 mmol, CAS 登録番号: 3849-21-6) および 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 (9.38 g, 48.9 mmol, CAS 登録番号: 25952-53-8) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、ベンジル (S)-5-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート (13.0 g) を得た。得られた化合物に、メタノール (260 mL) およびパラジウム/炭素 (2.60 g, CAS 登録番号: 7440-05-3) を順に加えた。水素雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、減圧下にて濃縮し、(S)-5-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸 (12.0 g) を得た。得られた化合物に、DMF (100 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (6.39 g, 26.5 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (5.60 mL, 32.1 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 2 時

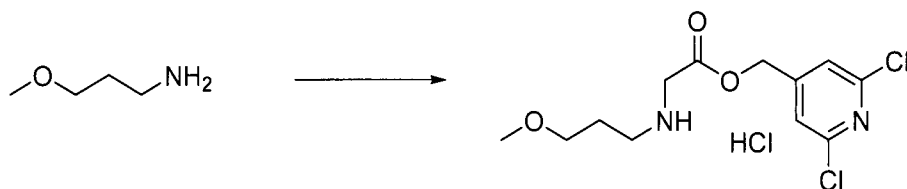
間攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1／1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-5-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-オキソペンタノエート (9.07 g)を得た。得られた化合物 (3.00 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および 4M-塩酸/CPME (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-(4-アミノ-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (2.39 g, 4.72 mmol)を無色固体として得た。

[0163]

実施例 1-1 2：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (3-メトキシプロピル)グリシネート塩酸塩 (化合物番号 61)

[0164]

[化 3 6]



[0165] 窒素バルーンを備えたフラスコに、3-メトキシプロピルアミン (10.0 g, 112 mmol, CAS 登録番号: 5332-73-0)、グリオキシル酸エチル (23.0 mL, 225 mmol, CAS 登録番号: 924-44-7)およびジクロロメタン (200 mL)を順に加えた。混合物を室温にて3分間攪拌した後、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (14.0 g, 223 mmol, CAS 登録番号: 25895-60-7)および酢酸 (9.5 mL)を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、トリエチルアミン (31.3 mL, 224 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (37.0 g, 170 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1／1)により精製し、エチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-メトキシプロピル)グリシネート (11.0 g)を得

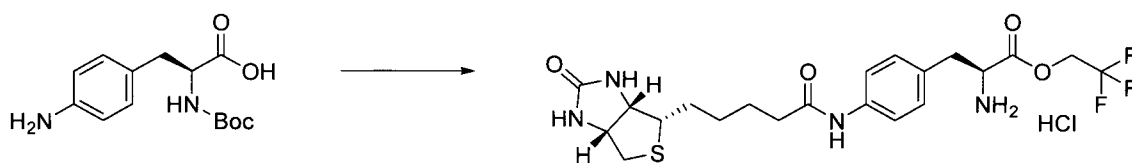
た。得られた化合物 (9.50 g) に、1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (10 mL) および水酸化リチウム一水和物 (2.30 g, 54.8 mmol) を室温にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-メトキシプロピル)グリシン (8.30 g) を得た。得られた化合物 (7.30 g) に、DMF (50 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (5.70 g, 1.91 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (6.0 mL, 2.30 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 水/メタノール=95/5→0/100)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-メトキシプロピル)グリシネート (6.18 g) を得た。得られた化合物 (1.90 g) に、ジクロロメタン (18 mL) および 4M-塩酸/CPME (18 mL) を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (3-メトキシプロピル)グリシネート (1.31 g, 3.81 mmol) を無色固体として得た。

[0166]

実施例 1-13 : 2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-ペンタンアミド)フェニル)プロパノエート塩酸塩 (化合物番号 62)

[0167]

[化 37]



[0168] 窒素バルーンを備えたフラスコに、(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (7.01 g, 25 mmol, CAS 登録番号: 55533-24-9)、DMF (50 mL)、アリル (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カーボネート (4.88 g, 24.5 mmol, CAS 登録番号: 135544-68-2) および DIPEA (4.80 mL, 27.5 mmol) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および

飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-3-(4-((アリルオキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸を得た。得られた化合物に、DMF (50 mL)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (5.80 g, 25.0 mmol, CAS 登録番号: 6226-25-1) および DIPEA (5.24 mL, 30 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および炭酸水素ナトリウム水溶液により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→100/0)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-(((アロキシ)カルボニル)アミノ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (3.70 g) を得た。得られた化合物 (3.57 g) に、ジクロロメタン (20 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.185 g, 0.160 mmol, CAS 登録番号: 14221-01-3) およびフェニルシラン (2.95 mL, 24.0 mmol, CAS 登録番号: 694-53-1) を窒素雰囲気下氷冷下にて順に加えた。窒素雰囲気下氷冷下にて攪拌した後、この混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→100/0)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-アミノフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (2.26 g) を得た。得られた化合物 (0.725 g) に、DMF (8.0 mL)、ピオチン (0.537 g, 2.20 mmol, CAS 登録番号: 58-85-5)、2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (0.313 g, 2.20 mmol, CAS 登録番号: 3849-21-6) および 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 (0.422 g, 2.20 mmol, CAS 登録番号: 25952-53-8) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。得られた残渣をろ取り、水により洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=3/97→20/80)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)フェニル)プロパノエート (0.965 g) を得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (8.2 mL) および 4*M*-塩酸/MTHP (8.2 mL) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-オキソヘキサヒドロ-1*H*-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)フェニル)プロパノエ

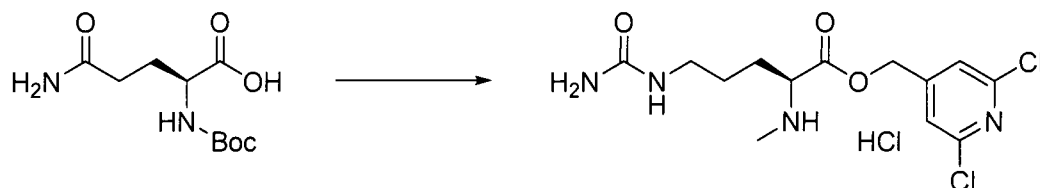
ート (0.501 g, 0.954 mmol) を無色固体として得た。

[0169]

実施例 1-14 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-5-ウレイドペン
タノエート塩酸塩 (化合物番号 63)

[0170]

[化 38]



[0171] 窒素バルーンを備えたフラスコに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン (30.0 g, 122 mmol, CAS 登録番号: 13726-85-7)、ピリジン (210 mL) およびジシクロヘキシルカルボジイミド (22.6 g, 110 mmol, CAS 登録番号: 538-75-0) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、この混合物をろ過し、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を塩酸および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル = 1/1)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-シアノブタン酸 (23.0 g) を得た。得られた化合物に、THF (150 mL) および 60%水素化ナトリウム (8.00 g, 200 mmol, CAS 登録番号: 7646-69-7) を 10°C にて加えた。混合物を 30 分間攪拌した後、この混合物にヨードメタン (110 g, 775 mmol, CAS 登録番号: 74-88-4) を加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層をクエン酸および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-シアノブタン酸 (13.0 g) を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (100 mL)、濃塩酸 (3 mL) および二酸化白金 (1.00 g, 4.48 mmol, CAS 登録番号: 1314-15-4) を順に加えた。水素雰囲気下室温にて 6 時間攪拌した後、この混合物をろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-5-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ペンタン酸塩酸塩 (13.0 g) を得た。得られた化合物に、THF (200 mL)、水 (130 mL) およびシアン酸カリウム (12.9 g, 159 mmol, CAS 登録番号: 590-28-3) を順に加えた。混合物を室温にて

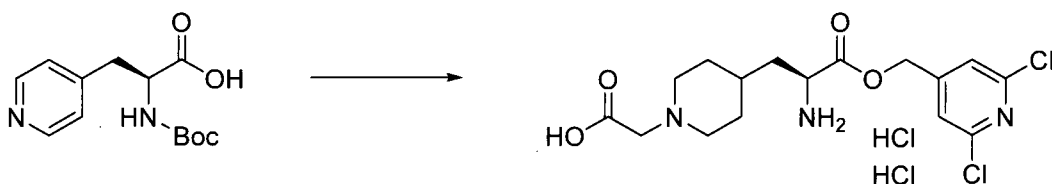
終夜攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=10/90→50/50)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-ウレイドペンタン酸 (5.03 g)を得た。得られた化合物 (3.50 g)に、DMF (50 mL)、4-(ブROMOMETHYL)-2,6-ジクロロピリジン (2.77 g, 11.5 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA(2.54 mL, 14.5 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；メタノール/ジクロロメタン=1/99→20/80)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-ウレイドペンタネート (4.00 g)を得た。得られた化合物 (3.00 g)に、ジクロロメタン (25mL)および 4M-塩酸/CPME (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-5-ウレイドペンタノエート (2.17 g, 5.63 mmol)を無色固体として得た。

[0172]

実施例 1-15 : (S)-2-(4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (化合物番号 64)

[0173]

[化39]



[0174] フラスコに、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン 4-イル)プロパン酸 (45.0 g, 169 mmol, CAS 登録番号: 37535-57-2)、イソプロパノール (675 mL)、1M-塩酸水溶液 (169 mL)および二酸化白金 (6.52 g, 28.7 mmol, CAS 登録番号: 1314-15-4)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した後、この混合物をろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピペリジン 4-イル)プロパン酸塩酸塩 (50.0 g)を得た。得られ

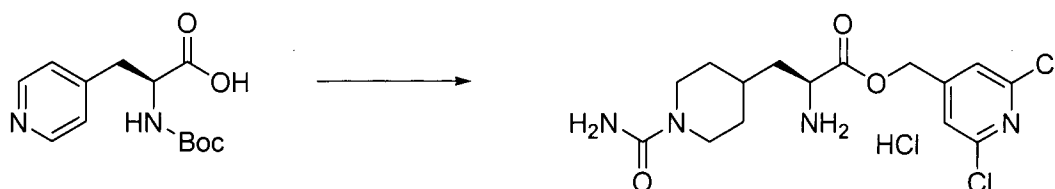
た化合物に、THF (1000 mL)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (115 g, 567mmol, CAS 登録番号: 10416-59-8)を氷冷下にて順に加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、この混合物に DIPEA (62.8 mL, 243 mmol)およびプロモ酢酸 tert-ブチル (47.4 g, 243 mmol, CAS 登録番号: 5292-43-3)を氷冷下にて順に加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、室温にてさらに1時間攪拌し、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/100→1/1)により精製し、(S)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペリシン 4-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (55.0 g)を得た。得られた化合物 (8.20 g)に、DMF (80 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (4.86 g, 20.2 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (4.43 mL, 25.5 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸イソプロピルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペリシン 4-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (7.06 g)を得た。得られた化合物 (1.60 g)に、ジクロロメタン (15 mL)および 4M-塩酸/MTHP (15 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (1.49 g, 3.22 mmol)を無色固体として得た。

[0175]

実施例 1-16 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩 (化合物番号 65)

[0176]

[化40]

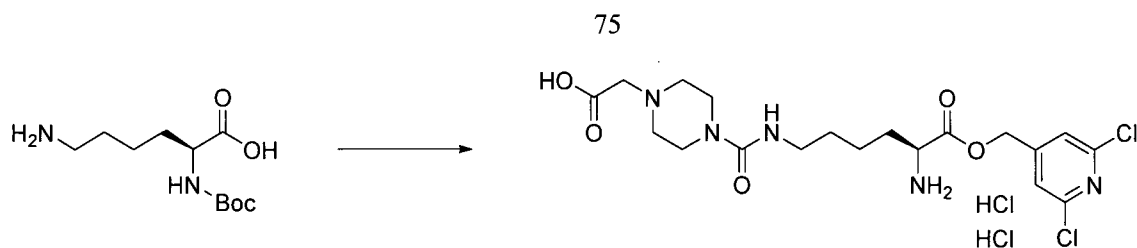


[0177] 実施例 1-15 から得られた (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパン酸塩酸塩 (80.0 g, 259 mmol) に、THF (600 mL)、水 (400 mL) およびシアン酸カリウム (36.0 g, 444 mmol, CAS 登録番号: 590-28-3) を順に加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパン酸 (80.0 g) を得た。得られた化合物 (15.0 g) に、DMF (150 mL)、4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (10.9 g, 45.2 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) および DIPEA (9.94 mL, 57.1 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート (10.7 g) を得た。得られた化合物 (3.00 g) に、ジクロロメタン (25 mL) および 4M-塩酸/MTHP (25 mL) を順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩 (2.90 g, 6.48 mmol) を無色固体として得た。

[0178] 実施例 1-17 : (S)-2-(4-((5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (化合物番号 66)

[0179]

[化 4 1]



[0180] フラスコに、(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (10.0 g, 40.6 mmol, CAS 登録番号: 13734-28-6)、THF (66 mL)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (18.2 g, 89.3 mmol, CAS 登録番号: 10416-59-8)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて30分攪拌した後、さらに氷冷下にてこの混合物にDIPEA (8.49 mL, 48.7 mmol)およびTHF (17 mL)に溶解させた4-ニトロフェニルクロロホルメート (7.77 g, 38.6 mmol, CAS 登録番号: 7693-46-1)を氷冷下にて順に加えた。10°C以下にて1.5時間攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁶-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)-L-リシン (10.6 g)を得た。得られた化合物 (10.4 g)に、THF (90 mL)、DMF (10 mL)に溶解させた1,1-ジメチルエチル1-ピペラジンアセテート (5.32 g, 26.5 mmol)およびDIPEA (4.84 mL, 27.8 mmol)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加え反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=8/92)により精製し、N⁶-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (8.00 g)を得た。得られた化合物に、DMF (80 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (3.87 g, 16.1 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (2.63 g, 20.3 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=4/96)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁶-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシネート (8.24 g)を得た。得られた化合物 (5.07 g)に、ジクロロメタン (10 mL)および2,2,2-トリフルオロ酢酸

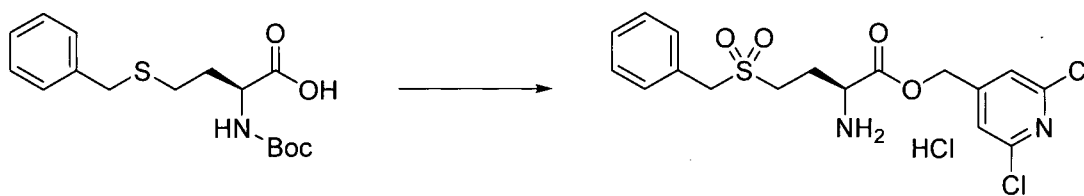
(12.5 mL)を順に加えた。混合物を室温にて20時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、アセトニトリルおよび4M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を濾過し、THFにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-((5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (4.10 g, 8.01 mmol)を無色固体として得た。

[0181]

実施例 1-18 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(ベンジルスルホニル)ブタノエート 塩酸塩 (化合物番号 67)

[0182]

[化42]



[0183] フラスコに、S-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモシステイン (0.325 g, 1.00 mmol, CAS 登録番号: 16947-99-2)、メタノール (2.0 mL)およびビス(モノペルオキシフタル酸)マグネシウム六水和物 (0.594 g, 1.20 mmol, CAS 登録番号: 84665-66-7)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-4-(ベンジルスルホニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (0.357 g)を得た。得られた化合物に、DMF (2.0 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (0.229 g, 0.95 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (0.210 mL, 1.20 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/hexane=0/100→100/0)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-4-(ベンジルスルホニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート (0.474 g)を得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (4.6 mL)および 4M-塩酸/MTHP (4.6 mL)を順に加え

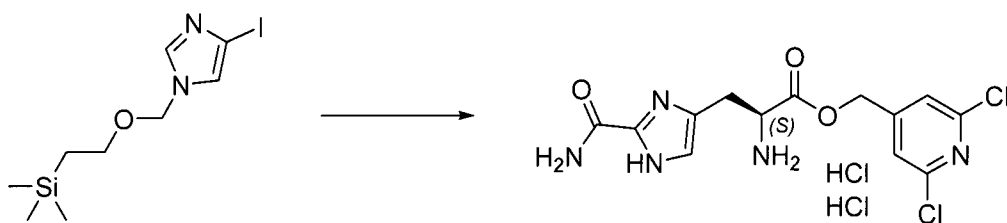
た。混合物を室温にて攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(ベンジルスルホニル)ブタノエート塩酸塩 (0.384 g, 0.845 mmol) を無色固体として得た。

[0184]

実施例 1-19 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 68)

[0185]

[化 43]



[0186]

窒素バルーンを備えたフラスコに、4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (80.0 g, 247 mmol, CAS 登録番号: 518329-44-7) および THF (1400 mL) を順に加えた。混合物を室温にて 30 分間攪拌した後、この混合物に 2M-LDA/THF (148 mL, 296 mmol, CAS 登録番号: 4111-54-0) を -78°C にて加えた。 -78°C にて 30 分攪拌した後、この混合物を、エチルクロロホルメート (93.7 g, 864 mmol, CAS 登録番号: 541-41-3) および THF (500 mL) の混合物に -78°C にて加えた。 -78°C にて 30 分攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=20/80→50/50)により精製し、エチル 4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (80.0 g) を得た。得られた化合物 (80.0g) に、4M-NH₃/MeOH (1600 mL, CAS 登録番号: 7664-41-7) を加えた。 60°C にて 2.5 時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=20/80→50/50)により精製し、4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (52.0

g)を得た。窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (23.5 g, 359mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (880 mL)およびヨウ素 (9.12 g, 35.9 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。60°Cにて30分間攪拌した後、この混合物に(S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート (78.9 g, 240 mmol, CAS 登録番号: 93267-04-0)を加え、室温にて1.5時間攪拌し、有機亜鉛試薬とした。窒素バルーンを備えたフラスコに、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (4.92 g, 12.0 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (2.74 g, 3.00 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)およびDMF (40 mL)を順に加え、60°Cにて30分攪拌し、パラジウム錯体溶液とした。

[0187] 調整した有機亜鉛試薬に、調整したパラジウム錯体溶液およびDMF (160mL)に溶解させた4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (44.0 g)を室温にて順に加えた。60°Cにて1時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=20/80→40/60)により精製し、メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート (30.0 g)を得た。得られた化合物に、イソプロパノール (900 mL)、水 (300 mL)、塩化カルシウム (120 g, 1080 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4)および水酸化リチウム-水和物 (11.4 g, 271 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウムを加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=40/60→60/40)により精製し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸 (20.0 g)を得た。得られた化合物 (20.0 g)に、DMF (400 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (10.7 g, 44.3 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (7.24 g, 56.0 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナ

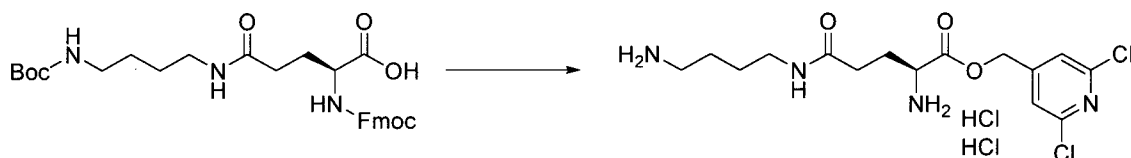
トリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=40/60→60/40)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイル-1-(2-(トリメチルシリル)メトキシ))-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート(10.7 g)を得た。得られた化合物(5.01 g)に、ジクロロメタン(32 mL)および4M-塩酸/MTHP(32 mL)を順に加えた。混合物を室温にて3日間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；アセトニトリル/水=2/98→15/85)により精製し、水およびアセトニトリルを加えて凍結乾燥し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩(0.368 g, 0.854 mmol)を無色固体として得た。

[0188]

実施例 1-20：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁵-(4-アミノブチル)-L-グルタミナー
ト二塩酸塩(化合物番号 69)

[0189]

[化 4 4]



[0190]

フラスコに、N²-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N⁵-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミン(2.70 g, 5.00 mmol, Amatek Chemical 社から購入(AS02649))、アセトニトリル(10 mL)およびトリエチルアミン(2.53 g, 25.0 mmol)を室温にて順に加えた。60℃にて1時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、N⁵-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサソ(15 mL)、水(10 mL)、炭酸ナトリウム(1.59 g, 15.0 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(1.31 g, 6.00 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁵-(4-((tert-

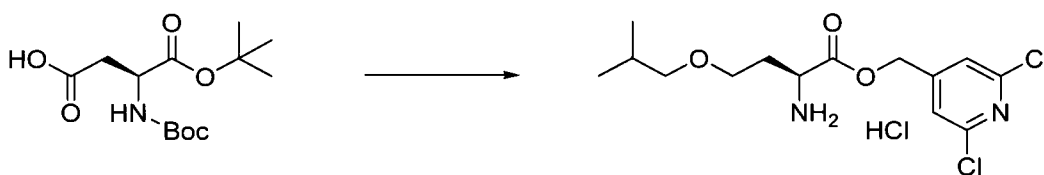
プトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、DMF (10 mL)、DIPEA (0.775 g, 6.00 mmol)および4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (1.14 g, 4.75 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)を順に加えた混合物を。室温にて攪拌した後、この混合物に水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸イソプロピルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→75/25)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²-(tert-プトキシカルボニル)-N⁵-(4-((tert-プトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミネートを得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (25 mL)および4 M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁵-(4-アミノブチル)-L-グルタミネート二塩酸塩 (1.12 g, 2.49 mmol)を無色固体として得た。

[0191]

実施例 1-21 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソブチル-L-ホモセリネート塩酸塩 (化合物番号 70)

[0192]

[化 4 5]



[0193] フラスコに、(S)-4-(tert-プトキシ)-3-((tert-プトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (50.0 g, 173 mmol, CAS 登録番号: 34582-32-6)、THF (500 mL)、4-メチルモルホリン (22.7 g, 224 mmol, CAS 登録番号: 109-02-4)およびクロロギ酸イソプロピル (23.1 g, 188 mmol, CAS 登録番号: 108-23-6)を-10°Cにて順に加えた。-10°Cにて30分間攪拌した後、この混合物に水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 346 mmol, CAS 登録番号: 16940-66-2)を-10°Cにて加えた。-10°Cにて30分間攪拌した後、水 (150 mL)に溶解させた水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 346 mmol)を-10°Cにて加えた。-10°Cにて2時間攪拌した後、この混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、塩化アンモニウ

ム水溶液および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリネート (45.0 g)を得た。アセトニトリル (850 mL)に溶解させた塩化チオニル (56.2 g, 472 mmol, CAS 登録番号: 7719-09-7)に、アセトニトリル (150 mL)に溶解させた tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリネート (50.0 g)を -40°C にて加えた。 -40°C にて15分間攪拌した後、この混合物にピリジン (86.2 g, 1090 mmol)を -40°C にて加えた。 0°C にて20分間攪拌した後、この混合物に水を加えて反応をクエンチした。混合物をジクロロメタンにより抽出し、1 M 塩酸水溶液および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/10)により精製し、ジ-tert-ブチル (4S)-1,2,3-オキサチアジナン-3,4-ジカルボキシレート 2-オキシド (30.0 g)を得た。得られた化合物に、炭酸ジメチル (300 mL)および水に溶解させた三塩化ルテニウム水和物 (0.21 g, 0.933 mmol, CAS 番号: 14898-67-0)および過よ素酸ナトリウム (59.9 g, 280 mmol, CAS 番号: 14898-67-0)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて3時間攪拌した後、混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/10)により精製し、ジ-tert-ブチル (S)-1,2,3-オキサチアジナン-3,4-ジカルボキシレート 2,2-ジオキシド (25.0 g)を得た。得られた化合物 (14.5 g)に、リン酸二水素ナトリウム (20.6 g, 172 mmol, CAS 登録; 7558-79-4)および2-メチルプロパン-1-オール (79.6 g, 1070 mmol, CAS 登録; 78-83-1)を室温にて加えた。 55°C にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。混合物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、tert-ブチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリネート (13.6 g)を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (35 mL)および4 M 塩酸水溶液 (105 mL)を室温にて順に加えた。 85°C にて3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、O-イソブチル-L-ホモセリン塩酸塩 (8.60 g)を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (90 mL)、水 (60 mL)、炭酸水素ナトリウム (13.6 g, 162 mmol, CAS 登録番号: 497-19-8)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (10.6 g, 48.6 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて5時間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽

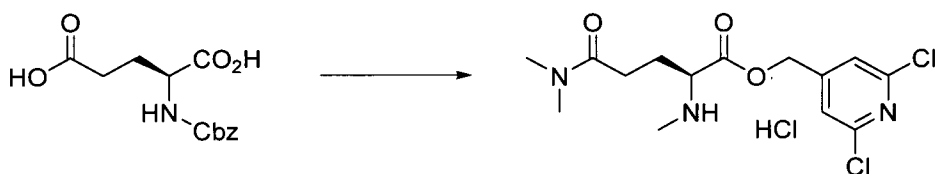
出し、有機層を飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリン (10.4 g)を得た。得られた化合物に、DMF (100 mL)、DIPEA (5.86 g, 45.3 mmol)および4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (8.64 g, 35.9 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物にリン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-ホモセリネート (9.95 g)を得た。得られた化合物 (4.98 g)に、ジクロロメタン (42 mL)および4 M-塩酸/MTHP (43 mL)を順に加えた。混合物を室温にて17時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソブチル-L-ホモセリネート塩酸塩 (3.11 g, 8.37 mmol)を無色固体として得た。

[0194]

実施例 1-22 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンエート塩酸塩(化合物番号 71)

[0195]

[化 4 6]



[0196] フラスコに、((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-グルタミン酸 (50.0 g, 178 mmol, CAS 登録番号: 1155-62-0)、パラホルムアルデヒド (16.0 g, 533 mmol, CAS 登録番号: 30525-89-4)、10-カンファースルホン酸 (8.25 g, 35.6 mmol, CAS 登録番号: 3144-16-9)およびトルエン (800 mL)を順に加えた。80°Cにて終夜攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残

渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、(S)-3-(3-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-オキソオキサゾリジン-4-イル)プロパン酸 (50.0 g)を得た。得られた化合物 (20.0 g)に、DMF (300 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (8.34 g, 102 mmol, CAS 登録番号: 506-59-2)、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 (51.9 g, 136 mmol, CAS 登録番号: 148893-10-1)および DIPEA (35.3 g, 273 mmol)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、ベンジル (S)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボキシレート (20.0 g)を得た。得られた化合物 (6.50 g)に、ジクロロメタン (30mL)、トリイソプロピルシラン (10.5 g, 66.5 mmol, CAS 登録番号: 6485-79-6)および 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (30.0 mL)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、N²-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、メタノール (170 mL)およびパラジウム/炭素 (1.77 g, CAS 登録番号: 7440-05-3)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した後、この混合物をろ過し、メタノールにより抽出し、減圧下にて濃縮し、N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (100 mL)、水 (100 mL)を加えた。混合物を室温にて攪拌した後、炭酸ナトリウム (21.4 g, 202 mmol, CAS 登録番号: 497-19-8)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (33.1 g, 151 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミンを得た。得られた化合物に、DMF (100 mL)、4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (7.62 g, 31.6 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (5.16 g, 40.0 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(2,6-ジクロ

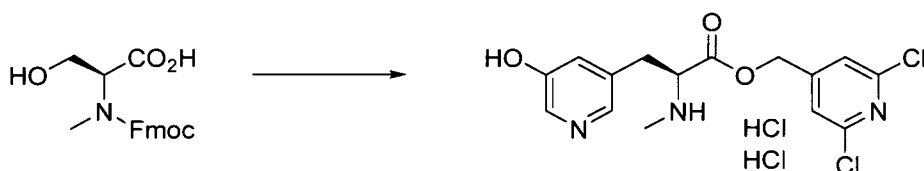
ロピリジン-4-イル)メチル N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミネート (7.01 g)を得た。得られた化合物 (4.48 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および 4M-塩酸 /MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて 17 時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N²,N⁵,N⁵-トリメチル-L-グルタミネート塩酸塩 (3.54 g, 9.21 mmol)を無色固体として得た。

[0197]

実施例 1-23 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 72)

[0198]

[化 47]



[0199] 窒素バルーンを備えたフラスコに、N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-メチル-L-セリン (150 g, 439 mmol, CAS 登録番号: 291311-48-3)、メタノール (1500 mL)および濃硫酸 (50 mL)を順に加えた。60°Cにて攪拌した後、減圧下にて濃縮した。この混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、メチル N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-メチル-L-セリネート (120 g)を得た。得られた化合物 (71.0 g)に、ジクロロメタン (500 mL)、トリフェニルホスフィン (78.6 g, 300 mmol, CAS 登録番号: 603-35-0)、イミダゾール (20.4 g, 300 mmol, CAS 登録番号: 288-32-4)およびヨウ素 (76.1 g, 300 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて 30 分攪拌した後、この混合物にジクロロメタンを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、メチル (R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (70.0 g)を得た。窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (19.0 g, 290 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (400 mL)およびヨウ素

(14.7 g, 58.0 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて2分間攪拌した後、この混合物にメチル(R)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート(45.0 g)を加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、この混合物に5-ブロモピリジン-3-オール(20.2 g, 116mmol, CAS 登録番号: 74115-13-2)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(1.98 g, 4.83 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム(2.21 g, 2.42 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を室温にて順に加えた。50°Cにて3時間攪拌した後、この混合物に水を加え、ろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/3)により精製し、メチル(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロパノエート(18.0 g)を得た。

[0200] 得られた化合物(10.0 g)に、イソプロパノール(120 mL)、水(40 mL)、塩化カルシウム(41.1 g, 370 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4)および水酸化リチウム一水和物(3.88 g, 92.5 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、リン酸二水素ナトリウムを加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロパン酸(8.00 g)を得た。得られた化合物(6.7g)に、THF(20 mL)およびジエチルアミン(3.51 g, 48.0 mmol, CAS 登録番号: 109-89-7)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパン酸(3.14 g)を得た。得られた化合物に、THF(30 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(7.68 g, 35.2 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)およびDIPEA(4.13 g, 31.2 mmol)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(5-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)ピリジン-3-イル)プロパン酸(6.00 g)を得た。得られた化合物に、DMF(30 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジシクロピリジン(3.45 g, 14.3 mmol, CAS 登録番

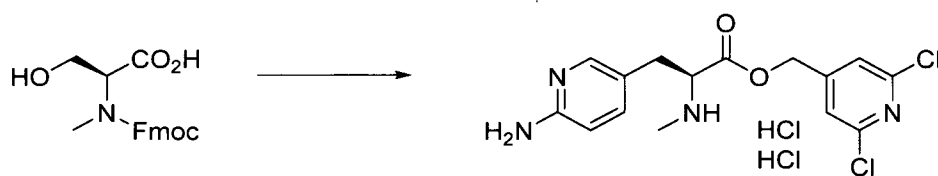
号: 175204-45-2)および DIPEA (2.35 g, 18.2 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/4)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(5-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)ピリジン-3-イル)プロパン酸 (4.95 g)を得た。得られた化合物 (2.62 g)に、ジクロロメタン (21.3 mL)および 4M-塩酸/MTHP (21.3 mL)を順に加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩 (1.99 g, 4.64 mmol)を薄茶色固体として得た。

[0201]

実施例 1-24 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 73)

[0202]

[化48]



[0203] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (22.4 g, 343 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (450 mL)およびヨウ素 (17.4 g, 68.6 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて10分間攪拌した後、この混合物に実施例 1-23 から得たメチル (R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (53.2 g)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、この混合物に5-ブロモピリジン-2-アミン (20.0 g, 116 mmol, CAS 登録番号: 1072-97-5)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (9.40 g, 22.9 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデン)ジパラジウム-クロロホルム (5.80 g, 5.72 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を室

温にて順に加えた。50°Cにて16時間攪拌した後、この混合物に水を加え、ろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=2／1)により精製し、メチル((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート(30.0 g)を得た。得られた化合物に、tert-ブタノール(600 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(18.2 g, 83.4 mmol, CAS登録番号: 24424-99-5)およびヨウ化ナトリウム(12.5 g, 83.4 mmol, CAS登録番号: 7681-82-5)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1／4)により精製し、メチル(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート(20.0 g)を得た。得られた化合物に、イソプロパノール(360 mL)、塩化カルシウム(66.8 g, 602 mmol, CAS登録番号: 10043-52-4)、水(120 mL)および水酸化リチウム一水和物(3.61 g, 151 mmol, CAS登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、塩酸を加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸を得た。得られた化合物に、THF(50 mL)およびジエチルアミン(5.50 g, 75.2 mmol, CAS登録番号: 109-89-7)を順に加えた。混合物を室温にて5時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパン酸を得た。

[0204] 得られた化合物に、THF、TEA(11.4 g, 75.2 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(9.86 g, 45.2 mmol, CAS登録番号: 24424-99-5)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン酸を得た。得られた化合物に、DMF(200 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン(10.8 g, 44.9 mmol, CAS登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA(7.33 g, 56.7 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル

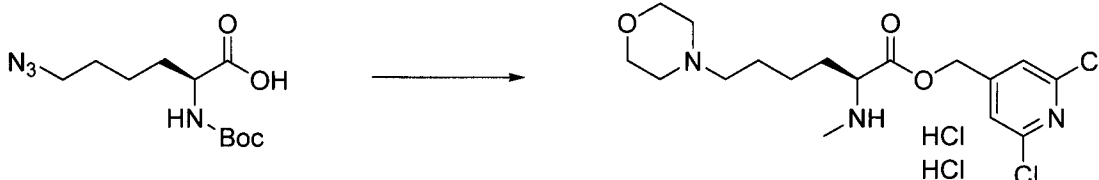
により抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1／5)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート (11.3 g)を得た。得られた化合物 (4.44 g)に、ジクロロメタン (20 mL)および 4M-塩酸/MTHP (20 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をヘプタンにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥し、水およびアセトニトリルを加えて溶解させたのち、凍結乾燥し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩 (3.33 g, 7.77 mmol)を無色固体として得た。

[0205]

実施例 1 - 2 5 : (S)-2-(4-((6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)-5-(メチルアミノ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (化合物番号 74)

[0206]

[化 4 9]



[0207] 窒素バルーンを備えたフラスコに、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁶-ジアゾ-L-リシン (50.0 g, 183 mmol, CAS 登録番号: 846549-33-5)、THF (500 mL)および 60%水素化ナトリウム (18.4 g, 459 mmol, CAS 登録番号: 7646-69-7)を氷冷下にて順に加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、この混合物にヨードメタン (78.2 g, 551 mmol, CAS 登録番号: 74-88-4)を氷冷下にて加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層をリン酸二水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、減圧下にて濃縮し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁶-ジアゾ-N²-メチル-L-リシン (38.6 g)を得た。得られた化合物に、メタノール (400 mL)およびパラジウム／炭素 (4.00 g, CAS 登録番号: 7440-05-3)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した後、この混合物をろ過し、メタノールにより抽出し、減圧下にて濃縮し、N²-

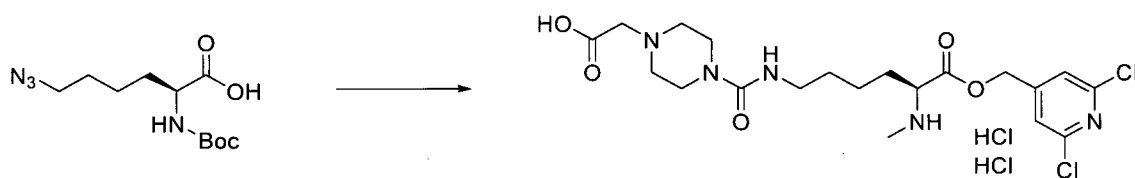
(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-L-リシン (35.0 g)を得た。得られた化合物 (30.0 g)に、メタノール (300 mL)、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (46.9 g, 230 mmol, CAS 登録番号: 10416-59-8)、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン (28.1 g, 121 mmol, CAS 登録番号: 5414-19-7)および DIPEA (44.7 g, 346 mmol)を室温にて順に加えた。60°Cにて24時間攪拌した後、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6-モルフォリノヘキサノ酸 (30.0 g)を得た。得られた化合物に、DMF (300 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (26.3 g, 109 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)および DIPEA (17.6 g, 136 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/10mM 炭酸水素アンモニウム水溶液=20/80→60/40)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-6-モルフォリノヘキサノエート (9.80 g)を得た。得られた化合物 (4.90 g)に、ジクロロメタン (25 mL)および 4M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にメチル tert-ブチルエーテルを加え、濾過し、メチル tert-ブチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-6-モルフォリノヘキサノエート二塩酸塩 (39.1 g, 8.45 mmol)を無色固体として得た。

[0208]

実施例 1-26 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-6-モルフォリノヘキサノエート二塩酸塩 (化合物番号 75)

[0209]

[化50]



[0210] フラスコに、実施例 1-23 から得た N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-L-リシン (35.0 g)、THF (500 mL)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド (60.2 g, 296 mmol, CAS

登録番号: 10416-59-8)、DIPEA (20.9 g, 161 mmol)および4-ニトロフェニルクロロホルメート (25.2 g, 128 mmol, CAS 登録番号: 7693-46-1)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、氷冷下にて塩酸を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-N⁶-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)-L-リシン (12.0 g)を得た。得られた化合物に、THF (108 mL)、DMF (12 mL)および1,1-ジメチルエチル 1-ピペラジンアセテート (5.99 g, 29.6 mmol)を氷冷下にて順に加えた。混合物を30°Cにて終夜攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、N⁶-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-L-リシン (13.0 g)を得た。得られた化合物に、DMF (60 mL)、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (6.11 g, 25.4 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)およびDIPEA (4.14 g, 32.1 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/0.1%炭酸水素アンモニウム水溶液=30/70→50/50)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁶-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-メチル-L-リシネート (3.51 g)を得た。得られた化合物 (3.02 g)に、ジクロロメタン (14 mL)および2,2,2-トリフルオロ酢酸 (14 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2-3時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、アセトニトリルおよび4M-塩酸/MTHPを順に加えた。混合物を濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-(4-(((6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-(メチルアミノ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩 (2.18 g, 4.67 mmol)を淡黄色固体として得た。

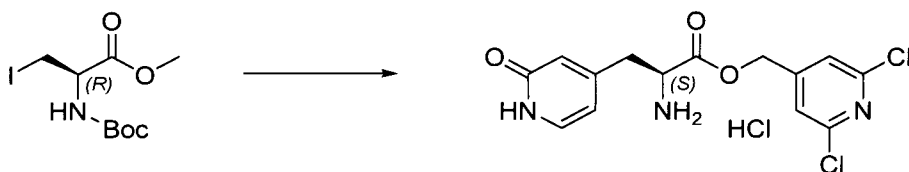
[0211]

実施例 1-27: (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒド

ロピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩 (化合物番号 76)

[0212]

[化 5 1]



[0213] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (20.9 g, 319 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (600 mL) およびヨウ素 (16.2 g, 63.8 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物に (S)-メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート (42.0 g, 128 mmol, CAS 登録番号: 93267-04-0) を加えた。混合物を室温にて 60 分間攪拌した後、この混合物に 4-ブロモ-2-メトキシピリジン (20.0 g, 106 mmol, CAS 登録番号: 100367-39-3)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (8.73 g, 21.3 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (5.44 g, 5.32 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4) を順に加えた。50°Cにて16時間攪拌した後、この混合物へ水を加え、ろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製し、メチル (S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパノエート (25.0 g) を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (250 mL) および 48% 臭化水素水溶液 (250 mL) を順に加えた。100°Cにて終夜攪拌した後、混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸臭化水素塩を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (300 mL)、水 (300 mL)、DIPEA (49.4 g, 380 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (24.9 g, 114 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した後、塩酸水溶液を加えて反応をクエンチし、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液=10/90→50/50)により精製し、(S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸 (20.0 g) を得た。得られた化合物に、DMF (150 mL)、DIPEA (11.1 g, 63.8 mmol) および 4-(ブロモメチル)-

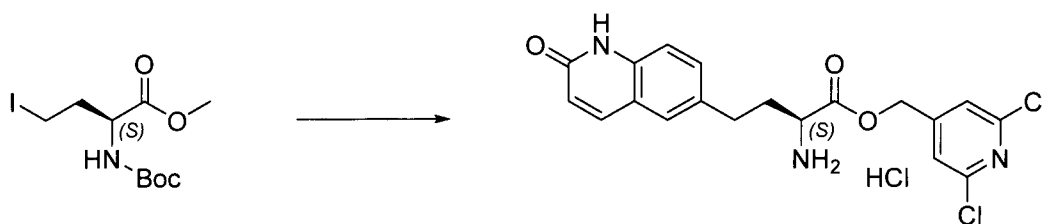
2,6-ジクロロピリジン (12.2 g, 50.5 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/10)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパノエート (10.8 g)を得た。得られた化合物 (5.00 g)に、ジクロロメタン (42 mL)および4 M-塩酸/MTHP (42 mL)を順に加えた。混合物を室温にて5時間攪拌した後、減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩 (4.85 g, 12.81 mmol)を無色固体として得た。

[0214]

実施例 1-28 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタノエート塩酸塩 (化合物番号 77)

[0215]

[化52]



[0216] 窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (16.5 g, 252 mmol, CAS 登録番号: 7440-66-6)、DMF (500 mL)およびヨウ素 (6.40 g, 25.2 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物に(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヨードブタノエート (34.6 g, 101 mmol, CAS 登録番号: 101650-14-0)を加えた。混合物を室温にて60分間攪拌した後、この混合物に、6-ブロモ-2-メトキシキノリン (20.0 g, 84.0 mmol, CAS 登録番号: 99455-05-7)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (6.90 g, 16.8 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (4.35 g, 4.20 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を順に加えた。50℃にて3時間攪

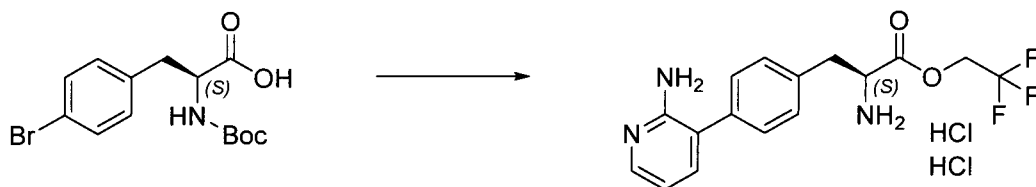
拌した後、この混合物に水を加え、ろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／石油エーテル=1／5)により精製し、メチル (S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-メトキシキノリン-6-イル)ブタノエート (25.0 g)を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (300 mL)および 48%臭化水素水溶液 (300 mL)を順に加えた。100°Cにて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-2-アミノ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタン酸臭化水素塩を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (200 mL)、水 (200 mL)、DIPEA (34.8 g, 269 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (17.6 g, 80.7 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、塩酸水溶液を加えて反応をクエンチし、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；メタノール／ジクロロメタン=1／5)により精製し、(S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタン酸 (20.0 g)を得た。得られた化合物 (12.0 g)に、DMF (120 mL)、DIPEA (5.37 g, 41.6 mmol)および 4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (7.93 g, 32.9 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、1 M炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル／ジクロロメタン=1／1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタノエート (10.1 g)を得た。得られた化合物 (3.66 g)に、ジクロロメタン (27 mL)および 4 M-塩酸 /MTHP (27 mL)を順に加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタノエート塩酸塩 (3.14 g, 7.09 mmol)を無色固体として得た。

[0217]

実施例 1-29 : 2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 78)

[0218]

[化53]



[0219] フラスコに、(S)-3-(4-ブロモフェニル)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (20.0 g, 58.1 mmol, CAS 登録番号: 62129-39-9)、1,4-ジオキササン (160 mL)、水 (40 mL)、(2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (16.6 g, 69.7 mmol, CAS 登録番号: 863753-35-9)、炭酸カリウム (24.1 g, 174 mmol) および [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (3.03 g, 4.65 mmol, CAS 登録番号: 95408-45-0) を室温にて順に加えた。窒素雰囲気下 50 °C にて 6 時間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロエタン=1/5)により精製し、(S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)プロパン酸 (14.5 g) を得た。得られた化合物に、DMF (150 mL)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6.99 g, 30.1 mmol, CAS 登録番号: 6226-25-1) および DIPEA (4.92 g, 38.0 mmol) を順に加えた。混合物を室温にて 3 時間攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート (10.3 g) を得た。得られた化合物 (4.32 g) に、ジクロロメタン (20 mL) および 4 M-塩酸/MTHP (20 mL) を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣をメチル tert-ブチルエーテルで粉碎洗浄後、真空中にて乾燥させて、2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩 (3.33 g, 8.10

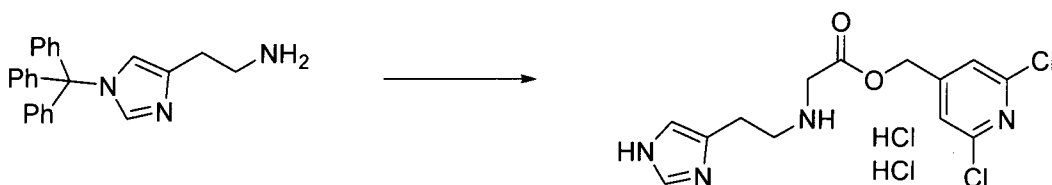
mmol)を薄ベージュ色固体として得た。

[0220]

実施例 1-30 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート二塩酸塩(化合物番号 79)

[0221]

[化54]



[0222] フラスコに、2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-アミン (11.7 g, 33.1 mmol, CAS 登録番号: 195053-92-0)、アセトニトリル (300 mL)、DIPEA (8.56 g, 66.2 mmol) および 2-ブロモ酢酸ベンジル (8.34 g, 36.4 mmol, CAS 登録番号: 5437-45-6)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて5時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロエタン=0/100→7/93)により精製し、ベンジル (2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)グリシネート (13.6 g)を得た。得られた化合物に、メタノール (120 mL)およびパラジウム/炭素 (4.08 g, CAS 登録番号: 7440-05-3)を順に加えた。水素雰囲気下室温にて4時間攪拌した後、この混合物をろ過し、メタノールにより抽出し、減圧下にて濃縮し、(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)グリシン (11.5 g)を得た。得られた化合物 (5.70 g)に、1,4-ジオキサン (30 mL)、水 (10 mL)、炭酸水素ナトリウム (2.33 g, 27.7 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート (3.63 g, 16.6 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロエタン=1/100→1/10)により精製し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)グリシン (4.50 g)を得た。得られた化合物に、DMF(20 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (2.01 g, 8.36 mmol, CAS 登録番号:

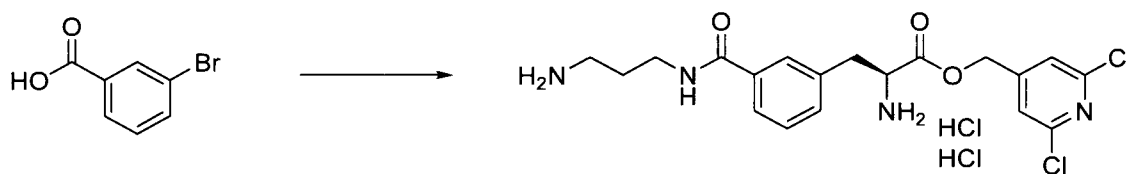
175204-45-2)および DIPEA (1.36 g, 4.69 mmol)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/100→1/1)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)グリシネート (2.69 g)を得た。得られた化合物(1.50 g)に、ジクロロメタン(3.5 mL)、トリイソプロピルシラン (1.0 mL)および2,2,2-トリフルオロ酢酸 (3.4 mL)を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、アセトニトリルおよび4 M-塩酸/MTHP を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、混合物を濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエート二塩酸塩 (0.487 g, 1.21 mmol)を灰色固体として得た。

[0223]

実施例 1-3 1 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-((3-アミノプロピル)カルバモイル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩 (化合物番号 80)

[0224]

[化 5 5]



[0225] フラスコに、3-ブロモ安息香酸 (10.0 g, 49.7 mmol, CAS 登録番号: 585-76-2)、DMF (200 mL)、tert-ブチル (3-アミノプロピル)カーバメート (10.4 g, 59.7 mmol, CAS 登録番号: 75178-96-0)、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 (10.5 g, 54.7 mmol, CAS 登録番号: 25952-53-8)およびエチル 2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート (7.78 g, 54.7 mmol, CAS 登録番号: 3849-21-6)を室温にて順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製

し、tert-ブチル (3-(3-ブロモベンズアミド)プロピル)カーバメート (15.0 g)を得た。窒素バルーンを備えたフラスコに、亜鉛 (8.24 g, 126 mmol, CAS 登録番号:7440-66-6)、DMF (300 mL)およびヨウ素 (3.20 g, 12.6 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物にメチル (R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (20.8 g, 46.2 mmol, CAS 登録番号: 156017-42-4)およびヨウ素 (3.20 g, 12.6 mmol, CAS 登録番号: 7553-56-2)を順に加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した後、この混合物に、得られた tert-ブチル (3-(3-ブロモベンズアミド)プロピル)カーバメート (15.0 g)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (3.45 g, 8.40 mmol, CAS 登録番号: 657408-07-6)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム (1.92 g, 2.10 mmol, CAS 登録番号: 52522-40-4)を室温にて順に加えた。50°Cにて3時間攪拌した後、この混合物をろ過し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、メチル (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(3-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)プロパノエート (20.0 g)を得た。

[0226] 得られた化合物 (23.0 g)に、イソプロピルアルコール(300 mL)、水 (100 mL)、THF (50 mL)、塩化カルシウム (67.9 g, 612 mmol, CAS 登録番号: 10043-52-4)および水酸化リチウム一水和物 (6.42 g, 153 mmol, CAS 登録番号: 1310-66-3)を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。この混合物をろ過し、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテル=1/1)により精製し、(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(3-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)プロパン酸 (19.5 g)を得た。得られた化合物 (1.20 g)に、アセトニトリル (10 mL)およびトリエチルアミン (1.01 g, 10.0 mmol)を室温にて順に加えた。60°Cにて1時間攪拌した後、減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(S)-2-アミノ-3-(3-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)カルバモイル)フェニル)プロパン酸を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (6.0 mL)、水 (4.0 mL)、炭酸ナトリウム

(0.636 g, 6.00 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.524 g, 2.4 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5)を室温にて順に加えた。

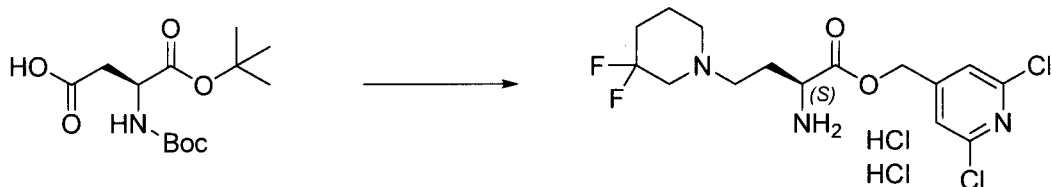
[0227] 混合物を室温にて攪拌した後、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)フェニル)プロパン酸を得た。得られた化合物に、DMF (4.0 mL)、4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (0.458 g, 1.90 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸イソプロピルにより抽出し、有機層を水および飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘプタン=0/100→80/20)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)カルバモイル)フェニル)プロパノエートを得た。得られた化合物に、ジクロロメタン (25 mL)および4 M-塩酸/MTHP (25 mL)を順に加えた。混合物を室温にて攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-((3-アミノプロピル)カルバモイル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩 (0.262 g, 0.525 mmol)を無色固体として得た。

[0228]

実施例 1-32 : (2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタノエート二塩酸塩 (化合物番号 81)

[0229]

[化56]



[0230] フラスコに、(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (40.0 g, 138 mmol, CAS 登録番号: 34582-32-6)、DMF (800 mL)、3,3-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (24.0 g, 152 mmol, CAS 登録番号: 496807-97-7)、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 (29.2 g, 152 mmol, CAS 登録番号: 25952-53-8)、エチル 2-シアノ-

2-(ヒドロキシイミノ)アセテート (21.6 g, 152 mmol, CAS 登録番号: 3849-21-6) および DIPEA (26.8 g, 207 mmol) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン=1/20)により精製し、tert-ブチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノアート (44.0 g) を得た。THF に溶解させた 1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン (120 g, 897 mmol, CAS 登録番号: 3277-26-7) およびドデカカルボニルニルテニウム (3.58 g, 5.61 mmol, CAS 登録番号: 15243-33-1) に、THF (800 mL) に溶解させた tert-ブチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノアート (44.0 g) を加えた。大気雰囲気下 4 0 °C にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、tert-ブチル (S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタノエートを得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (300 mL) および 4 M 塩酸水溶液 (300 mL) を室温にて順に加えた。1 0 0 °C にて終夜攪拌した後、この混合物を減圧下にて濃縮し、(S)-2-アミノ-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタン酸二塩酸塩を得た。得られた化合物に、1,4-ジオキサン (300 mL)、水 (300 mL)、炭酸ナトリウム (57.5 g, 542 mmol, CAS 登録番号: 497-19-8) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (35.5 g, 163 mmol, CAS 登録番号: 24424-99-5) を氷冷下にて順に加えた。混合物を室温にて終夜攪拌した後、リン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチした。

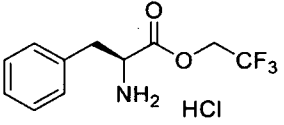
[0231] 混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮し、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタン酸 (14.0 g) を得た。得られた化合物に、DMF (150 mL)、DIPEA (6.74 g, 52.1 mmol) および 4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (9.94 g, 41.3 mmol, CAS 登録番号: 175204-45-2) を順に加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液を加えて反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水により順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、ろ過し、減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=5/95→100/0)により精製し、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-((tert-ブトキ

シカルボニル)アミノ)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタノエート (7.30 g)を得た。得られた化合物 (3.22 g)に、ジクロロメタン (20 mL)および4 M-塩酸/MTHP (20 mL)を順に加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した後、減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより懸濁洗浄し、真空中にて乾燥させて、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタノエート二塩酸塩 (2.68 g, 5.89 mmol)を無色固体として得た。

[0232] 表中の対応する出発アミノ酸、エステル化試薬、脱保護条件を用いて、実施例1-1の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

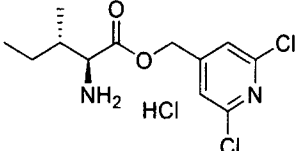
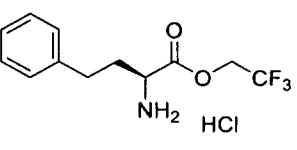
[0233]

[表 1 - 1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護条件 (CAS 登録番号)
1-1-1	 <p>2,2,2-トリフルオロエチル-L-フェニルアラニネート塩酸塩</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.10 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, 14.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 14.0 Hz), 4.46 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 7.5 Hz), 4.82-4.85 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 8.72 (brs, 3H)</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 248.05</p> <p>tR 4.564 min (A)</p> <p>(<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (13734-34-4)</p> <p>2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)</p> <p>4N-HCl/MTHP</p>

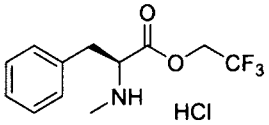
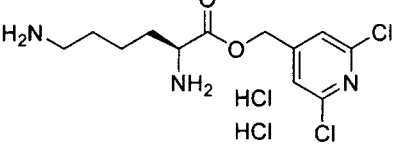
[0234]

[表 1 - 2]

1-1-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>L</i> -イソロイシネート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.88-0.95 (m, 6H), 1.26-1.32 (m, 1H), 1.44-1.52 (1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 5.28-5.29 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 8.61 (brs, 3H)
	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 291.00
	tR 3.248 min (B)
	(tert-ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -イソロイシン (13139-16-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME
1-1-3	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-フェニルブタノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.11 (q, 2 H <i>J</i> = 7.5 Hz) 2.57 - 2.65 (m, 1 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 4.22 (br t, 1 H, <i>J</i> = 6.0 Hz) 4.88 - 5.02 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 3 H) 7.32 (t, 2 H, <i>J</i> = 7.0 Hz) 8.69 (br s, 3 H)
	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 262.06
	tR 3.132 min (B)
	(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-2-アミノ-4-フェニルブタン酸 (100564-78-1)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

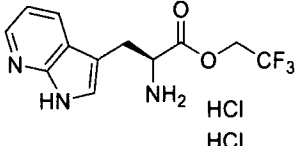
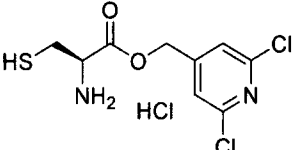
[0235]

[表 1 - 3]

1-1-4	
	2,2,2-トリフルオロエチル メチル-L-フェニルアラニネート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.62 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 14.0 Hz), 3.37-3.39 (m, 1H), 4.51-4.52 (m, 1H), 4.79-4.83 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 9.60-9.88 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 262.05
	tR 2.904 min (B)
	(tert-ブトキシカルボニル)-メチル-L-フェニルアラニン (37553-65-4)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP
1-1-5	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-リシネート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.34 - 1.63 (m, 4 H) 1.72 - 1.89 (m, 2 H) 2.76 (br t, 2 H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 4.13 - 4.18 (m, 1 H) 5.22 - 5.42 (m, 2 H) 7.68 (s, 2 H) 7.73 - 8.81 (m, 6 H)
	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 305.98
	tR 4.444 min (A)
	ジ-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (2483-46-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

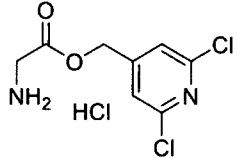
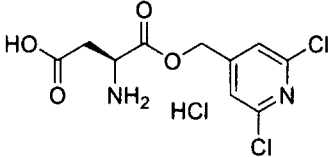
[0236]

[表 1 - 4]

1-1-6	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩	
¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.33-3.42 (m, 2H), 4.51-4.52 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.0, 7.5 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.34-8.37 (m, 2H), 8.76 (brs, 3H), 12.2 (brs, 1H)	
LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 288.07	
tR 5.548 min (A)	
(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロピオン酸 (146610-21-1)	
2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンサルホナート (6226-25-1)	
4N-HCl/MTHP	
1-1-7	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-システイネート塩酸塩	
¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.05-3.19 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 1 H) 4.54 - 4.60 (m, 1 H) 5.30 - 5.40 (m, 2 H) 7.70 (s, 2 H) 8.81 (br s, 3 H)	
LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺ : 280.90	
tR 4.428 min (A)	
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-S-トリチル-L-システイン (21947-98-8)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)	

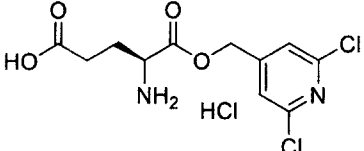
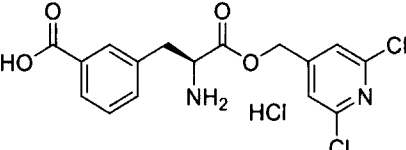
[0237]

[表 1 - 5]

1-1-8	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル グリシネート塩酸塩</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.99 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 8.42 (brs, 3H)</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 235.05</p> <p>tR 2.012 min (B)</p> <p>(<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)-グリシン (4530-20-5)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4N-HCl/CPME</p>
1-1-9	 <p>(S)-3-アミノ-4-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 292.92</p> <p>tR 3.552 min (A)</p> <p>(<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)-L-アズパラギン酸 4-<i>tert</i>-ブチルエステル (1676-90-0)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)</p>

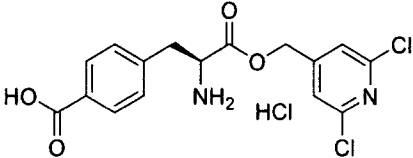
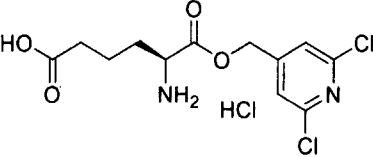
[0238]

[表 1 - 6]

1-1-10	
	(S)-3-アミノ-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタン酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.98
	tR 3.588 min (A)
	(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン酸 5-tert-ブチルエステル (13726-84-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)
1-1-11	
	(S)-3-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)安息香酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.97
	tR 3.104 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)プロピオン酸 (2245801-13-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

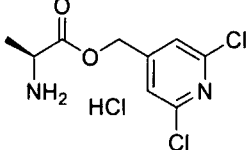
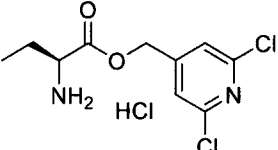
[0239]

[表 1 - 7]

1-1-12	
	(S)-4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)安息香酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.98
	tR 2.876 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)フェニル)プロピオン酸 (214750-69-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP
1-1-13	
	(S)-5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキサノ酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.96
	tR 4.072 min (A)
	(S)-6-(<i>tert</i> -ブトキシ)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-6-オキソヘキサノ酸 (1242267-49-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

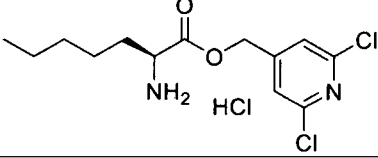
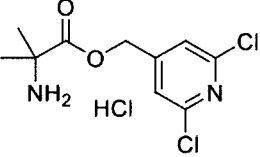
[0240]

[表 1 - 8]

1-1-14	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-アラネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 248.90	
tR 2.393 min (B)	
(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン (15761-38-3)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/CPME	
1-1-15	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノブタノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 263.00	
tR 2.720 min (B)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (34306-42-8)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/CPME	

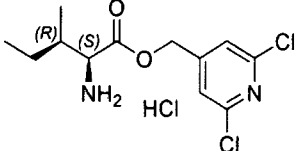
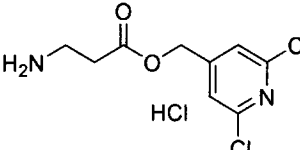
[0241]

[表 1 - 9]

1-1-16	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノヘプタノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 304.98	
tR 3.612 min (B)	
(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ヘプタン酸 (71066-01-8)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/CPME	
1-1-17	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.99	
tR 4.232 min (A)	
2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロピオン酸 (30992-29-1)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	

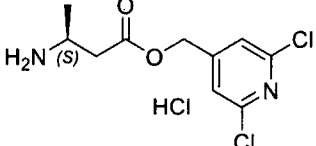
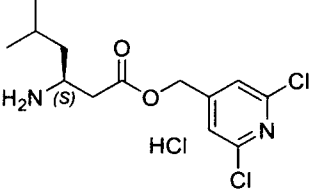
[0242]

[表 1 - 1 0]

1-1-18	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-アロイソロイシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.03
	tR 3.216 min (B)
	(tert-ブトキシカルボニル)-L-アロイソロイシン (35264-07-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP
1-1-19	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 3-アミノプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 248.98
	tR 3.548 min (A)
	3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピオン酸 (3303-84-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

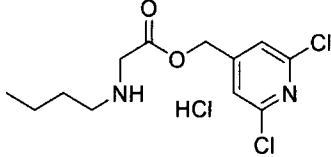
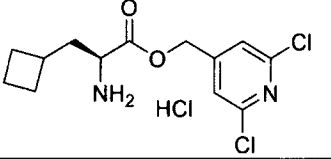
[0243]

[表 1 - 1 1]

1-1-20	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アミノブタノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 262.99	
tR 2.628 min (B)	
(S)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (158851-30-0)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	
1-1-21	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アミノ-5-メチルヘキサノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 305.04	
tR 3.416 min (B)	
(S)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルヘキサノ酸 (132549-43-0)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	

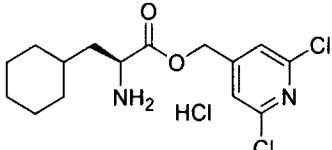
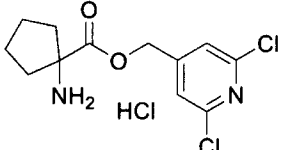
[0244]

[表 1 - 1 2]

1-1-22	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル ブチルグリシネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.99	
tR 3.044 min (B)	
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-ブチルグリシン (439287-56-6)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	
1-1-23	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-シクロブチルプロパノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 302.99	
tR 3.452 min (B)	
(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロブチルプロピオン酸 (478183-60-7)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	

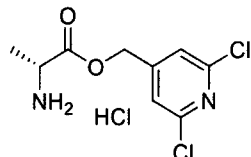
[0245]

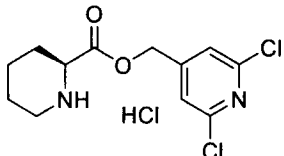
[表 1 - 1 3]

1-1-24	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 331.03	
tR 3.876 min (B)	
(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (37736-82-6)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	
1-1-25	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 1-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.99	
tR 2.992 min (B)	
1-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (35264-09-6)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/CPME	

[0246]

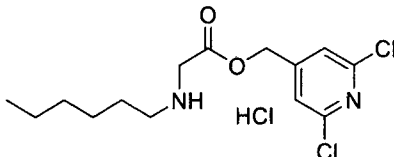
[表 1 - 1 4]

1-1-26	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>D</i> -アラニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 249.00
	tR 2.464 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>D</i> -アラニン (7764-95-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

1-1-27	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (<i>S</i>)-ピペリジン-2-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.99
	tR 2.800 min (B)
	(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸 (26250-84-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

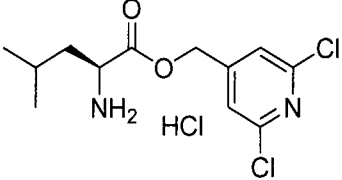
[0247]

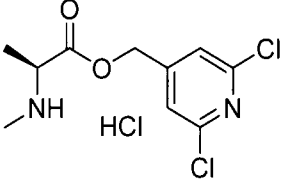
[表 1 - 1 5]

1-1-28	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル ヘキシルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.06
	tR 3.660 min (B)
	<i>N</i> -(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>N</i> -ヘキシルグリシン (110106-56-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0248]

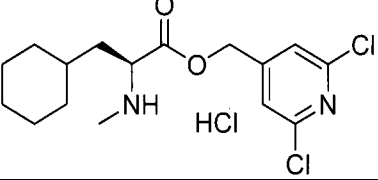
[表 1 - 1 6]

1-1-29	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>L</i> -ロイシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.02
	tR 3.304 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -ロイシン (13139-15-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

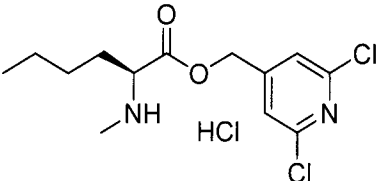
1-1-30	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル- <i>L</i> -アラニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.99
	tR 2.572 min (B)
	<i>N</i> -(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>N</i> -メチル- <i>L</i> -アラニン (16948-16-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0249]

[表 1 - 1 7]

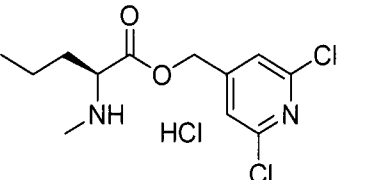
1-1-31	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロヘキシル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 344.97
	tR 4.052 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (97269-22-2)

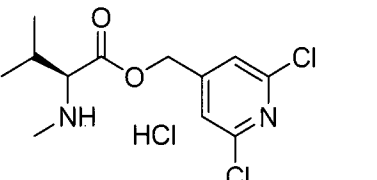
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-32	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)ヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.02
	tR 3.432 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサノ酸 (117903-25-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

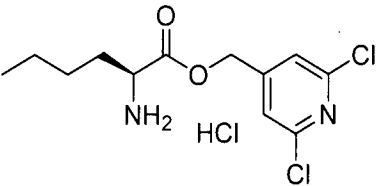
[0250]

[表 1 - 1 8]

1-1-33	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)ペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.97
	tR 3.272 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ペンタン酸 (136092-78-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

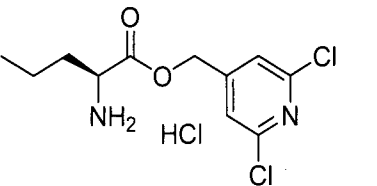
1-1-34	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル-L-バリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.04
	tR 3.028 min (B)

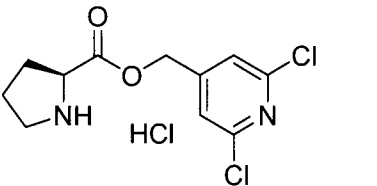
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-バリン (45170-31-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

1-1-35	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.01
	tR 3.336 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノ酸 (6404-28-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0251]

[表 1 - 1 9]

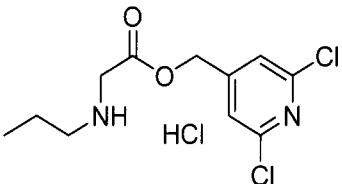
1-1-36	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 276.98
	tR 3.184 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (53308-95-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

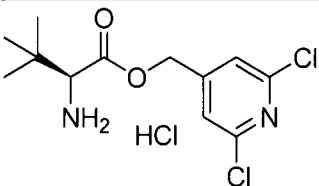
1-1-37	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-プロリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.97
	tR 2.604 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-L-プロリン (15761-39-4)

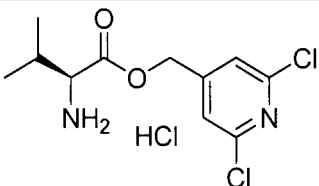
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0252]

[表 1 - 2 0]

1-1-38	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル プロピルグリシネート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 277.01
	tR 2.716 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-プロピルグリシン (165607-76-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

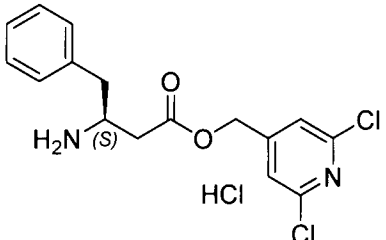
1-1-39	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.03
	tR 3.180 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタン酸 (62965-35-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

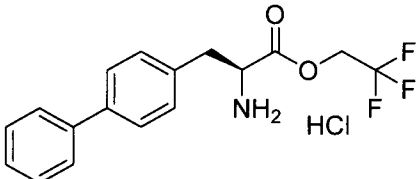
1-1-40	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-バリネート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 276.99
	tR 2.964 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-L-バリン (13734-41-3)

	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

[0253]

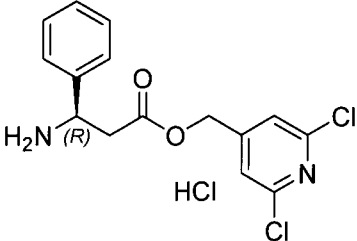
[表 1 - 2 1]

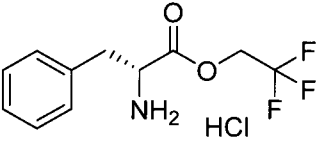
1-1-41	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アミノ-4-フェニルブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 338.92
	tR 3.576 min (B)
	(S)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニルブタン酸 (51871-62-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-42	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-2-アミノプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.02
	tR 3.936 min (B)
	(S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (147923-08-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0254]

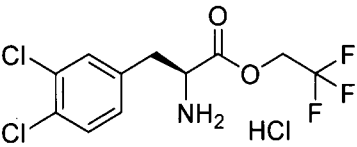
[表 1 - 2 2]

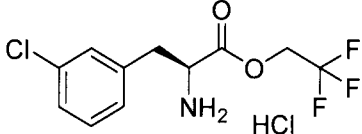
1-1-43	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-3-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 326.92
	tR 3.412 min (B)
	(R)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸 (161024-80-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-44	
	2,2,2-トリフルオロエチル <i>D</i> -フェニルアラニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 248.07
	tR 2.820 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>D</i> -フェニルアラニン (18942-49-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0255]

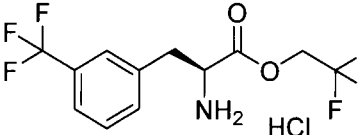
[表1-23]

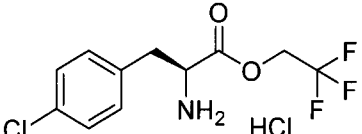
1-1-45	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 315.89
	tR 3.660 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン酸 (80741-39-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

1-1-46	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-クロロフェニル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 281.94
	tR 3.344 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-クロロフェニル)プロパン酸 (114873-03-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0256]

[表 1 - 2 4]

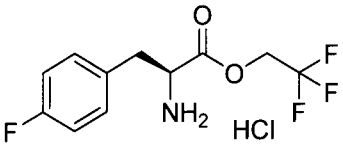
1-1-47	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 315.97
	tR 3.596 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (142995-31-1)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

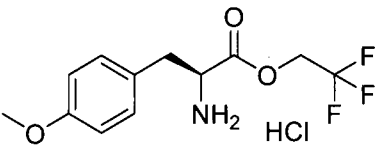
1-1-48	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 282.00
	tR 5.428 min (A)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (68090-88-0)

	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0257]

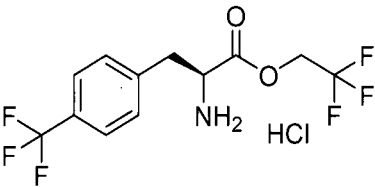
[表 1 - 2 5]

1-1-49	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 266.05
	tR 2.876 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸 (41153-30-4)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

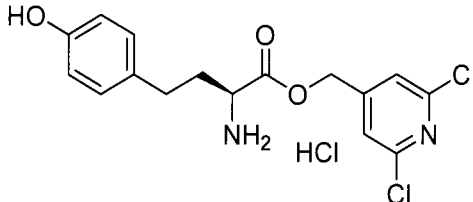
1-1-50	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 278.09
	tR 4.744 min (A)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸 (53267-93-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0258]

[表 1 - 2 6]

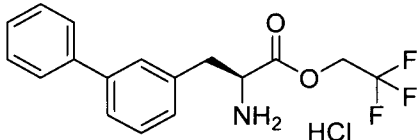
1-1-51	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) プロパノエート塩酸塩

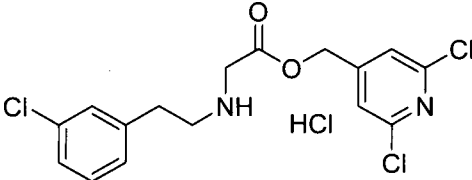
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 315.94
	tR 3.616 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (114873-07-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

1-1-52	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 356.92
	tR 3.108 min (B)
	(R)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸 (198473-94-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0259]

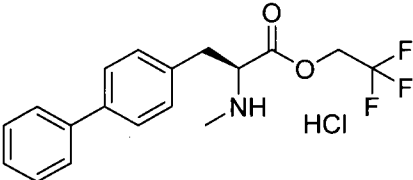
[表 1 - 2 7]

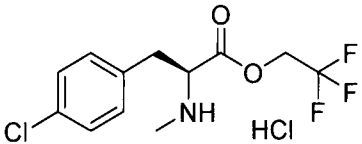
1-1-53	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-アミノプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 324.00
	tR 3.920 min (B)
	(S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (608528-91-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

1-1-54	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (3-クロロフェネチル)グリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 372.89
	tR 3.876 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-(3-クロロフェネチル)グリシン (M03771, 渡辺化学工業株式会社)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0260]

[表 1 - 2 8]

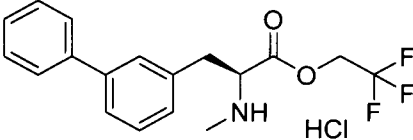
1-1-55	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 337.99
	tR 4.012 min (B)
	(S)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロパン酸 (2050910-29-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

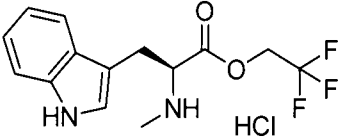
1-1-56	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 296.06
	tR 3.308 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (179033-68-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)

	4N-HCl/MTHP
--	-------------

[0261]

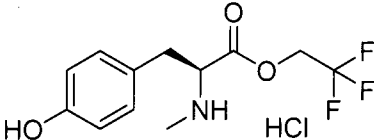
[表 1 - 2 9]

1-1-57	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 338.09
	tR 3.872 min (B)
	(S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロパン酸 (M03659, 渡辺化学工業株式会社)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

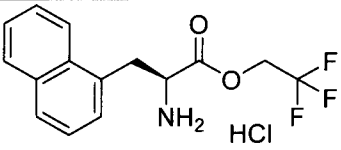
1-1-58	
	2,2,2-トリフルオロエチル メチル-L-トリプトファネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 301.03
	tR 3.080 min (B)
	Na,1-ビス(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-Na-メチル-L-トリプトファン (K22864, Mimotopes)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0262]

[表 1 - 3 0]

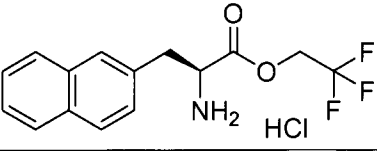
1-1-59	
	2,2,2-トリフルオロエチル メチル-L-タイロシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.07
	tR 5.984 min (A)

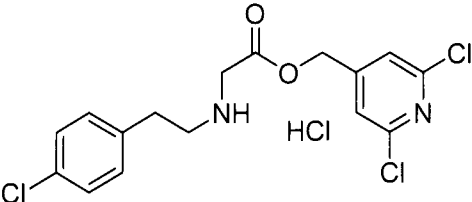
	ジシクロヘキシルアミン N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-タイロシネート (95105-25-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

1-1-60	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(ナフタレン-1-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 298.03
	tR 3.468 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ナフタレン-1-イル)プロパン酸 (55447-00-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0263]

[表 1 - 3 1]

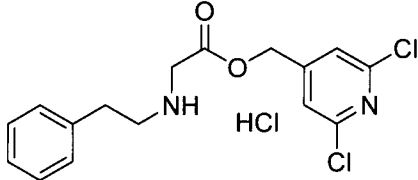
1-1-61	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(ナフタレン-2-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 298.03
	tR 3.512 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパン酸 (58438-04-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

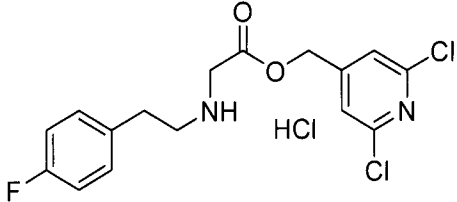
1-1-62	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (4-クロロフェネチル)グリシネート塩酸塩

LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 374.98
tR 3.776 min (B)
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-(4-クロロフェネチル)グリシン (M03784, 渡辺化学工業株式会社)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4N-HCl/CPME

[0264]

[表 1 - 3 2]

1-1-63	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル フェネチルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 338.99
	tR 3.448 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-フェネチルグリシン (172834-25-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

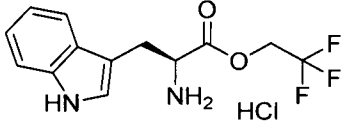
1-1-64	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (4-フルオロフェネチル)グリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 357.00
	tR 3.524 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-(4-フルオロフェネチル)グリシン (M03782, 渡辺化学工業株式会社)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

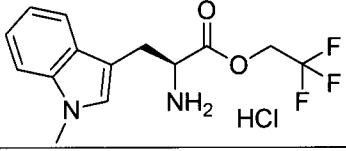
1-1-65	
--------	---

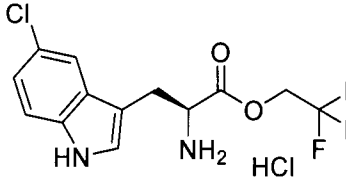
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 260.03
	tR 4.344 min (A)
	(S)-2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (78879-20-6)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0265]

[表 1 - 3 3]

1-1-66	
	2,2,2-トリフルオロエチル <i>L</i> -トリプトファネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 287.04
	tR 3.032 min (B)
	(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>L</i> -トリプトファン (13139-14-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

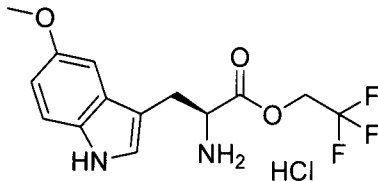
1-1-67	
	2,2,2-トリフルオロエチル 1-メチル- <i>L</i> -トリプトファネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 300.99
	tR 3.348 min (B)
	Na-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-1-メチル- <i>L</i> -トリプトファン (109927-44-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

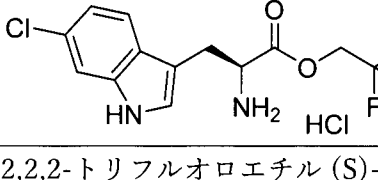
1-1-68	
--------	---

	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-クロロ-1H-インド-3-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.94
	tR 3.544 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-クロロ-1H-インド-3-イル)プロパン酸 (114873-08-4)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0266]

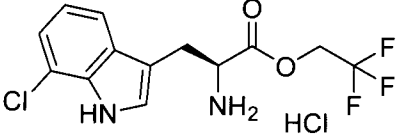
[表 1-34]

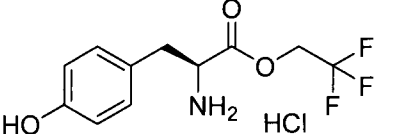
1-1-69	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-メトキシ-1H-インド-3-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 317.29
	tR 3.136 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-メトキシ-1H-インド-3-イル)プロパン酸 (114903-30-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

1-1-70	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(6-クロロ-1H-インド-3-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.94
	tR 3.548 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-クロロ-1H-インド-3-イル)プロパン酸 (1234875-52-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0267]

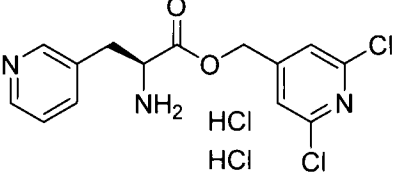
[表 1 - 3 5]

1-1-71	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(7-クロロ-1H-インド-3-イル) プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 320.97
	tR 3.516 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(7-クロロ-1H-インド-3-イル)プロパン酸 (2306826-87-7)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

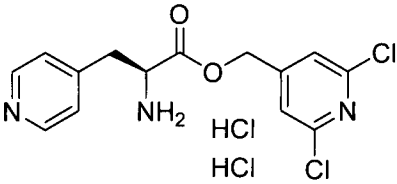
1-1-72	
	2,2,2-トリフルオロエチル <i>L</i> -タイロシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 264.04
	tR 2.332 min (B)
	(S)-3-(4-(<i>tert</i> -ブトキシ)フェニル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (47375-34-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4N-HCl/MTHP

[0268]

[表 1 - 3 6]

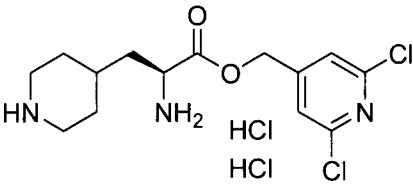
1-1-73	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル) プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 325.97
	tR 3.280 min (A)

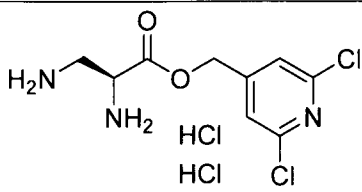
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イル)プロパン酸 (117142-26-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-74	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 325.96
	tR 2.760 min (A)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸 (37535-57-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

[0269]

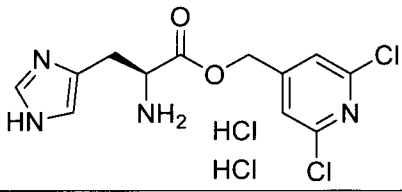
[表 1 - 3 7]

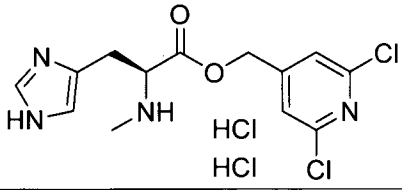
1-1-75	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 332.01
	tR 1.952 min (A)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(1-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸 (483369-18-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-76	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2,3-ジアミノプロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 263.94
	tR 2.636 min (B)
	(S)-2,3-ビス((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (88971-40-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

[0270]

[表1-38]

1-1-77	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-ヒスチジネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 314.98
	tR 1.812 min (A)
	Na,Nt-ビス(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-L-ヒスチジン (20866-46-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

1-1-78	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-ヒスチジネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 329.02
	tR 2.136 min (A)
	Na-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-Na-メチル-Nt-トリチル-L-ヒスチジン (1217610-35-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)

1-1-79	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>L</i> -アルギニネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 334.02
	tR 2.624 min (A)
	N2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-Nw-((2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)- <i>L</i> -アルギニン (200124-22-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)

[0271]

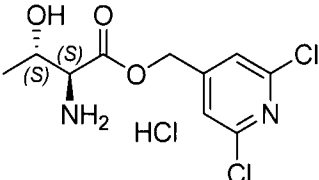
[表 1 - 3 9]

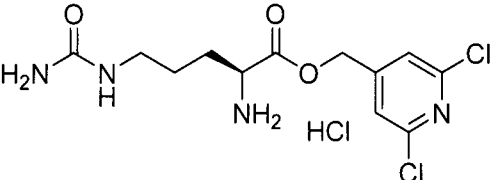
1-1-80	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>D</i> -システイネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 280.95
	tR 2.812 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-S-トリチル- <i>D</i> -システイン (87494-13-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)

1-1-81	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル- <i>L</i> -システイネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 294.98
	tR 4.292 min (A)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-メチル-S-トリチル- <i>L</i> -システイン (91292-54-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)

[0272]

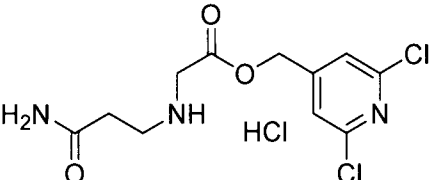
[表 1 - 4 0]

1-1-82	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>L</i> -アロスレオニネート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.93
	tR 2.432 min (B)
	<i>N</i> -(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)- <i>O</i> -(<i>tert</i> -ブチル)- <i>L</i> -アロスレオニネート ジシクロヘキシルアミン塩 (M01520, 渡辺化学工業株式会社)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

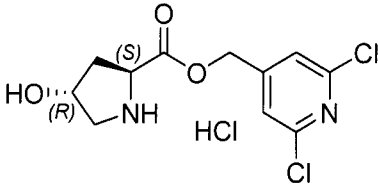
1-1-83	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-ウレイドペンタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 335.04
	tR 3.576 min (A)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタン酸 (45234-13-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

[0273]

[表 1 - 4 1]

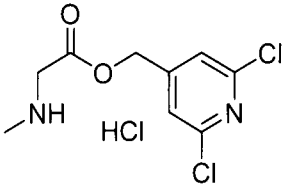
1-1-84	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (3-アミノ-3-オキソプロピル)グリシネート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.02
	tR 3.184 min (A)

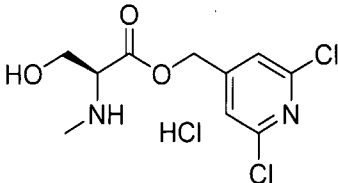
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-(3-オキソ-3-(トリチルアミノ)プロピル)グリシン (M03777, 渡辺化学工業株式会社)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及びトリイソプロピルシラン (6485-79-6)

1-1-85	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.93
	tR 2.284 min (B)
	(2S,4R)-4-(<i>tert</i> -ブトキシ)-1-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (148983-07-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

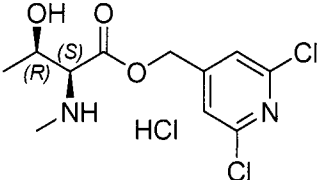
[0274]

[表 1 - 4 2]

1-1-86	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 249.06
	tR 2.220 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (13734-36-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/CPME

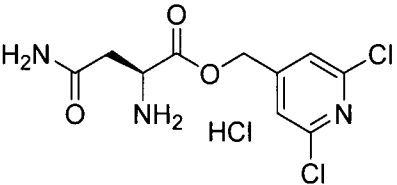
1-1-87	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチル-L-セリネート塩酸塩

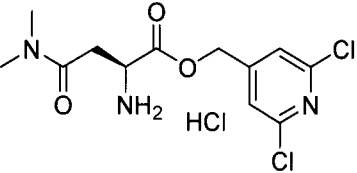
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.99
tR 2.180 min (B)
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-O-(<i>tert</i> -ブチル)- <i>L</i> -セリン (13734-38-8)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4N-HCl/MTHP

1-1-88	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル- <i>L</i> -スレオニネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 293.02	
tR 2.552 min (B)	
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-O-(<i>tert</i> -ブチル)- <i>N</i> -メチル- <i>L</i> -スレオニン (2568486-04-2)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4N-HCl/MTHP	

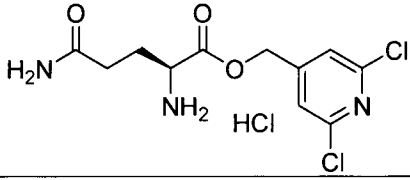
[0275]

[表 1 - 4 3]

1-1-89	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>L</i> -アスパラギネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.92	
tR 3.244 min (A)	
N2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N4-トリチル- <i>L</i> -アスパラギン (132388-68-2)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)	

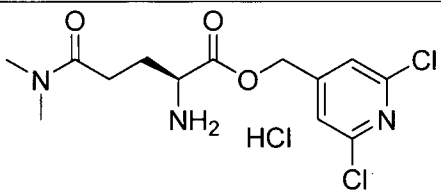
1-1-90	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N4,N4-ジメチル- <i>L</i> -アスパラギネート塩酸塩	

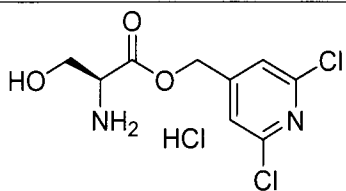
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.00
	tR 4.232 min (A)
	N2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N4,N4-ジメチル-L-アスパラギン (70232-19-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-91	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-グルタミンート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.02
	tR 3.176 min (B)
	N2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N5-トリチル-L-グルタミン (132388-69-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)

[0276]

[表 1 - 4 4]

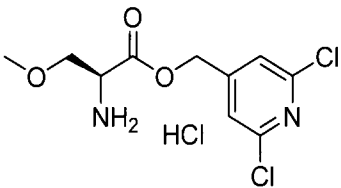
1-1-92	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N5,N5-ジメチル-L-グルタミンート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.03
	tR 4.428 min (A)
	N2-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-N5,N5-ジメチル-L-グルタミン (72449-42-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

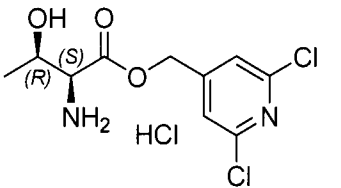
1-1-93	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 264.95

tR 2.936 min (B)
N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-O-(<i>tert</i> -ブチル)- <i>L</i> -セリン (13734-38-8)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
2,2,2-トリフルオロ酢酸 (CAS RN: 76-05-1)

[0277]

[表 1 - 4 5]

1-1-94	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-メチル- <i>L</i> -セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.98
	tR 4.092 min (A)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-O-メチル- <i>L</i> -セリン (51293-47-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

1-1-95	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル- <i>L</i> -スレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.98
	tR 3.096 min (B)
	N-(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)-O-(<i>tert</i> -ブチル)- <i>L</i> -スレオニン (13734-40-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1)

[0278]

[表 1 - 4 6]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)

脱保護試薬

1-1-96	
	(S)-2-(3-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)フェニル)酢酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 382.98
	tR 3.144 min (B)
	(S)-3-(3-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (K26210, Wuxi Asiapeptide Biotechnology Co. Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP および 2,2,2-トリフルオロ酢酸

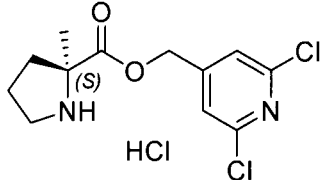
1-1-97	
	(S)-2-(4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)フェノキシ)酢酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 398.97
	tR 3.036 min (B)
	(S)-3-(4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2131098-10-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

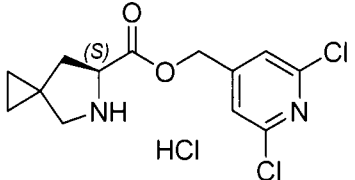
[0279]

[表 1 - 4 7]

1-1-98	
	(S)-2-(3-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロ

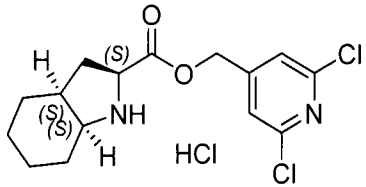
	ロピル)-1H-インドール-1-イル)酢酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 422.02
	tR 3.536 min (B)
	1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-N ^a -(tert-ブトキシカルボニル)-L-トリプトファン (1629658-35-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP および 2,2,2-トリフルオロ酢酸

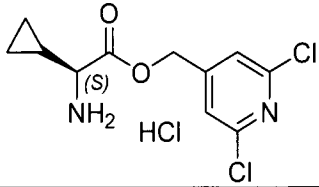
1-1-99	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-メチルピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 289.00
	tR 4.448 min (A)
	(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (103336-06-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-100	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 301.03
	tR 4.848 min (A)
	(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸 (1129634-44-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0280]

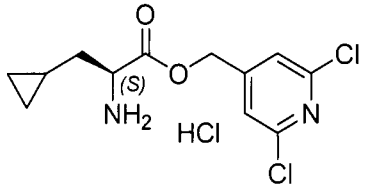
[表 1-48]

1-1-101	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,3aS,7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシレート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 329.03	
tR 3.388 min (B)	
(2S,3aS,7aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (109523-13-9)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

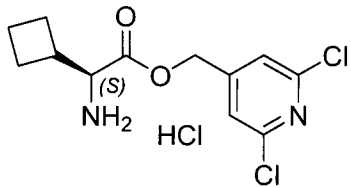
1-1-102	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-2-シクロプロピルアセテート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.95	
tR 4.160 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロプロピル酢酸 (155976-13-9)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4 M-HCl/MTHP	

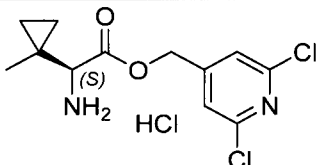
[0281]

[表1-49]

1-1-103	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-シクロプロピルプロパノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 289.02	
tR 3.056 min (B)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロプロピルプロパン酸	

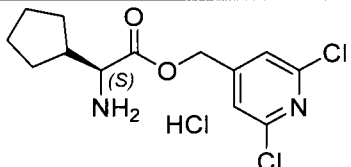
	(89483-06-7)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-104	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-2-シクロブチルアセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.97
	tR 4.784 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロブチル酢酸 (155905-77-4)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

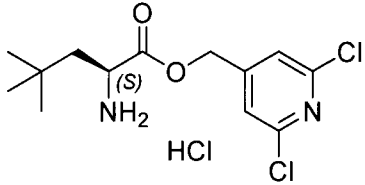
1-1-105	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-2-(1-メチルシクロプロピル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 4.920 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(1-メチルシクロプロピル)酢酸 (928758-14-9)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

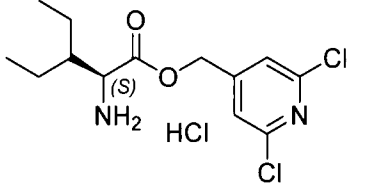
[0282]

[表 1 - 5 0]

1-1-106	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-2-シクロペンチルアセ

	テート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.01
	tR 3.560 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロペンチル酢酸 (109183-72-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-107	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4,4-ジメチルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.02
	tR 3.532 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸 (79777-82-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-108	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-エチルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.02
	tR 3.524 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンタン酸 (35264-04-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0283]

[表 1 - 5 1]

1-1-109	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-メチルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.00
	tR 5.624 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルヘキサノ酸 (208522-10-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

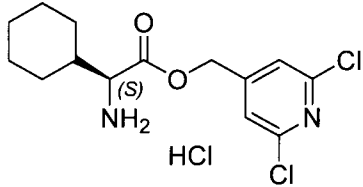
1-1-110	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 316.89
	tR 3.084 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロブタン酸 (181128-25-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

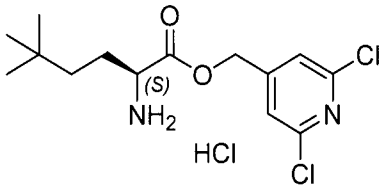
[0284]

[表 1 - 5 2]

1-1-111	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-シクロペンチルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 317.06
	tR 3.668 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シクロペンチルプロパン酸

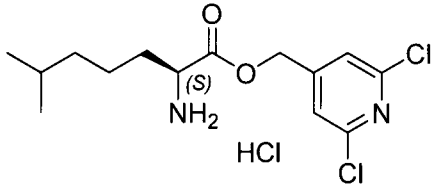
	(143415-31-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-112	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-2-シクロヘキシルアセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 317.01
	tR 3.748 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロヘキシル酢酸 (109183-71-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

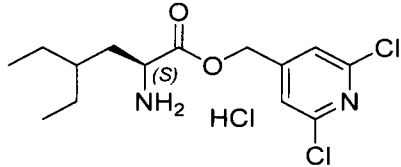
1-1-113	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-5,5-ジメチルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.07
	tR 3.772 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,5-ジメチルヘキサノ酸 (752237-71-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0285]

[表1-53]

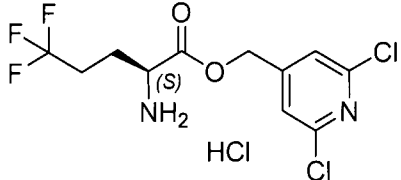
1-1-114	
---------	---

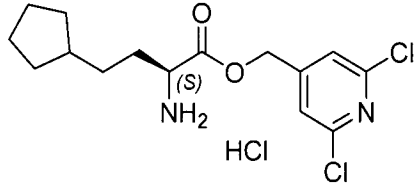
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-6-メチルヘプタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 318.98
	tR 3.964 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-メチルヘプタン酸 (329270-49-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-115	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-エチルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.03
	tR 3.824 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-エチルヘキサノ酸 (1372404-73-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0286]

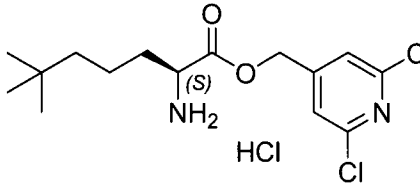
[表 1 - 5 4]

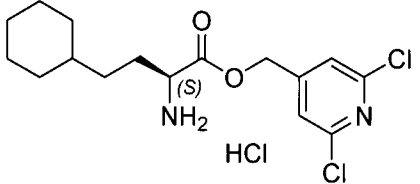
1-1-116	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5,5,5-トリフルオロペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 330.93
	tR 3.372 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5,5,5-トリフルオロペンタン酸 (453556-65-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-117	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-シクロペンチルブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 331.03
	tR 4.084 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-シクロペンチルブタン酸 (2349652-68-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0287]

[表 1 - 5 5]

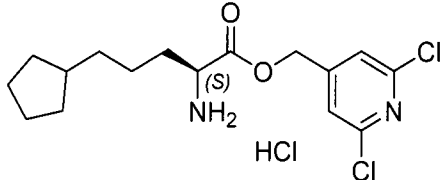
1-1-118	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-6,6-ジメチルヘプタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 333.02
	tR 4.144 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6,6-ジメチルヘプタン酸 (2349881-94-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

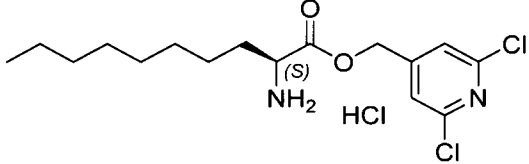
1-1-119	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-シクロヘキシルブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 345.04
	tR 4.076 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-シクロヘキシルブタン酸

(143415-51-4)
4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0288]

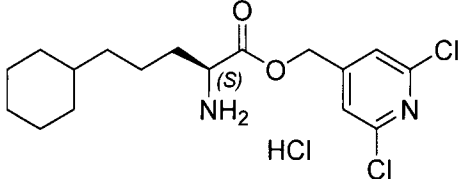
[表 1 - 5 6]

1-1-120	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-シクロペンチルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 345.04
	tR 4.124 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-シクロペンチルペンタン酸 (2350685-02-6)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

1-1-121	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノデカノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.30
	tR 4.524 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)デカン酸 (67862-03-7)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0289]

[表 1 - 5 7]

1-1-122	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-シクロヘキシルペン

	タノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 359.02
	tR 4.324 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-シクロヘキシルペンタン酸 (2349792-96-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-123	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノドデカノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 376.40
	tR 4.772 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ドデカン酸 (146276-04-2)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

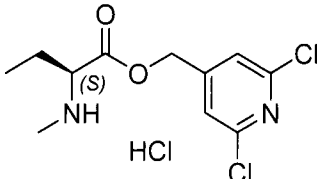
1-1-124	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-イソロイシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.01
	tR 5.444 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-イソロイシン (52498-32-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0290]

[表 1 - 5 8]

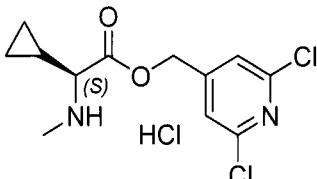
1-1-125	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-ロイシネート塩酸塩

LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.04
tR 5.184 min (A)
N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-ロイシン (53363-89-6)
4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4 M-HCl/MTHP

1-1-126	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)ブタノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 276.98	
tR 4.360 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタン酸 (101759-74-4)	
4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

[0291]

[表 1 - 5 9]

1-1-127	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-シクロプロピル-2-(メチルアミノ)アセテート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.97	
tR 4.308 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-シクロプロピル酢酸 (1202452-81-0)	
4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4 M-HCl/MTHP	

1-1-128	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロプロチル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 316.98
	tR 3.468 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-シクロプロチルプロパン酸 (2102636-45-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0292]

[表 1 - 6 0]

1-1-129	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 316.98
	tR 5.648 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-シクロペンチル酢酸 (2704466-35-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-130	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)ヘプタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 318.98
	tR 3.792 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘプタン酸 (2389078-55-)

9)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0293]

[表 1 - 6 1]

1-1-131	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-5-メチル-2-(メチルアミノ)ヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.01
	tR 6.188 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-メチルヘキサン酸 A-19110, Amatek Chemical Co. Ltd.
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

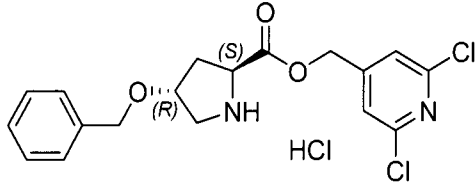
1-1-132	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル エチル-L-アラニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 277.03
	tR 4.080 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-エチル-L-アラニン (91292-56-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

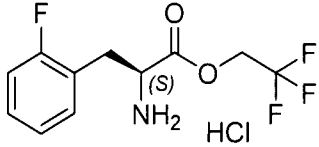
1-1-133	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.05

tR 4.844 min (A)
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチル-3-フェニルプロパン酸 (53940-88-8)
2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
4M-HCl/MTHP

[0294]

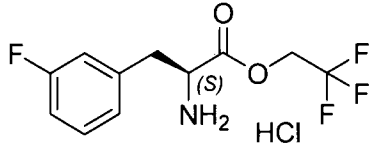
[表 1 - 6 2]

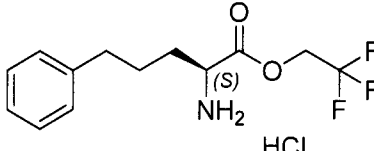
1-1-134	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,4R)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 381.02
	tR 3.732 min (B)
	(2S,4R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (54631-81-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

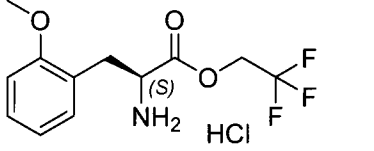
1-1-135	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 265.98
	tR 4.424 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-フルオロフェニル)プロパン酸 (114873-00-6)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0295]

[表 1 - 6 3]

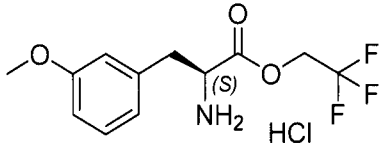
1-1-136	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 265.99
	tR 2.796 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-フルオロフェニル)プロパン酸 (114873-01-7)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

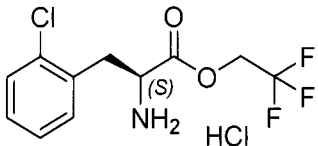
1-1-137	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-5-フェニルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 276.04
	tR 3.388 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フェニルペンタン酸 (98628-27-4)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-138	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.00
	tR 2.956 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン酸 (143415-63-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0296]

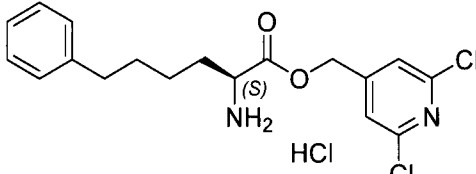
[表 1 - 6 4]

1-1-139	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.00
	tR 4.632 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン (261360-71-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

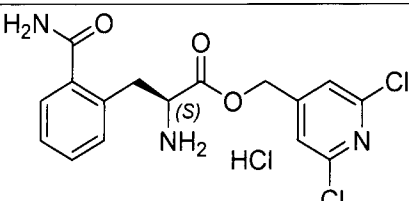
1-1-140	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 281.97
	tR 2.988 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロフェニル)プロパン酸 (114873-02-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0297]

[表 1 - 6 5]

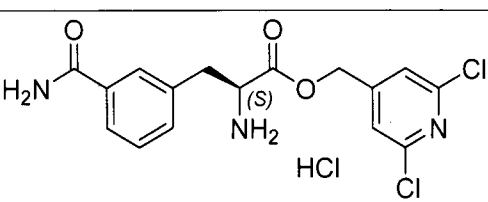
1-1-141	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-6-フェニルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 366.95

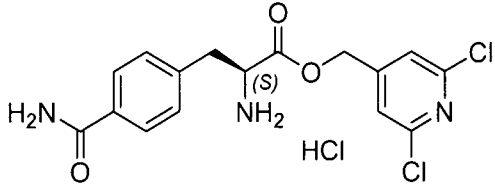
tR 4.024 min (B)
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-フェニルヘキサン酸 (150722-68-2)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (150722-68-2)
4M-HCl/MTHP

1-1-142	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイルフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 367.94
	tR 4.560 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-カルバモイルフェニル)プロパン酸 (959573-27-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0298]

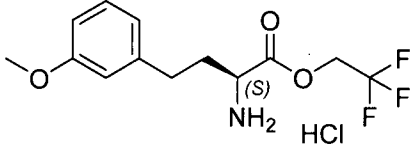
[表1-66]

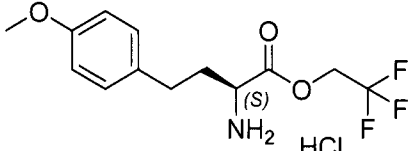
1-1-143	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-カルバモイルフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.00
	tR 4.680 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-カルバモイルフェニル)プロパン酸 (943449-15-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-144	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(4-カルバモイルフェニル)プロパノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.02
	tR 2.632 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-カルバモイルフェニル)プロパン酸 (205126-71-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸および 4M-HCl/CPME

[0299]

[表 1 - 6 7]

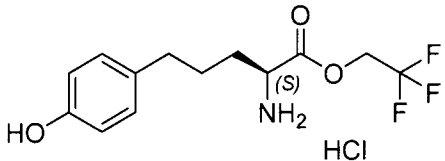
1-1-145	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)ブタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.05
	tR 3.104 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3-メトキシフェニル)ブタン酸 (942065-44-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

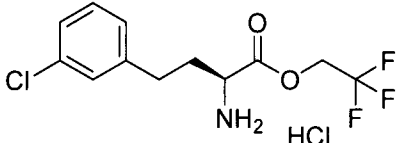
1-1-146	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)ブタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.03
	tR 5.084 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸 (162633-83-2)

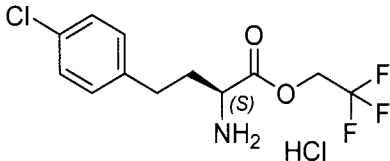
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0300]

[表1-68]

1-1-147	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.03
	tR 4.476 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸 (2349678-11-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

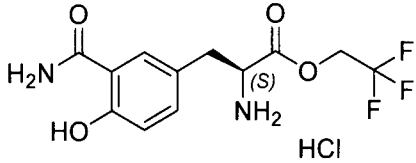
1-1-148	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 296.02
	tR 3.432 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3-クロロフェニル)ブタン酸 (1260589-43-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

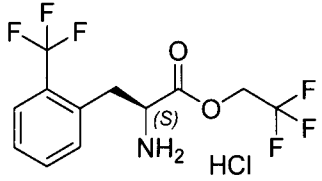
1-1-149	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 296.02

	tR 3.460 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸 (157683-99-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0301]

[表1-69]

1-1-150	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-(3-カルバモイル-4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.08
	tR 3.948 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(3-カルバモイル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 (1073243-35-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-151	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 315.99
	tR 3.240 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (167993-21-7)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0302]

[表1-70]

1-1-152	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 329.99
	tR 3.800 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸 (1260592-66-2)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

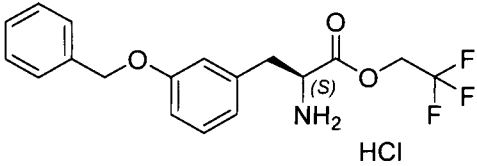
1-1-153	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-フェノキシフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.04
	tR 3.756 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-フェノキシフェニル)プロパン酸 (1213415-33-8)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0303]

[表1-71]

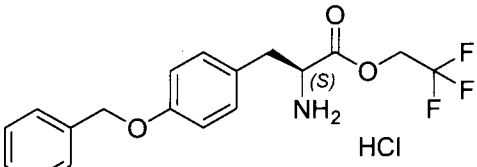
1-1-154	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.02
	tR 3.792 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フェノキシフェニル)プロパ

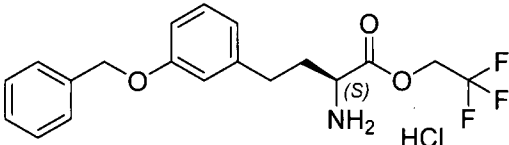
ン酸 (150351-65-8)
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
4M-HCl/CPME

1-1-155	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.07
	tR 3.832 min (B)
	(S)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (162536-46-1)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0304]

[表1-72]

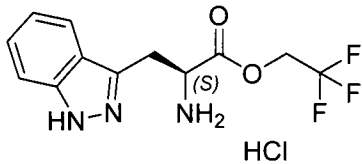
1-1-156	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.09
	tR 3.860 min (B)
	(S)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2130-96-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

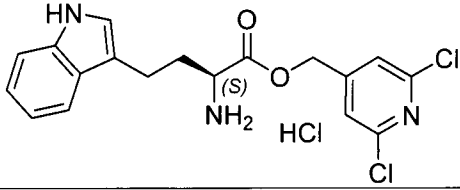
1-1-157	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)プロ

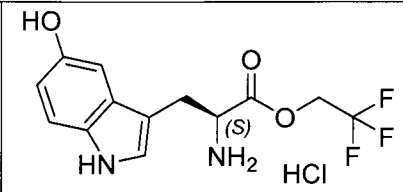
タノエート塩酸塩
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.00
tR 4.076 min (B)
(S)-4-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (2349588-16-3)
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
4M-HCl/MTHP

[0305]

[表 1 - 7 3]

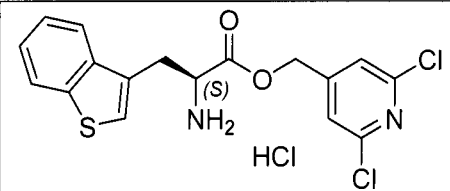
1-1-158	 <p>HCl</p>
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(1H-インダゾール-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.02
	tR 2.624 min (B)
	(S)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インダゾール-3-イル)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (2387561-67-1)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

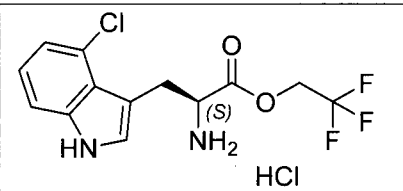
1-1-159	 <p>HCl</p>
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(1H-インドール-3-イル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 378.03
	tR 3.608 min (B)
	(S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸 (2348344-80-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-160	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.01
	tR 3.656 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (119768-45-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0306]

[表 1-74]

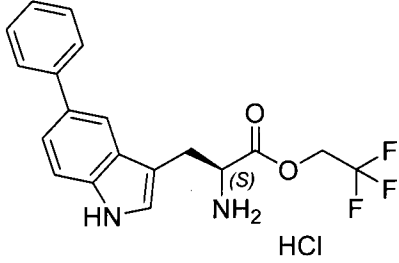
1-1-161	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 380.97
	tR 3.804 min (B)
	(S)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (154902-51-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

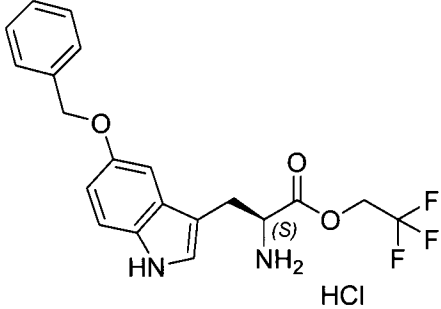
1-1-162	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.98
	tR 3.464 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-クロロ-1H-インドール-3-イ

	ル)プロパン酸 (2413973-50-7)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0307]

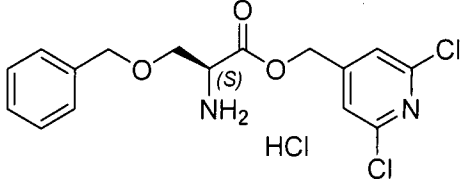
[表 1 - 7 5]

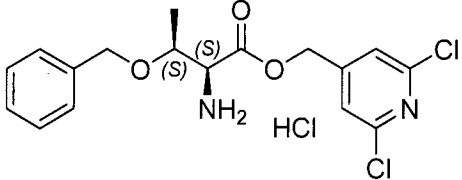
1-1-163	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 363.08
	tR 3.872 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-フェニル-1H-インドール-3-イル)プロパン酸 (1910135-36-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-164	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 393.08
	tR 3.924 min (B)
	(S)-3-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (1462877-41-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0308]

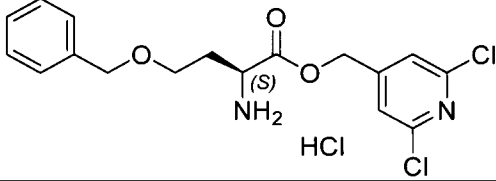
[表1-76]

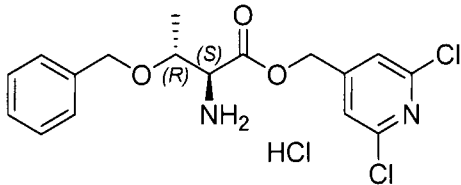
1-1-165	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 355.02
	tR 3.620 min (B)
	O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリン (23680-31-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

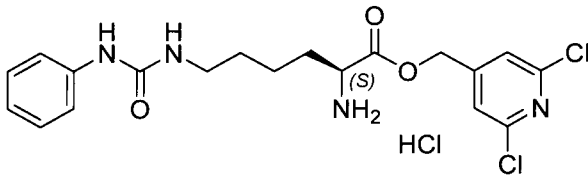
1-1-166	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-L-アロスレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.98
	tR 3.672 min (B)
	O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アロスレオニン (128609-40-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0309]

[表1-77]

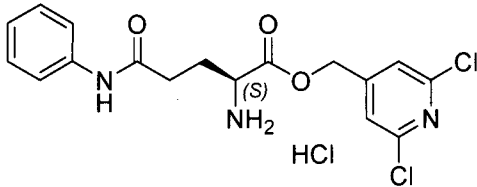
1-1-167	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 368.99
	tR 3.732 min (B)
	O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリン (59408-74-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

	4M-HCl/MTHP
1-1-168	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-L-スレオニネート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 369.00</p> <p>tR 3.724 min (B)</p> <p>O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-スレオニン (15260-10-3)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4M-HCl/MTHP</p>

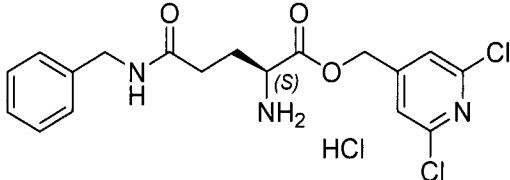
1-1-169	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁶-(フェニルカルバモイル)-L-リシネート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 425.08</p> <p>tR 3.536 min (B)</p> <p>N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁶-(フェニルカルバモイル)-L-リジン (K31151, Mimotopes)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4M-HCl/MTHP</p>
---------	--

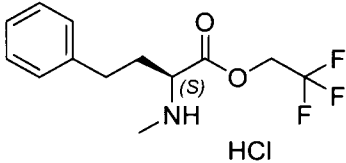
[0310]

[表 1-78]

1-1-170	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N⁵-フェニル-L-グルタミネート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 382.03</p> <p>tR 3.420 min (B)</p> <p>N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁵-フェニル-L-グルタミン (198134-13-3)</p>
---------	---

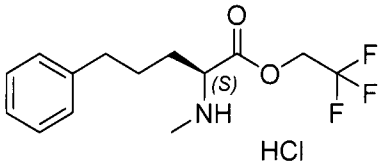
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-171	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -ベンジル-L-グルタミンレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 396.03
	tR 3.432 min (B)
	N ⁵ -ベンジル-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン (150212-95-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

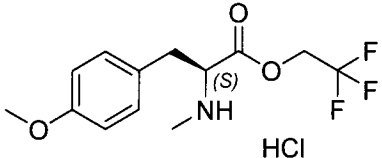
1-1-172	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-(メチルアミノ)-4-フェニルブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 276.01
	tR 3.232 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-フェニルブタン酸 (110755-73-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0311]

[表 1 - 7 9]

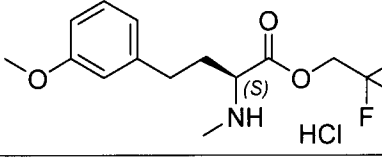
1-1-173	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-(メチルアミノ)-5-フェニルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.03

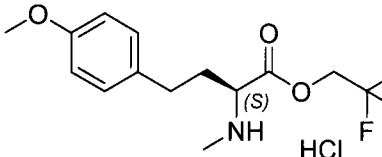
tR 3.488 min (B)
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-フェニルペンタン酸 (1274904-40-3)
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
4M-HCl/MTHP

1-1-174	 <p>HCl</p>
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.02	
tR 3.004 min (B)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸 (73584-84-6)	
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)	
4M-HCl/MTHP	

[0312]

[表 1 - 8 0]

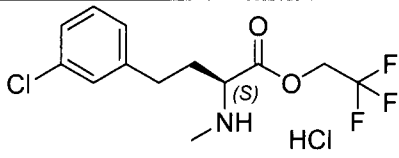
1-1-175	 <p>HCl</p>
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-4-(3-メトキシフェニル)-2-(メチルアミノ)ブタノエート塩塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.05	
tR 5.236 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(3-メトキシフェニル)ブタン酸 (A-19094, Amatek Chemical Co., Ltd.)	
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)	
4M-HCl/MTHP	

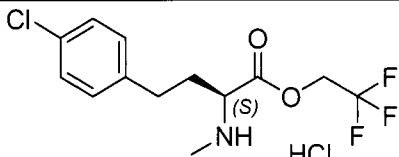
1-1-176	 <p>HCl</p>
---------	--

	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-4-(4-メトキシフェニル)-2-(メチルアミノ)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.12
	tR 3.136 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-メトキシフェニル)ブタン酸 (A-19093, Amatek Chemical Co., Ltd.)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4 M-HCl/MTHP

[0313]

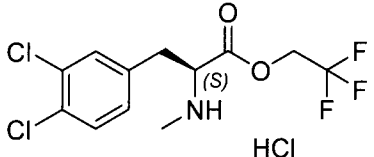
[表 1-81]

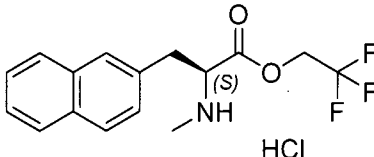
1-1-177	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-4-(3-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 309.99
	tR 3.500 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(3-クロロフェニル)ブタン酸 (A-19092, Amatek Chemical Co., Ltd.)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-178	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 309.97
	tR 3.496 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(3-メトキシフェニル)ブタン酸 (A-19091, Amatek Chemical Co., Ltd.)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0314]

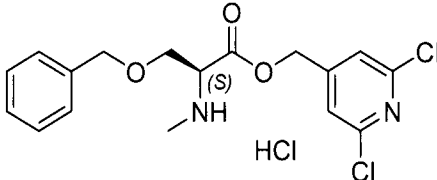
[表 1 - 8 2]

1-1-179	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 329.92
	tR 3.604 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン酸 (A-19067, Amatek Chemical)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

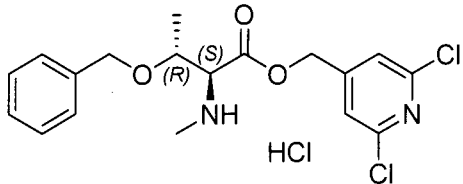
1-1-180	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 311.98
	tR 3.652 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(ナフタレン-2-イル)プロパン酸 (145232-51-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0315]

[表 1 - 8 3]

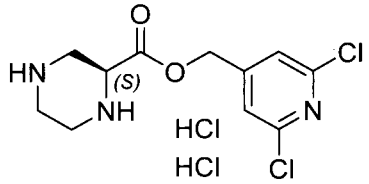
1-1-181	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-N-メチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 369.02

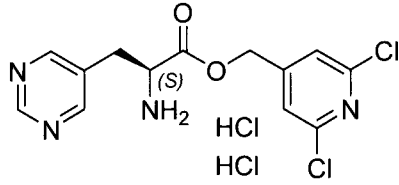
	tR 3.648 min (B)
	O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-セリン (64263-84-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

1-1-182	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ベンジル-N-メチル-L-スレオニート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 383.04
	tR 3.772 min (B)
	O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-スレオニン (64263-80-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

[0316]

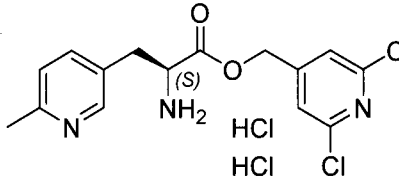
[表 1 - 8 4]

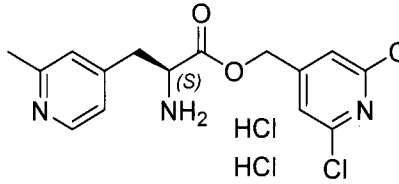
1-1-183	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-ピペラジン-2-カルボキシレート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 289.97
	tR 4.788 min (C)
	(S)-1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (788799-69-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-184	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ピリミジン-5-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 327.00
	tR 3.912 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピリミジン-5-イル)プロパン酸 (1251904-63-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0317]

[表 1 - 8 5]

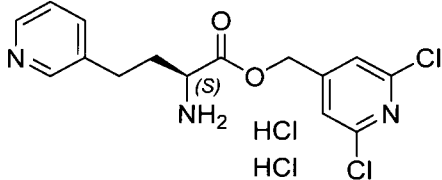
1-1-185	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.0
	tR 3.120 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパン酸 (1992820-29-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

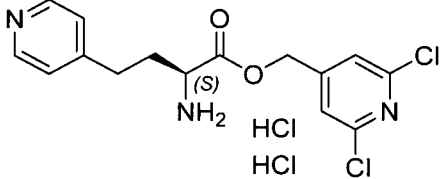
1-1-186	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.02
	tR 2.844 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)プロ

	パン酸 (2281916-98-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0318]

[表 1 - 8 6]

1-1-187	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.02
	tR 3.176 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(ピリジン-3-イル)ブタン酸 (99461-44-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-188	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)ブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.97
	tR 3.280 min (C)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(ピリジン-4-イル)ブタン酸 (273222-03-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0319]

[表 1-87]

1-1-189	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.99
	tR 3.116 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)プロパン酸 (1241679-66-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

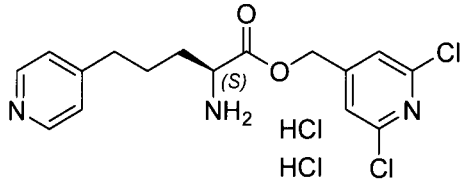
1-1-190	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(アミノメチル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 277.04
	tR 3.980 min (C)
	(S)-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)プロパン酸 (1212909-48-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンサルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0320]

[表 1-88]

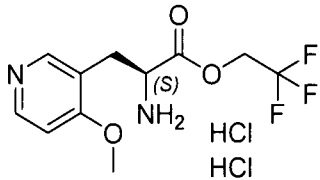
1-1-191	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)ペンタノエート二塩酸塩

	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 3.5394
	tR 3.224 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ペンタン酸 (2349518-36-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-192	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)ペンタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.01
	tR 2.704 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸 (2349528-84-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0321]

[表 1 - 8 9]

1-1-193	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-メトキシピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 278.99
	tR 3.012 min (C)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-メトキシピリジン-3-イル)プロパン酸 (2350395-56-9)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンズルホナート (6226-25-1)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-194	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 356.03
	tR 3.100 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン酸 (879559-97-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0322]

[表 1 - 9 0]

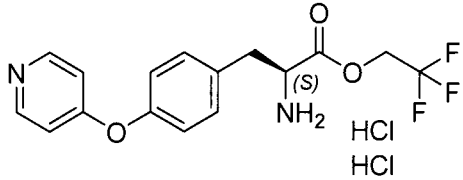
1-1-195	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 356.04
	tR 4.424 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパン酸 (1430057-99-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

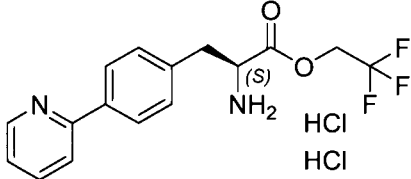
1-1-196	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 395.05
	tR 5.180 min (C)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジ

	ン-3-イル)プロパン酸 (2350426-82-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0323]

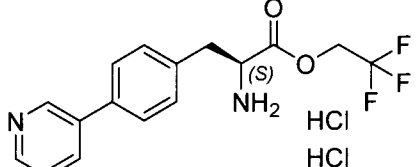
[表 1 - 9 1]

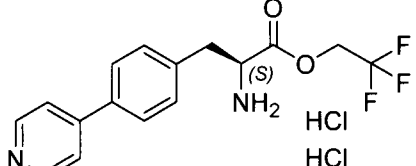
1-1-197	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.99
	tR 4.756 min (C)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)プロパン酸 (TM00050, Amatek Chemical Co., Ltd.)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-198	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 325.02
	tR 3.984 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (1211448-59-7)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/CPME

[0324]

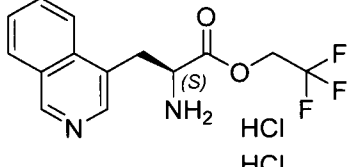
[表 1 - 9 2]

1-1-199	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.96	
tR 3.436 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパン酸 (1211448-60-0)	
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)	
4M-HCl/CPME	

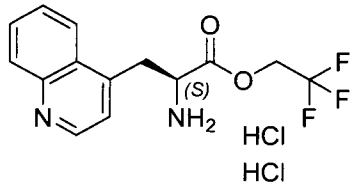
1-1-200	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 325.06	
tR 3.200 min (A)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)プロパン酸 (1211448-61-1)	
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)	
4M-HCl/CPME	

[0325]

[表 1 - 9 3]

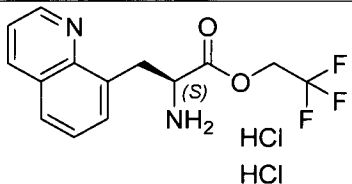
1-1-201	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(イソキノリン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩	

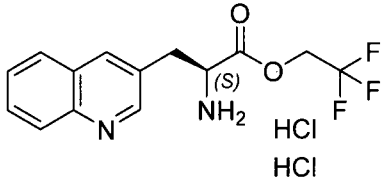
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 299.07
	tR 3.224 min (A)
	2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(イソキノリン-4-イル)プロパン酸 (2002509-06-8)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-202	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-4-イル)プロパノエート 二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 298.94
	tR 3.344 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(キノリン-4-イル)プロパン酸 (2015385-62-1)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0326]

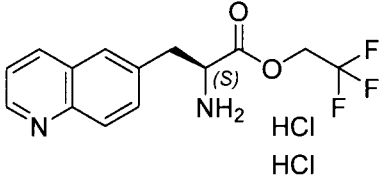
[表 1 - 9 4]

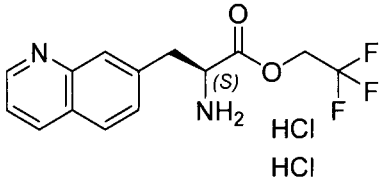
1-1-203	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-8-イル)プロパノエート 二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 299.02
	tR 3.044 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(キノリン-8-イル)プロパン酸 (200864-51-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-1-204	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 299.09
	tR 3.452 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(キノリン-3-イル)プロパン酸 (135101-20-1)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0327]

[表 1 - 9 5]

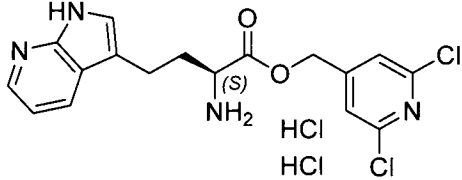
1-1-205	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-6-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 299.02
	tR 3.152 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(キノリン-6-イル)プロパン酸 (162677-20-5)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

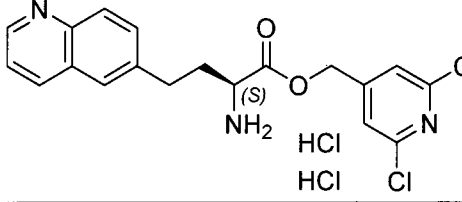
1-1-206	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-7-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 299.03
	tR 3.312 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(キノリン-7-イル)プロパン酸

(2349646-35-9)
2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
4M-HCl/MTHP

[0328]

[表 1-96]

1-1-207	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 379.04
	tR 2.644 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ブタン酸 (2349312-77-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

1-1-208	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(キノリン-6-イル)ブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 390.04
	tR 4.316 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(キノリン-6-イル)ブタン酸 (2350783-85-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0329]

[表 1 - 9 7]

1-1-209	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(ピペリジン-4-イル)-L-セリネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 347.99
	tR 4.136 min (C)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(ピペリジン-4-イル)-L-セリン (K26638, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

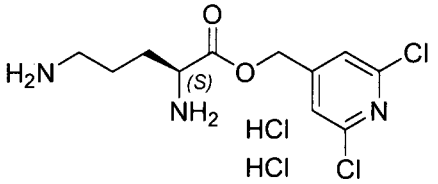
1-1-210	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル-L-セリネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 362.05
	tR 4.768 min (C)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-L-セリン (K26642, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0330]

[表 1 - 9 8]

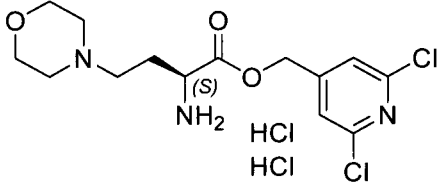
1-1-211	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2,4-ジアミノブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 277.97

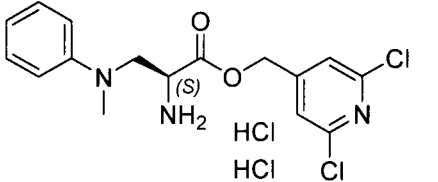
tR 4.656 min (C)
(S)-2,4-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (34404-27-8)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

1-1-212	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2,5-ジアミノペンタノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 291.98	
tR 4.916 min (C)	
(S)-2,5-ビス((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (57133-29-6)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

[0331]

[表 1 - 9 9]

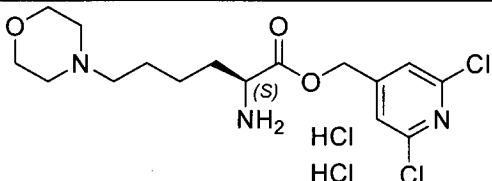
1-1-213	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-モルホリノブタノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 347.98	
tR 4.140 min (C)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-モルホリノブタン酸 (879219-12-2)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4 M-HCl/MTHP	

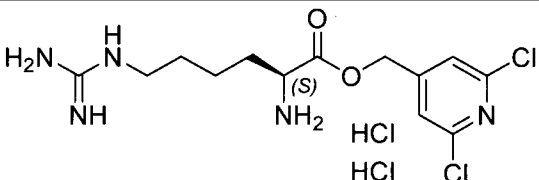
1-1-214	
---------	---

(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(メチル(フェニル)アミノ)プロパノエート二塩酸塩
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.03
tR 3.632 min (B)
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メチル(フェニル)アミノ)プロパン酸 (M04119, Watanabe Chemical)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0332]

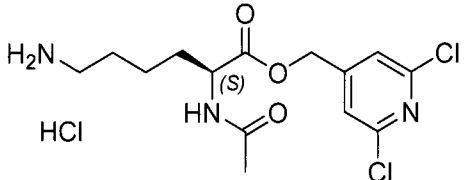
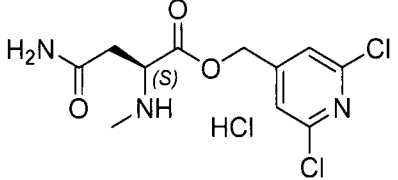
[表 1-100]

1-1-215	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-6-モルホリノヘキサノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 376.05	
tR 4.524 min (C)	
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-モルホリノヘキサン酸 (2349732-93-8)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

1-1-216	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -カルバミドイル-L-リシネート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.02	
tR 3.404 min (A)	
N ² -((tert-ブトキシカルボニル)-N ⁶ -(2,2,10,10-テトラメチル-4,8-ジオキソ-3,9-ジオキサ-5,7-ジアザウンデカン-6-イリデン)-L-リシン (605654-82-8)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

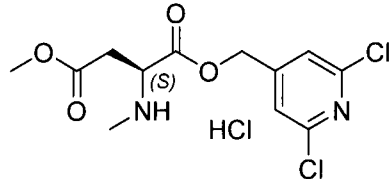
[0333]

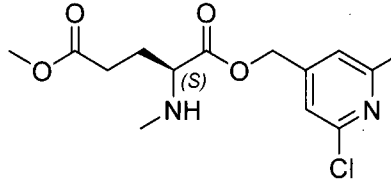
[表 1 - 1 0 1]

1-1-217	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル アセチル-L-リシネート 塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.02	
tR 2.856 min (B)	
N ² -アセチル-N ⁶ -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (23500-04-1)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	
1-1-218	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル-L-アスパラギネート 塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.97	
tR 3.220 min (A)	
N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ² -メチル-N ⁴ -トリチル-L-アスパラギン (M04100, Watanabe Chemical)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)	

[0334]

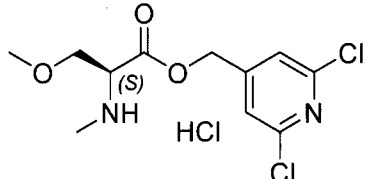
[表 1-102]

1-1-219	
	1-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)4-メチルメチル-L-アスパルテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.96
	tR 4.512 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 (2044709-98-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

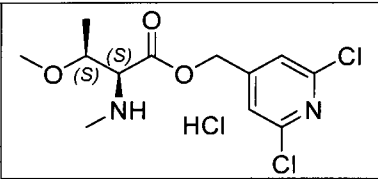
1-1-220	
	1-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)5-メチルメチル-L-グルタメート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.99
	tR 2.880 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸 (2044710-75-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0335]

[表 1-103]

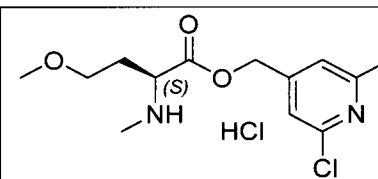
1-1-221	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N,O-ジメチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.92

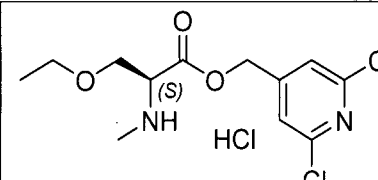
	tR 4.188 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N,O-ジメチル-L-セリン (184104-28-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-222	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N,O-ジメチル-L-アロスレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.96
	tR 4.808 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N,O-ジメチル-L-アロスレオニン (C132541, CRI Life Sciences Inc.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0336]

[表 1 - 1 0 4]

1-1-223	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N,O-ジメチル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.96
	tR 4.512 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N,O-ジメチル-L-ホモセリン (862372-17-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-224	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-エチル-N-メチル-L-セリネート塩

酸塩
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.00
tR 4.368 min (A)
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-エチル-N-メチル-L-セリン (R00810, Nanjing Peptide Biotechnology Co., Ltd.)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4 M-HCl/MTHP

[0337]

[表 1 - 1 0 5]

1-1-225	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N,O-ジメチル-L-スレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.98
	tR 2.860 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N,O-ジメチル-L-スレオニン (136092-75-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-226	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-エチル-N-メチル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.01
	tR 4.848 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-エチル-N-メチル-L-ホモセリン (K23292, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0338]

[表 1 - 1 0 6]

1-1-227	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチル-O-プロピル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.94
	tR 3.276 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-O-プロピル-L-セリン (R00796, Nanjing Peptide Biotechnology Co., Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

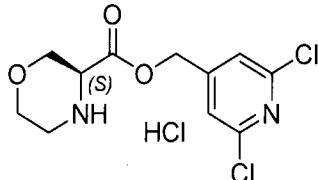
1-6-228	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチル-O-プロピル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.97
	tR 3.404 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-O-プロピル-L-ホモセリン (R00798, Nanjing Peptide Biotechnology Co., Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0339]

[表 1 - 1 0 7]

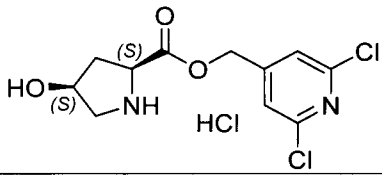
1-1-229	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノエート塩酸塩

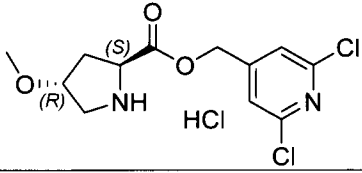
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 347.02
	tR 4.692 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸 (1093865-13-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-230	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-モルホリン-3-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.93
	tR 2.512 min (B)
	(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸 (783350-37-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0340]

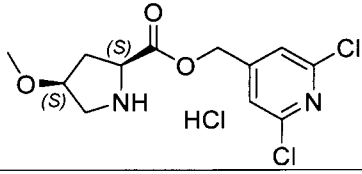
[表 1 - 1 0 8]

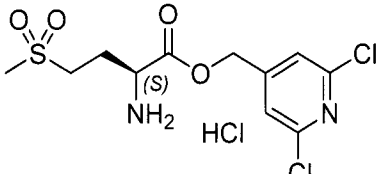
1-1-231	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 290.94
	tR 3.516 min (A)
	(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (87691-27-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-232	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,4R)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.01
	tR 4.576 min (A)
	(2S,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸 (83624-01-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0341]

[表 1 - 1 0 9]

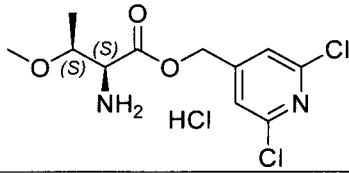
1-1-233	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,4S)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 304.97
	tR 4.580 min (A)
	(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸 (83623-93-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

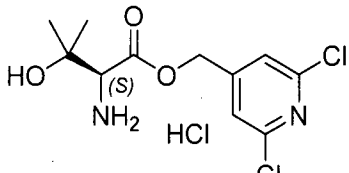
1-1-234	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ブタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.92
	tR 3.396 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)ブタン酸 (60280-45-7)

	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

[0342]

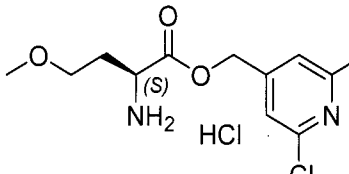
[表 1 - 1 1 0]

1-1-235	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-メチル-L-アロスレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.97
	tR 4.728 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-アロスレオニン (630424-73-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

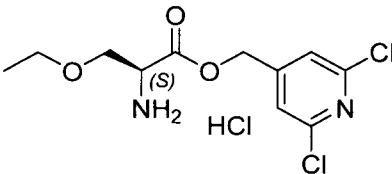
1-1-236	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.95
	tR 3.652 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (102507-13-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0343]

[表 1 - 1 1 1]

1-1-237	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-メチル-L-ホモセリネート塩酸塩

LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.96
tR 4.048 min (A)
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-ホモセリン (104839-08-9)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4 M-HCl/MTHP

1-1-238	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-エチル-L-セリネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.97	
tR 4.844 min (A)	
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-エチル-L-セリン (104839-00-1)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

[0344]

[表 1 - 1 1 2]

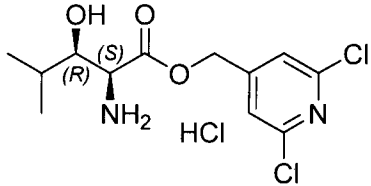
1-1-239	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-メチル-L-スレオニネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.93	
tR 4.364 min (A)	
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-スレオニン (48068-25-3)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

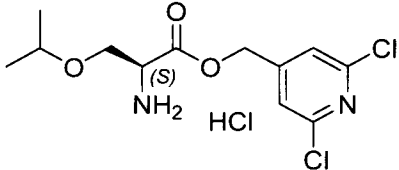
1-1-240	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-エチル-L-ホモセリネート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.01	
tR 3.004 min (B)	

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-エチル-L-ホモセリン (1616273-34-7)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0345]

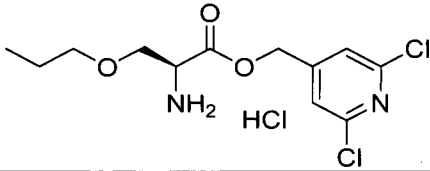
[表 1-113]

1-1-241	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2S,3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチルペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.03
	tR 2.948 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (929198-84-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

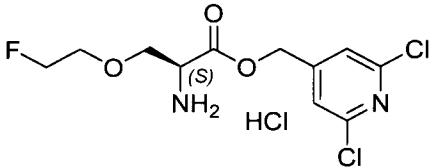
1-1-242	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソプロピル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.97
	tR 5.084 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソプロピル-L-セリン (711018-10-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0346]

[表 1-114]

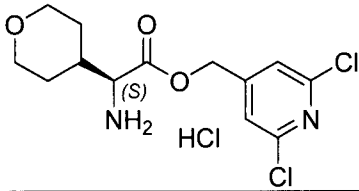
1-1-243	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-プロピル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.97

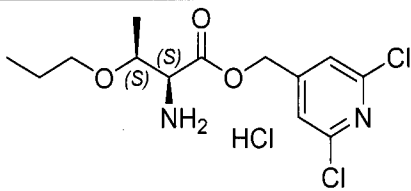
	tR 5.524 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-セリン (398526-37-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-244	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(2-フルオロエチル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 310.93
	tR 4.288 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(2-フルオロエチル)-L-セリン (K26618, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0347]

[表 1 - 1 1 5]

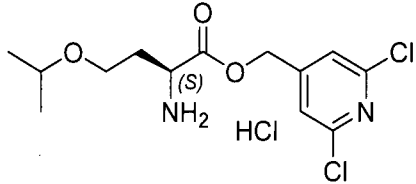
1-1-245	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 318.98
	tR 4.124 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 (711017-85-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

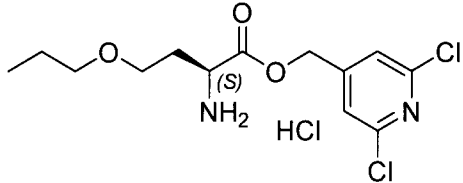
1-1-246	
---------	---

	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-プロピル-L-アロスレオニート塩 酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.94
	tR 3.440 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-アロスレオニン (R00782, Nanjing Peptide Biotechnology Co. Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0348]

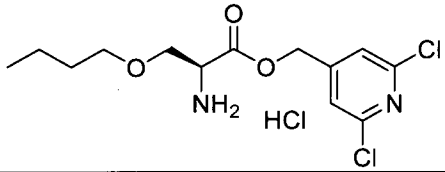
[表 1 - 1 1 6]

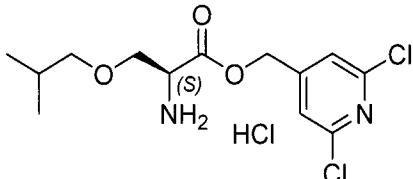
1-1-247	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソプロピル-L-ホモセリネート塩 酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.92
	tR 3.316 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソプロピル-L-ホモセリン (2349312-43- 0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-248	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-プロピル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.00
	tR 3.332 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-ホモセリン (145205-93-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0349]

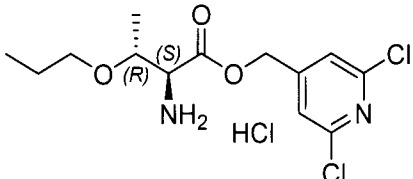
[表 1 - 1 1 7]

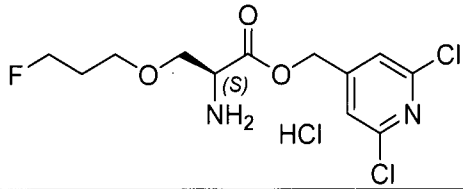
1-1-249	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ブチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 322.95
	tR 3.596 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ブチル-L-セリン (23358-68-1)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-250	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソブチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.00
	tR 5.748 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソブチル-L-セリン (2382157-77-7)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0350]

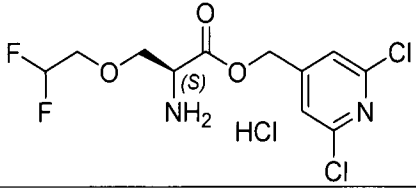
[表 1 - 1 1 8]

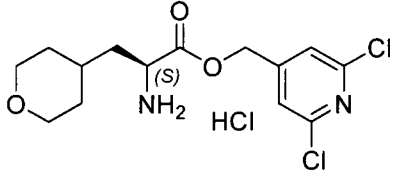
1-1-251	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-プロピル-L-スレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.00
	tR 5.428 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-スレオニン (R00779, Nanjing Peptide Biotechnology Co. Ltd.)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-252	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(3-フルオロプロピル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.97
	tR 4.628 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(3-フルオロプロピル)-L-セリン (K26622, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0351]

[表 1 - 1 1 9]

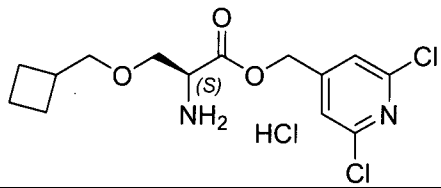
1-1-253	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(2,2-ジフルオロエチル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 328.96
	tR 4.456 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(2,2-ジフルオロエチル)-L-セリン (K26626, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

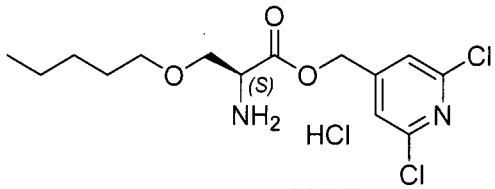
1-1-254	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 333.02
	tR 5.024 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ

	ル)プロパン酸 (368866-33-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0352]

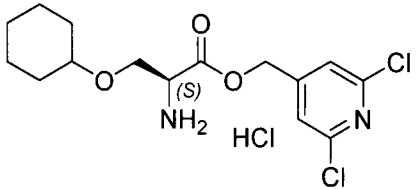
[表 1-120]

1-1-255	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(シクロブチルメチル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 333.02
	tR 3.532 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(シクロブチルメチル)-L-セリン (A-19108, Amatek Chemical Co. Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

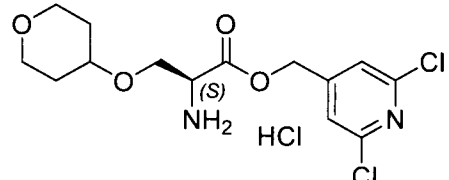
1-1-256	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-ペンチル-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 335.02
	tR 3.716 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-ペンチル-L-セリン (150715-03-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0353]

[表 1-121]

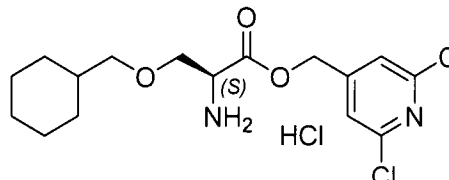
1-1-257	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-シクロヘキシル-L-セリネート塩酸

	塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 347.02
	tR 3.700 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-シクロヘキシル-L-セリン (221057-18-7)
	4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-258	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.98
	tR 4.620 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-L-セリン (2375248-87-4)
	4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0354]

[表 1 - 1 2 2]

1-1-259	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-(シクロヘキシルメチル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 361.02
	tR 3.968 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(シクロヘキシルメチル)-L-セリン (219626-93-4)
	4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-1-260	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-((tert-ブトキシカルボニル)-O-(シクロヘキシルメチル)-L-セリン)メチル)-L-セリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 363.05
	tR 4.760 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(シクロヘキシルメチル)-L-セリン (K26634, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0355]

[表 1 - 1 2 3]

1-1-261	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アセトアミド-2-アミノプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.97
	tR 3.800 min (A)
	(S)-3-アセトアミド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (158220-97-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-262	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-4-アセトアミド-2-アミノブタンエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.98
	tR 3.936 min (A)
	(S)-4-アセトアミド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸

(1562429-84-8)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0356]

[表 1 - 1 2 4]

1-1-263	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-5-アセトアミド-2-アミノペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.01
	tR 4.140 min (A)
	(S)-5-アセトアミド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (125630-00-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

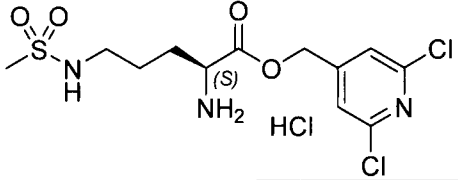
1-1-264	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(メチルスルホンアミド)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.92
	tR 5.648 min (C)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メチルスルホンアミド)プロパン酸 (1056123-61-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0357]

[表 1 - 1 2 5]

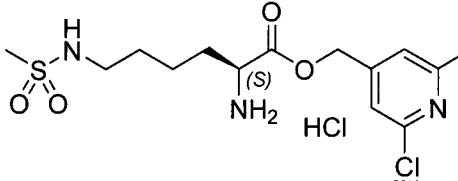
1-1-265	
---------	--

	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -アセチル-L-リシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.00
	tR 4.412 min (A)
	N ⁶ -アセチル-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (6404-26-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-266	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ペンタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 369.94
	tR 3.800 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(メチルスルホンアミド)ペンタン酸 (R00826, Nanjing Peptide Biotechnology Co. Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0358]

[表 1 - 1 2 6]

1-1-267	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -(メチルスルホニル)-L-リシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 384.00
	tR 4.224 min (A)
	N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ⁶ -(メチルスルホニル)-L-リジン (J31160, GL Biochem (Shanghai) Ltd.)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-268	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -カルバモイル-L-リシネート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 349.01
	tR 3.896 min (A)
	N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ⁶ -カルバモイル-L-リシン (201418-83-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0359]

[表 1 - 1 2 7]

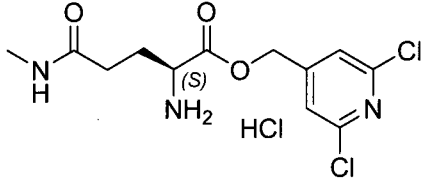
1-1-269	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-アジドブタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.98
	tR 4.908 min (A)
	(S)-4-アジド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (120042-08-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

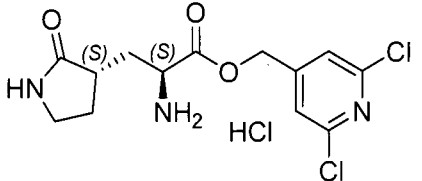
1-1-270	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-5-アジドペンタノエート 塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 317.98
	tR 3.256 min (B)
	(S)-5-アジド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (763139-35-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

	4M-HCl/MTHP
--	-------------

[0360]

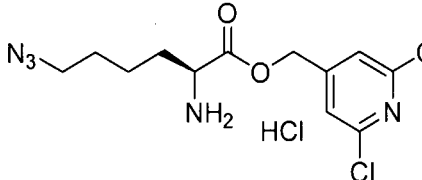
[表 1 - 1 2 8]

1-1-271	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -メチル-L-グルタミンート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 319.97
	tR 3.544 min (A)
	N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ⁵ -メチル-L-グルタミン (84575-51-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

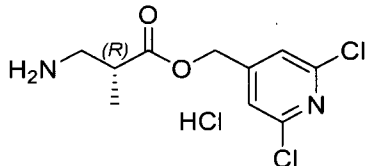
1-1-272	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 332.02
	tR 2.644 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((S)-2-オキソピロリジン-3-イル)プロパン酸 (741267-75-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0361]

[表 1 - 1 2 9]

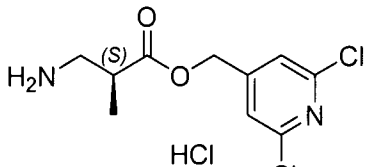
1-1-273	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -ジアゾ-L-リシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 332.01
	tR 3.296 min (B)

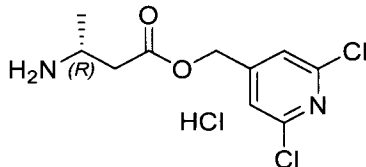
	N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ⁶ -ジアゾ-L-リシン (846549-33-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-274	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-3-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.98
	tR 4.808 min (A)
	(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸 (132696-45-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0362]

[表 1 - 1 3 0]

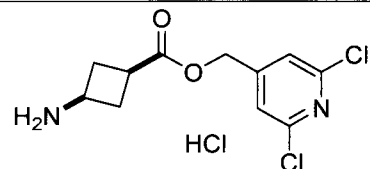
1-1-275	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.99
	tR 4.220 min (A)
	(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸 (190897-47-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

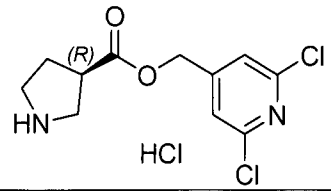
1-1-276	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-3-アミノブタノエート塩酸塩

LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 262.98
tR 4.020 min (A)
(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (159991-23-8)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0363]

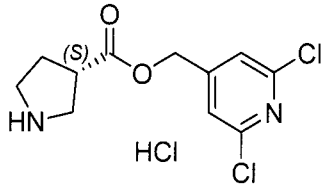
[表 1 - 1 3 1]

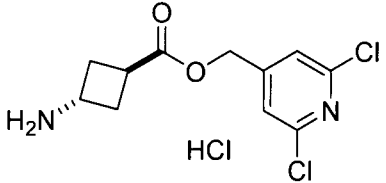
1-1-277	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル cis-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.94
	tR 4.196 min (A)
	cis-3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロブタンカルボン酸 (1008773-79-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-278	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-ピロリジン-3-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.97
	tR 2.516 min (B)
	(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (72925-16-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0364]

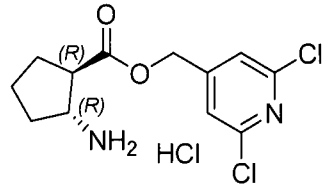
[表 1 - 1 3 2]

1-1-279	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-ピロリジン-3-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.98
	tR 3.880 min (A)
	(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (140148-70-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-280	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル trans-3-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 274.93
	tR 4.476 min (A)
	trans-3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロブタンカルボン酸 (939400-34-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0365]

[表 1 - 1 3 3]

1-1-281	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 3.008 min (B)
	(1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (245115-25-7)

	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-282	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1R,2S)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 2.992 min (B)
	(1R,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (130981-12-3)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0366]

[表 1 - 1 3 4]

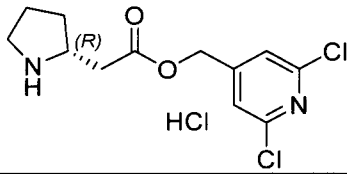
1-1-283	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1S,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 2.992 min (B)
	(1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (137170-89-9)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

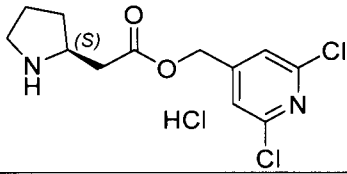
1-1-284	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1S,2S)-2-アミノシクロペンタン-1-

カルボキシレート塩酸塩
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.99
tR 3.004 min (B)
(1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (143679-80-5)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0367]

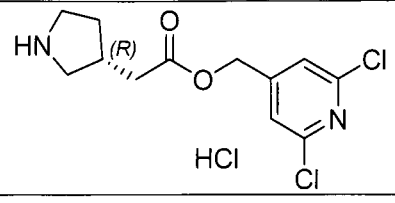
[表 1 - 1 3 5]

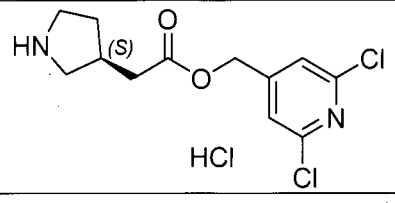
1-1-285	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-2-(ピロリジン-2-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 3.024 min (B)
	(R)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸 (101555-60-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-286	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(ピロリジン-2-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 4.284 min (A)
	(S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸 (56502-01-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0368]

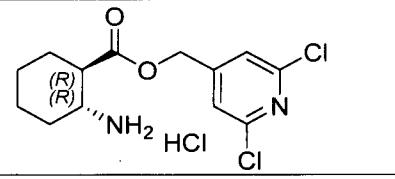
[表 1 - 1 3 6]

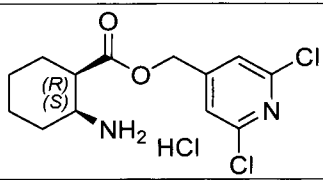
1-1-287	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-2-(ピロリジン-3-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 4.368 min (A)
	(R)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)酢酸 (204688-60-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-288	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(ピロリジン-3-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.98
	tR 4.376 min (A)
	(S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)酢酸 (204688-61-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0369]

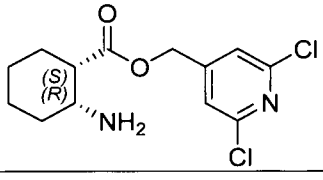
[表 1 - 1 3 7]

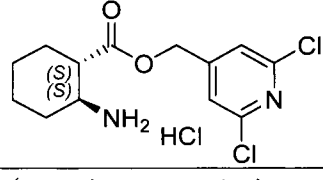
1-1-289	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.04
	tR 5.128 min (A)
	(1R,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (233661-54-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

	4M-HCl/MTHP
1-1-290	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1R,2S)-2-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 302.98</p> <p>tR 5.208 min (A)</p> <p>(1R,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (352356-38-8)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4M-HCl/MTHP</p>

[0370]

[表 1 - 1 3 8]

1-1-291	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1S,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 303.00</p> <p>tR 5.200 min (A)</p> <p>(1S,2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (865689-36-7)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4M-HCl/MTHP</p>
---------	---

1-1-292	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (1S,2S)-2-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 303.01</p> <p>tR 5.124 min (A)</p>
---------	---

(1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (488703-60-2)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0371]

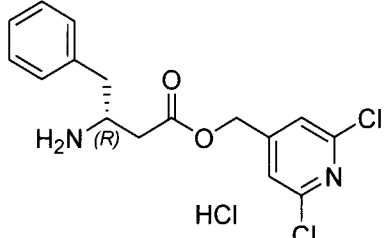
[表 1-139]

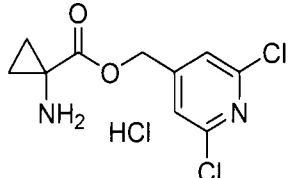
1-1-293	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-3-アミノ-5-メチルヘキサノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 304.99
	tR 3.404 min (B)
	(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルヘキサノ酸 (146398-18-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-294	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 326.91
	tR 3.236 min (B)
	(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸 (103365-47-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0372]

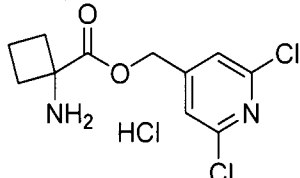
[表 1-140]

1-1-295	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (R)-3-アミノ-4-フェニルブタノエート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.00	
tR 5.632 min (B)	
(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニルブタン酸 (101555-61-7)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

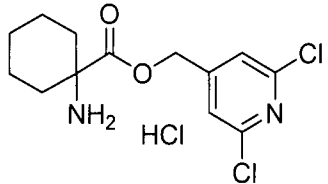
1-1-296	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 1-アミノシクロプロパン-1-カルボキシレート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 261.03	
tR 2.476 min (B)	
1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (88950-64-5)	
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)	
4M-HCl/MTHP	

[0373]

[表 1-141]

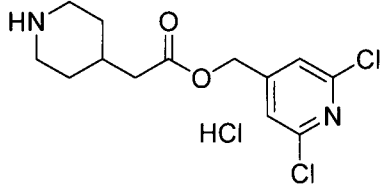
1-1-297	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 1-アミノシクロブタン-1-カルボキシレート塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 275.02	
tR 2.752 min (B)	

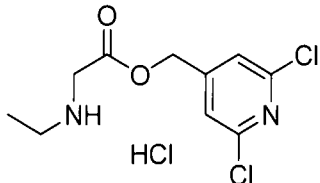
	1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブタン-1-カルボン酸 (120728-10-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-298	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 1-アミノシクロヘキサン-1-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.01
	tR 3.020 min (B)
	1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (115951-16-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0374]

[表 1 - 1 4 2]

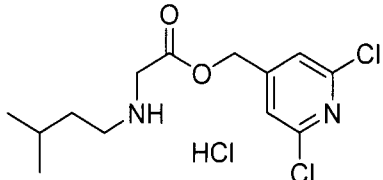
1-1-299	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 2-(ピペリジン-4-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.01
	tR 4.668 min (A)
	2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン 4-イル)酢酸 (157688-46-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

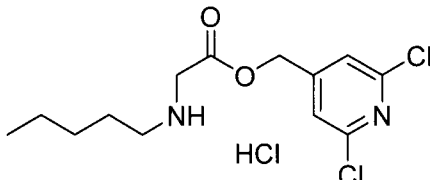
1-1-300	
---------	---

	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル エチルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 263.02
	tR 3.576 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-エチルグリシン (149794-10-5)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0375]

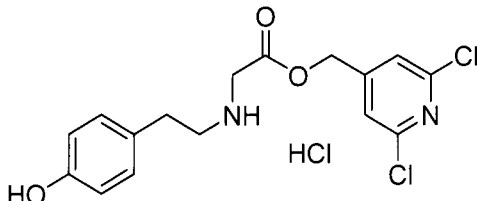
[表 1 - 1 4 3]

1-1-301	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル イソペンチルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.04
	tR 3.056 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-イソペンチルグリシン (2383843-67-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

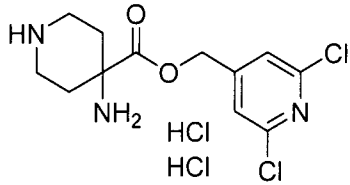
1-1-302	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル ペンチルグリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 305.04
	tR 3.288 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ペンチルグリシン (1259397-10-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0376]

[表 1 - 1 4 4]

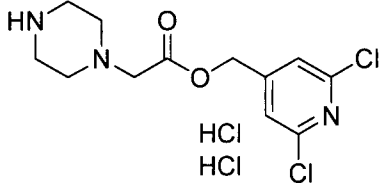
1-1-303	
---------	---

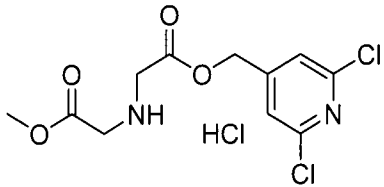
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (4-ヒドロキシフェネチル)グリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.93
	tR 2.952 min (B)
	N-(4-(tert-ブトキシ)フェネチル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (2680724-23-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸

1-1-304	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 4-アミノピペリジン-4-カルボキシレート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.98
	tR 3.800 min (C)
	4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボン酸 (189321-65-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0377]

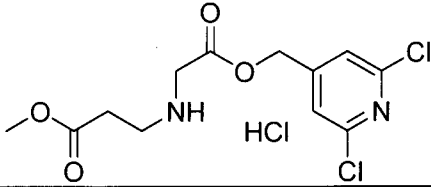
[表 1 - 1 4 5]

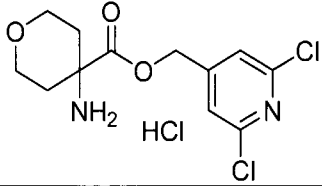
1-1-305	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 2-(ピペラジン-1-イル)アセテート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.98
	tR 4.232 min (A)
	2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)酢酸 (156478-71-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-306	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-メトキシ-2-オキソエチル)グリシネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 306.99
	tR 2.636 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)グリシン (1013401-79-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0378]

[表 1 - 1 4 6]

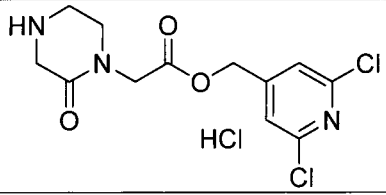
1-1-307	
	メチル 3-((2-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-2-オキソエチル)アミノ)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.02
	tR 2.620 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)グリシン (2152548-00-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

1-1-308	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 304.97
	tR 3.772 min (A)
	4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン

	酸 (172843-97-9)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0379]

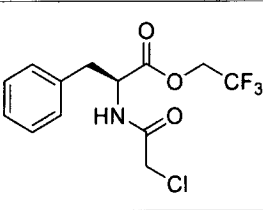
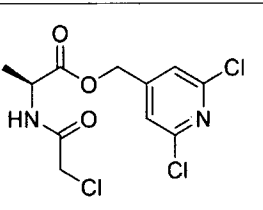
[表 1 - 1 4 7]

1-1-309	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル 2-(2-オキソピペラジン-1-イル)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 317.96
	tR 3.936 min (A)
	2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)酢酸 (549506-47-0)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0380] 表中の対応する出発アミノ酸を用いて、実施例 1 - 2 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

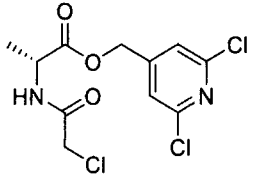
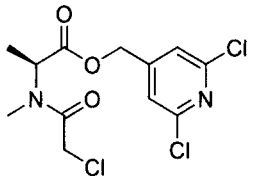
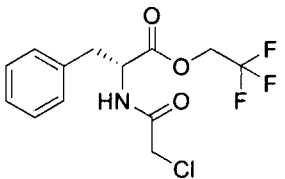
[0381]

[表 2 - 1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸
1-2-1	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="396 913 1251 954">2,2,2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル)-L-フェニルアラニネート</p> <p data-bbox="396 960 1251 1077">¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 3.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, 14.0 Hz), 3.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 5.5, 14.0 Hz), 4.06 (s, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.74-4.79 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H), 8.83 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz)</p> <p data-bbox="396 1084 1251 1124">LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 323.94</p> <p data-bbox="396 1131 1251 1171">tR 4.996 min (B)</p> <p data-bbox="396 1178 1251 1205">2,2,2-トリフルオロエチル L-フェニルアラニネート塩酸塩</p>
1-2-2	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="396 1464 1251 1505">(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-クロロアセチル)-L-アラニネート</p> <p data-bbox="396 1512 1251 1552">LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 324.92</p> <p data-bbox="396 1559 1251 1599">tR 4.484 min (B)</p> <p data-bbox="396 1606 1251 1628">(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-アラニネート塩酸塩</p>

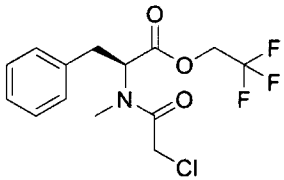
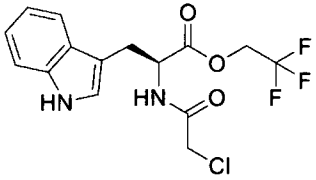
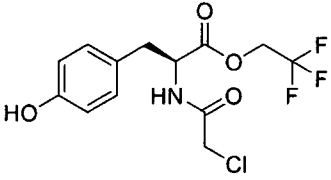
[0382]

[表 2 - 2]

1-2-3	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-クロロアセチル)- <i>D</i> -アラニネート	
LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 324.92	
tR 4.480 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>D</i> -アラニネート 塩酸塩	
1-2-4	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>N</i> -(2-クロロアセチル)- <i>N</i> -メチル- <i>L</i> -アラニネート	
LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 339.01	
tR 4.796 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル <i>N</i> -メチル- <i>L</i> -アラニネート 塩酸塩	
1-2-5	
2,2,2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル)- <i>D</i> -フェニルアラニネート	
LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 323.93	
tR 5.000 min (B)	
2,2,2-トリフルオロエチル <i>D</i> -フェニルアラニネート 塩酸塩	

[0383]

[表 2 - 3]

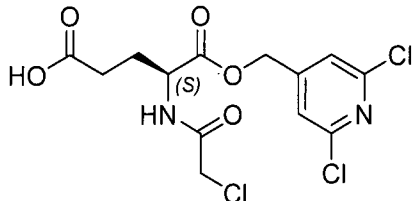
1-2-6	
	2,2,2-トリフルオロエチル N-(2-クロロアセチル)-N-メチル-L-フェニルアラニネート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 338.01
	tR 5.116 min (B)
	2,2,2-トリフルオロエチル メチル-L-フェニルアラニネート 塩酸塩
1-2-7	
	2,2,2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル)-L-トリプトファネート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 363.02
	tR 4.780 min (B)
	2,2,2-トリフルオロエチル L-トリプトファネート 塩酸塩
1-2-8	
	2,2,2-トリフルオロエチル (2-クロロアセチル)-L-チロシネート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.04
	tR 4.032 min (B)
	2,2,2-トリフルオロエチル L-チロシネート 塩酸塩

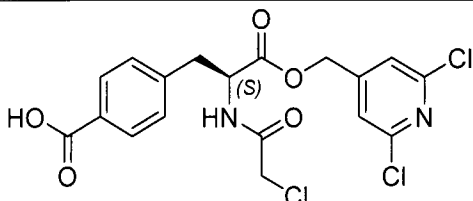
[0384]

[表 2 - 4]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

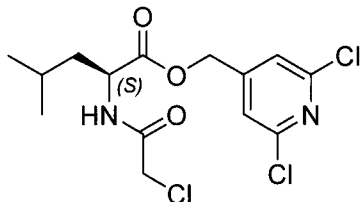
出発アミノ酸

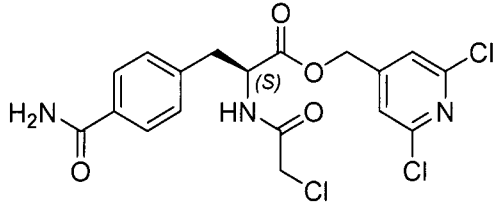
1-2-9	
	(S)-4-(2-クロロアセトアミド)-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタン酸
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 382.89
	tR 4.076 min (B)
	(S)-3-アミノ-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタン酸塩酸塩

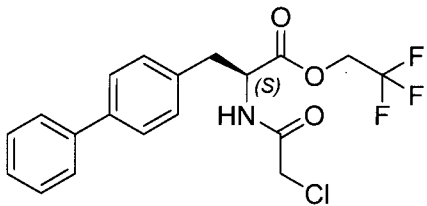
1-2-10	
	(S)-4-(2-(2-クロロアセトアミド)-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)安息香酸
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 444.90
	tR 4.604 min (B)
	(S)-4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)安息香酸塩酸塩

[0385]

[表 2 - 5]

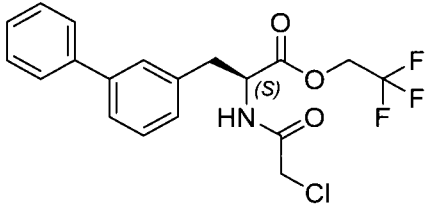
1-2-11	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-クロロアセチル)-L-ロイシネート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 366.97
	tR 5.408 min (B)
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-ロイシネート 塩酸塩

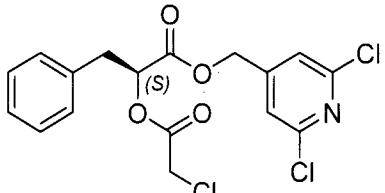
1-2-12	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(4-カルバモイルフェニル)-2-(2-クロロアセトアミド)プロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 443.96	
tR 4.232 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(4-カルバモイルフェニル)プロパノエート 塩酸塩	

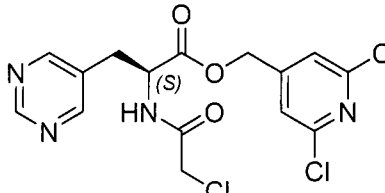
1-2-13	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-2-(2-クロロアセトアミド)プロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 400.02	
tR 5.968 min (B)	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)-2-アミノプロパノエート 塩酸塩	

[0386]

[表 2-6]

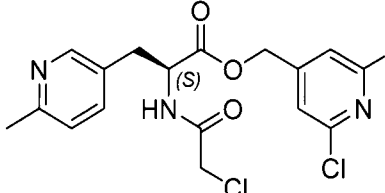
1-2-14	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-(2-クロロアセトアミド)プロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 400.04	
tR 5.776 min (B)	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-3-((1,1'-ビフェニル)-3-イル)-2-アミノプロパノエート 塩酸塩	

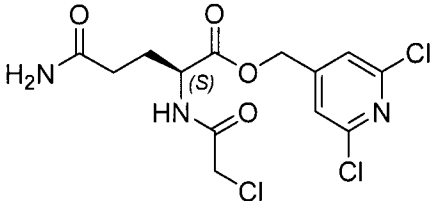
1-2-15	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(2-クロロアセトキシ)-3-フェニルプロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 402.00	
tR 5.920 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート	

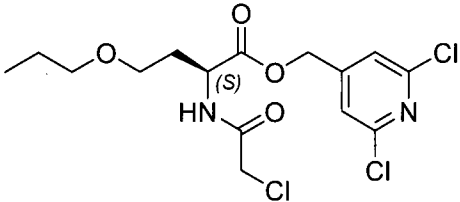
1-2-16	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(2-クロロアセトアミド)-3-(ピリミジン-5-イル)プロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 402.89	
tR 4.032 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(ピリミジン-5-イル)プロパノエート二塩酸塩	

[0387]

[表2-7]

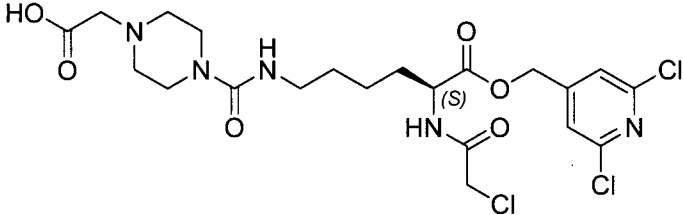
1-2-17	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(2-クロロアセトアミド)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパノエート	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 417.90	
tR 3.116 min (B)	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩	

1-2-18	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-クロロアセチル)-L-グルタミンエート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 383.93
	tR 3.436 min (B)
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル L-グルタミンエート塩酸塩

1-2-19	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-(2-クロロアセチル)-O-プロピル-L-ホモセリネート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 398.96
	tR 5.524 min (B)
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-プロピル-L-ホモセリネート塩酸塩

[0388]

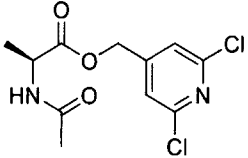
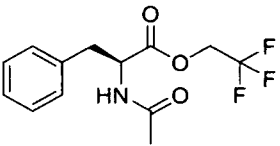
[表2-8]

1-2-20	
	(S)-2-(4-((5-(2-クロロアセトアミド)-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 554.06
	tR 3.560 min (B)
	(S)-2-(4-((5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩

[0389] 表中の対応する出発アミノ酸、エステル化試薬を用いて、実施例1-3の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

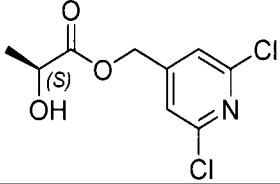
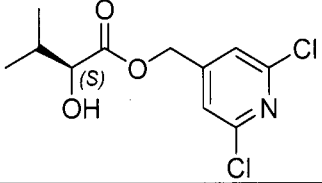
[0390]

[表3-1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
1-3-1	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル アセチル-L-アラニネート</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1.32 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.86 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 8.43 (d, 1H, J = 6.0 Hz)</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 291.04</p> <p>tR 3.968 min (B)</p> <p>アセチル-L-アラニン (97-69-8)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p>
1-3-2	 <p>2,2,2-トリフルオロエチル アセチル-L-フェニルアラニネート</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 290.11</p> <p>tR 4.528 min (B)</p> <p>アセチル-L-フェニルアラニン (2018-61-3)</p> <p>2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)</p>

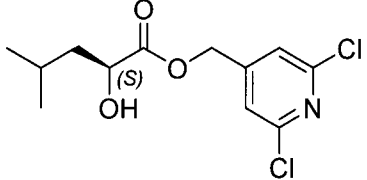
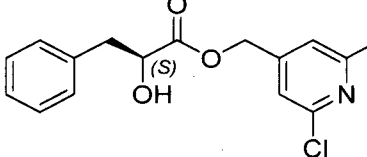
[0391]

[表 3 - 2]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
1-3-3	 <p data-bbox="388 943 1273 972">(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-ヒドロキシプロパノエート</p> <p data-bbox="388 987 821 1016">LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 249.98</p> <p data-bbox="388 1032 592 1061">tR 3.928 min (B)</p> <p data-bbox="388 1077 597 1106">L-乳酸 (79-33-4)</p> <p data-bbox="388 1122 1072 1151">4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p>
1-3-4	 <p data-bbox="388 1442 1313 1509">(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノエート</p> <p data-bbox="388 1525 821 1554">LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 277.97</p> <p data-bbox="388 1570 592 1599">tR 4.856 min (B)</p> <p data-bbox="388 1615 1005 1644">(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (17407-55-5)</p> <p data-bbox="388 1659 1072 1688">4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p>

[0392]

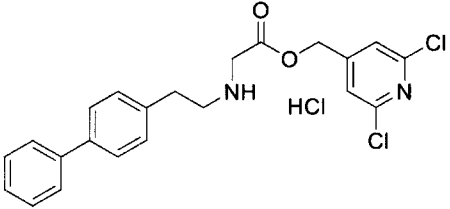
[表 3-3]

1-3-5	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタノエート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.2
	tR 2.89 min (D)
	L-ロイシン酸 (13748-90-8)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
1-3-6	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 326.01
	tR 5.032 min (B)
	(S)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸 (20312-36-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

[0393] 表中の対応する出発アミノ酸、エステル化試薬を用いて、実施例 1-4 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

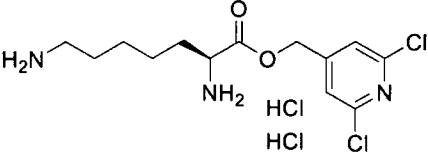
[0394]

[表 4 - 1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	1HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護条件 (CAS 登録番号)
1-4-1	<div style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="395 1061 1257 1137">(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (2-((1,1'-ビフェニル)-4-イル)エチル)グリシネート塩酸塩</p> <p data-bbox="395 1144 1257 1267">1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.87 - 3.14 (m, 2 H) 3.14 - 3.30 (m, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.36 (br d, 3 H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 7.47 (br t, 2 H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 7.56 - 7.80 (m, 6 H) 9.55 (br s, 2 H)</p> <p data-bbox="395 1274 1257 1317">LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 415.04</p> <p data-bbox="395 1323 1257 1364">tR 4.280 min (B)</p> <p data-bbox="395 1370 1257 1413">(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)グリシン(1906593-76-7)</p> <p data-bbox="395 1420 1257 1462">4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p data-bbox="395 1469 1257 1480">4N-HCl/MTHP</p>

[0395]

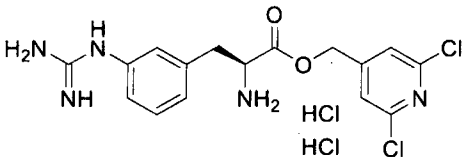
[表 4 - 2]

1-4-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2,7-ジアミノヘプタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 320.01
	tR 2.952 min (A)
	(S)-2-アミノ-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘプタン酸 (1142814-17-2)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

[0396] 表中の対応する出発アミノ酸、エステル化試薬を用いて、実施例 1 - 5 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0397]

[表 5 - 1]

Example No.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護条件 (CAS 登録番号)
1-5-1	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-グアニジノフェニル)プロパノエート二塩酸塩</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 4.55 (br t, 1 H, <i>J</i> = 6.5 Hz) 5.12 - 5.42 (m, 2 H) 7.14 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz) 7.18 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.5 Hz) 7.27 (s, 1 H) 7.39 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz) 7.45 - 7.58 (m, 1 H) 7.56 (br s, 2 H) 7.61 (s, 2 H) 8.65 - 8.86 (m, 1 H) 8.76 (br s, 2 H) 10.04 - 10.12 (m, 1 H) 10.08 (s, 1 H)</p> <p>LC-MS (ESI) <i>m/z</i> [M+H]⁺: 381.98</p> <p>tR 3.844 min (A)</p> <p>(S)-3-(3-アミノフェニル)-2-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (170157-55-8)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4N-HCl/MTHP</p>

[0398]

[表 5 - 2]

1-5-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(4-グアニジノフェニル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 381.95
	tR 2.128 min (B)
	(S)-3-(4-アミノフェニル)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (55533-24-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4N-HCl/MTHP

[0399]

[表 5 - 3]

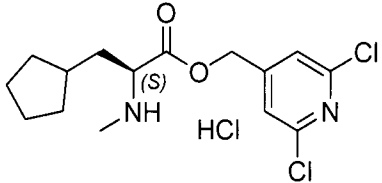
ExampleNo.	構造
	化合物名
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)

1-5-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-カルバミドイルピペリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 374.02
	tR 3.256 min (B)
	(S)-2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ピペリシン 4-イル)プロパン酸塩酸塩 (2204285-77-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

[0400] 表中の対応する出発原料を用いて、実施例 1-6 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0401]

[表 6-1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬
1-6-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)プロパノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.1-9.29 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 5.39-5.30 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.00-1.68 (m, 5H), 1.68-1.36 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 331.03
	tR 3.668 min (B)
	(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-シクロペンチルプロピオン酸 (143415-31-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0402]

[表 6-2]

1-6-2	
	(S)-3-(3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)安息香酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 383.00
	tR 4.912 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)プロパン酸 (2245801-13-0)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

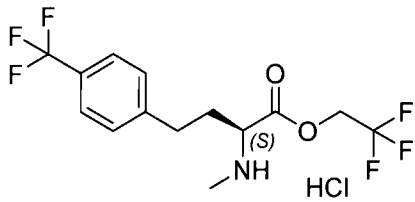
1-6-3	
	(S)-4-(3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)安息香酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 383.00
	tR 4.696 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)プロパン酸 (214750-69-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0403]

[表6-3]

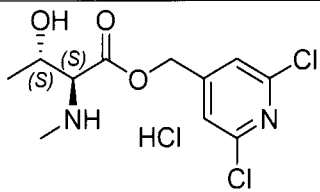
1-6-4	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-シクロブチル-2-(メチルアミノ)アセテート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 303.03
	tR 4.964 min (A)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-シクロブチル酢酸

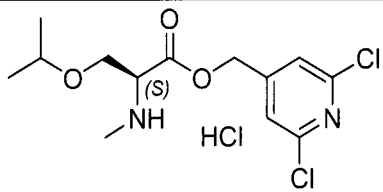
	(155905-77-4)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-6-5	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-(メチルアミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 344.67
	tR 3.868 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸 (1260592-66-2)
	2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4 M-HCl/MTHP

[0404]

[表 6 - 4]

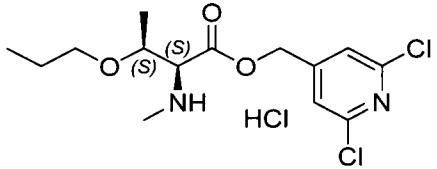
1-6-6	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル メチル-L-アロスレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 292.97
	tR 3.968 min (A)
	N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-O-(1,1-ジメチルエチル)-L-アロスレオニン (474334-59-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

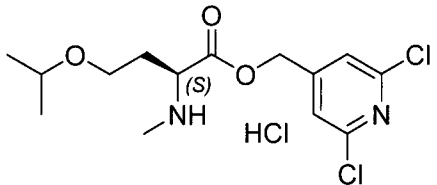
1-6-7	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソプロピル-N-メチル-L-セリネ

ート塩酸塩
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 321.01
tR 5.168 min (A)
N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソプロピル-L-セリン (711018-10-9)
4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4 M-HCl/MTHP

[0405]

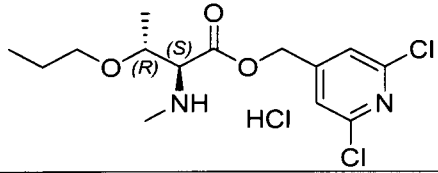
[表 6 - 5]

1-6-8	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチル-O-プロピル-L-アロステオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 335.00
	tR 5.756 min (A)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-スレオニン (C127533, Kanglong Huacheng Chiral Pharmaceutical Technology (Ningbo) Co., Ltd.)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-6-9	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソプロピル-N-メチル-L-ホモセリネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.98
	tR 3.356 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-イソプロピル-L-ホモセリン (2349312-43-0)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0406]

[表 6 - 6]

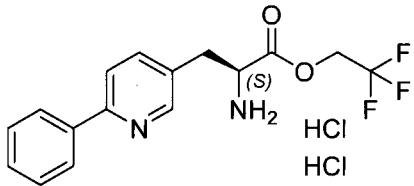
1-6-10	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N-メチル-O-プロピル-L-アスレオニネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.97
	tR 3.536 min (B)
	N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-プロピル-L-スレオニン (2883499-60-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0407] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-7 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

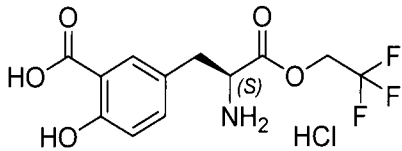
[0408]

[表 7-1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

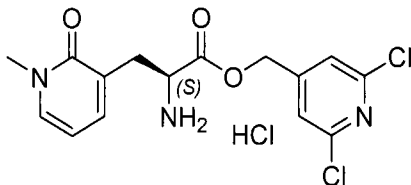
1-7-1	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (brs, 3H), 8.71 (s, 1H), 8.1-78.03 (m, 4H), 7.61-7.49 (m, 3H), 4.99-4.85 (m, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.98
	tR 2.852 min (B)

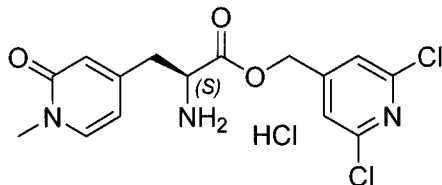
	5-ブロモ-2-フェニルピリジン (27012-25-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-7-2	
	(S)-5-(2-アミノ-3-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル)-2-ヒドロキシ安息香酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.92
	tR 4.204 min (A)
	tert-ブチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾエート (224775-76-2)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

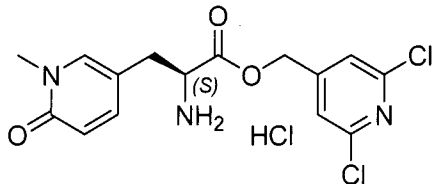
[0409]

[表7-2]

1-7-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 355.95
	tR 4.408 min (A)
	3-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (81971-38-2)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

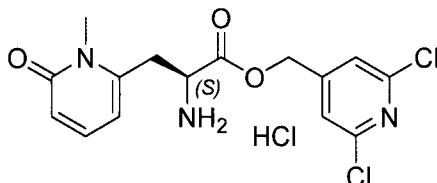
1-7-4	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 356.02

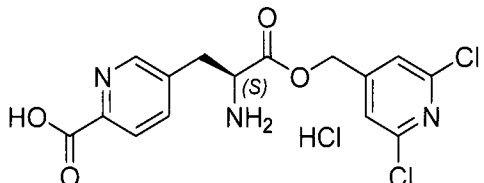
	tR 3.652 min (A)
	4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (214342-63-9)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-7-5	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 356.03
	tR 4.016 min (A)
	5-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (81971-39-3)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

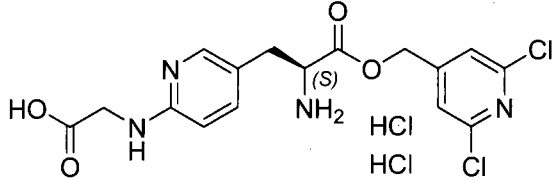
[0410]

[表7-3]

1-7-6	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 355.98
	tR 3.576 min (A)
	6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (873383-11-0)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

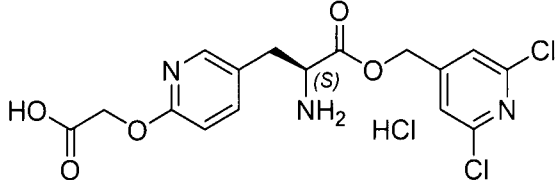
1-7-7	
	(S)-5-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロ

	ピル)ピコリン酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 369.93
	tR 3.296 min (A)
	tert-ブチル 5-ブロモ-2-ピリジンカルボキシレート (845306-08-3)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP および 2,2,2-トリフルオロ酢酸

1-7-8	
	(S)-5-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピリジン-2-イル)グリシン二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 399.00
	tR 3.076 min (A)
	tert-ブチル(5-ブロモピリジン 2-イル)グリシネート (1344711-32-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0411]

[表 7-4]

1-7-9	
	(S)-2-((5-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピリジン-2-イル)オキシ)酢酸塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 399.98
	tR 4.632 min (A)
	tert-ブチル 2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)アセテート (2408336-10-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

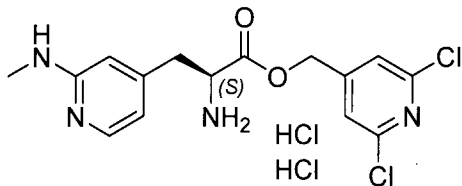
1-7-10	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.01
	tR 3.352 min (A)
	5-プロモ-2,3-ジメチルピリジン (27063-90-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

[0412]

[表7-5]

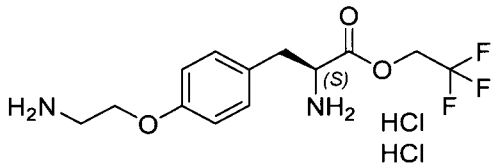
1-7-11	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.00
	tR 2.868 min (A)
	4-プロモ-2,6-ジメチルピリジン (5093-70-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

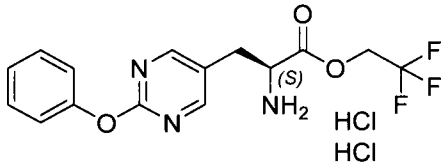
1-7-12	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.97
	tR 4.452 min (C)
	1,1-ジメチルエチル N-(5-プロモ-2-ピリジニル)-N-メチルカルバメート (227939-01-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

	4 M-HCl/MTHP
1-7-13	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 354.98</p> <p>tR 4.152 min (C)</p> <p>1,1-ジメチルエチル N-(4-プロモ-2-ピリジニル)-N-メチルカルバメート (946000-13-1)</p> <p>4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)</p> <p>4 M-HCl/MTHP</p>

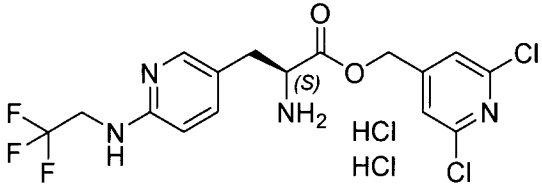
[0413]

[表7-6]

1-7-14	 <p>2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノエトキシ)フェニル)プロパノエート二塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 307.03</p> <p>tR 3.908 min (C)</p> <p>tert-ブチル (2-(4-プロモフェノキシ)エチル)カーバメート (1593201-17-2)</p> <p>2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)</p> <p>4M-HCl/MTHP</p>
--------	--

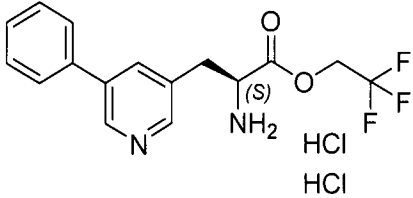
1-7-15	 <p>2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-フェノキシピリミジン-5-イル)プロパノエート二塩酸塩</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 342.02</p> <p>tR 3.164 min (A)</p>
--------	--

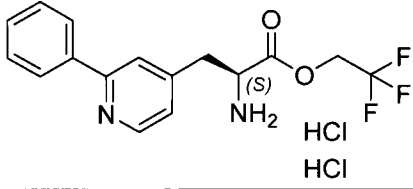
	5-ブromo-2-フェノキシピリミジン (257280-25-4)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-7-16	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 422.97
	tR 4.072 min (A)
	tert-ブチル (5-ブromoピリジン-2-イル)(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバメート
	4-(ブromoメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

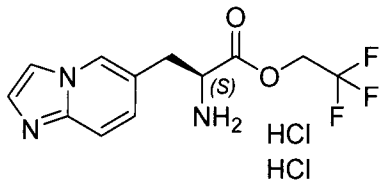
[0414]

[表7-7]

1-7-17	
	2,2,2-トリフルオロエチル(S)-2-アミノ-3-(5-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.96
	tR 2.700 min (B)
	3-ブromo-5-フェニルピリジン (142137-17-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

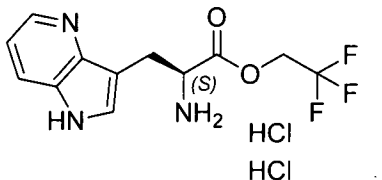
1-7-18	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(2-フェニルピリジン-4-イル)プロ

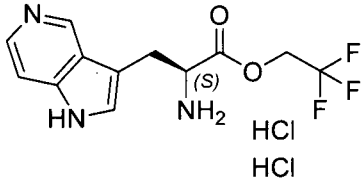
	パノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 324.94
	tR 2.604 min (B)
	4-ブromo-2-フェニルピリジン (98420-98-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

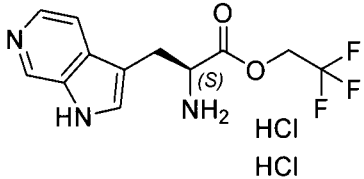
1-7-19	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.03
	tR 3.132 min (C)
	6-ブromoイミダゾ[1,2-a]ピリジン(6188-23-4)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4 M-HCl/MTHP

[0415]

[表7-8]

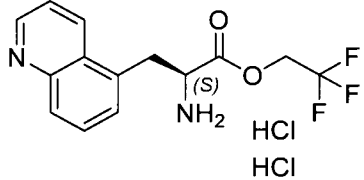
1-7-20	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 287.99
	tR 3.388 min (C)
	tert-ブチル 3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート (1316228-21-3)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-7-21	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.03
	tR 3.384 min (C)
	tert-ブチル 3-ヨード-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボキシレート (877060-48-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

1-7-22	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 288.03
	tR 3.484 min (C)
	tert-ブチル 3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート (1174038-59-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

[0416]

[表7-9]

1-7-23	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(キノリン-5-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 298.95
	tR 3.172 min (A)
	5-ブロモキノリン (4964-71-0)

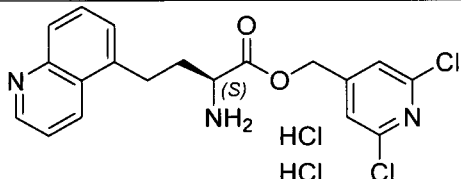
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)
	4M-HCl/MTHP

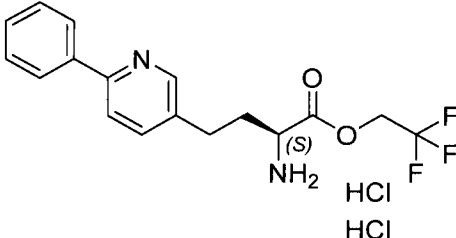
[0417] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-8 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0418]

[表 8]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

1-8-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(キノリン-5-イル)ブタノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24-9.08 (m, 2H), 8.95 (brd, J = 3.5 Hz, 3H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz), 7.68 (s, 2H), 5.38-5.27 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 390.00
	tR 3.908 min (A)
	5-ブロモキノリン(4964-71-0)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

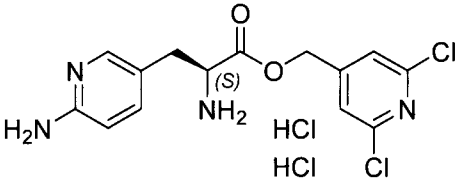
1-8-2	
2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-4-(6-フェニルピリジン-3-イル)ブタノエート二塩酸塩	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.02	
tR 2.836 min (B)	
5-プロモ-2-フェニルピリジン (27012-25-5)	
2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタン スルホナート (6226-25-1)	
4M-HCl/MTHP	

[0419] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-9 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0420]

[表 9-1]

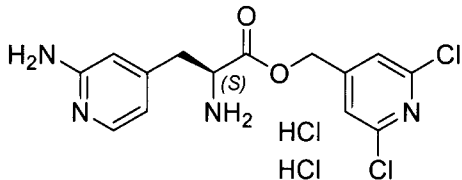
ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

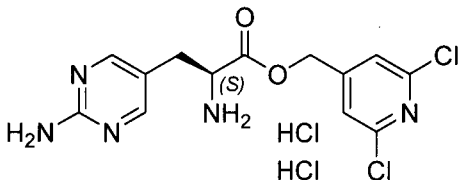
1-9-1	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-アミノピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩	
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.07 (brs, 1H), 8.82 (brs, 3H), 8.15 (brs, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 6.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.38-5.26 (m, 2H), 4.59-4.43 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H)	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.01	

tR 2.816 min (A)
2-アミノ-5-プロモピリジン(1072-97-5)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/MTHP

[0421]

[表9-2]

1-9-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-アミノピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 340.94
	tR 4.036 min (C)
	2-アミノ-4-プロモピリジン (84249-14-9)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	2,2,2-トリフルオロ酢酸 (76-05-1) 及び トリイソプロピルシラン (6485-79-6)

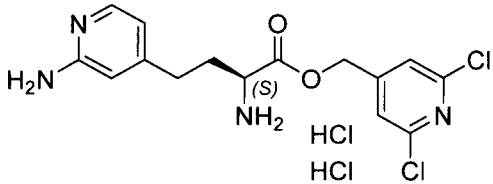
1-9-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-アミノピリミジン-5-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 342.03
	tR 3.640 min (A)
	2-アミノ-5-プロモピリミジン (7752-82-1)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

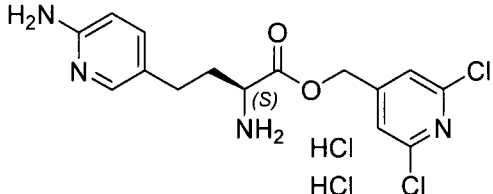
[0422] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例1-10の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0423]

[表10]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

1-10-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(2-アミノピリジン-3-イル)ブタノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.80 (brs, 1H), 8.93 (brs, 3H), 8.11 (brs, 2H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.96
	tR 3.248 min (A)
	2-アミノ-4-ブロモピリジン (84249-14-9)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

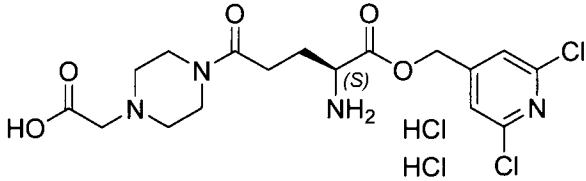
1-10-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(6-アミノピリジン-3-イル)ブタノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.98
	tR 4.448 min (A)
	2-アミノ-5-ブロモピリジン (1072-97-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/MTHP

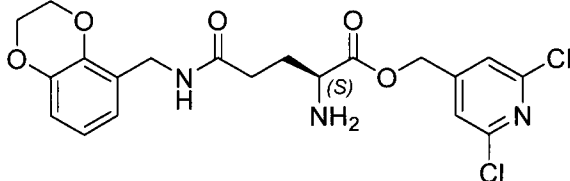
[0424] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-11 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0425]

[表 11-1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

1-11-1	
	(S)-2-(4-(4-アミノ-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.53 (s, 2H), 5.41-5.29 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 6.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10-3.60 (m, 4H), 3.60-3.38 (m, 4H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.43-2.19 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 432.98
	tR 4.128 min (C)
	tert-ブチル 2-(ピペラジン-1-イル)アセテート (112257-22-4)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/CPME

1-11-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)メチル)-L-グルタミンート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 454.08

tR 3.468 min (B)
(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)メタンアミン (261633-71-0)
4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
4M-HCl/1,4-dioxane

[0426]

[表 1 1 - 2]

1-11-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -((R)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-L-グルタミンレート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 454.06
	tR 3.620 min (B)
	(R)-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メタンアミン (46049-48-3)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4M-HCl/1,4-dioxane

[0427] 実施例 1 - 1 2 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0428]

[表 1 2]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

1-12-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (3-メトキシプロピル)グリシネート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (brs, 2H), 7.67 (s, 2H), 5.34 (s,

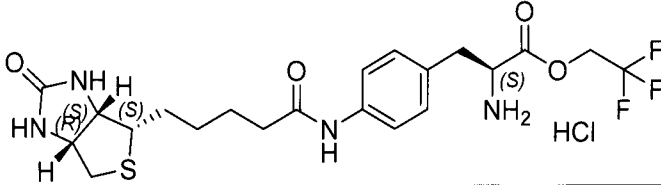
	2H), 4.17 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 307.01
	tR 3.900 min (A)

[0429] 実施例 1 - 1 3 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0430]

[表 1 3]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

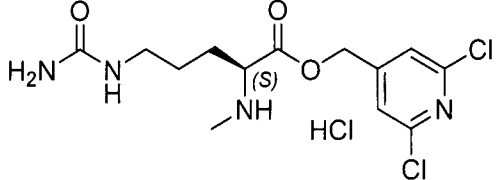
1-13-1	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)フェニル)プロパノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (brs, 1H), 8.69 (brs, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.0 Hz, 2H), 6.46 (brs, 2H), 4.94-4.81 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.72-1.26 (m, 6H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 489.09
	tR 5.068 min (A)

[0431] 実施例 1 - 1 4 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0432]

[表 1 4]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

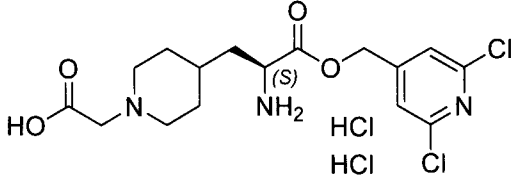
1-14-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-5-ウレイドペンタノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77-9.42 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 5.42-5.27 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.54-2.46 (s, 3H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.58-1.32 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 348.94
	tR 3.500 min (A)

[0433] 実施例 1-15 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0434]

[表 15]

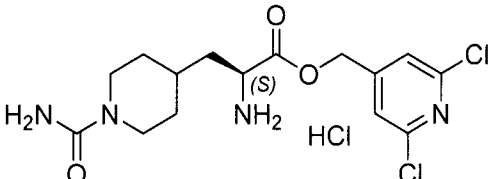
ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

1-15-1	
	(S)-2-(4-(2-アミノ-3-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)酢酸二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.99 (brs, 1H), 10.08 (brs, 1H), 8.84 (brs, 3H), 7.71 (s, 2H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.32-4.19 (m, 1H), 4.19-4.03 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.04-1.74 (m, 5H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 390.06
	tR 4.152 min (C)

[0435] 実施例 1-16 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[表 16]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

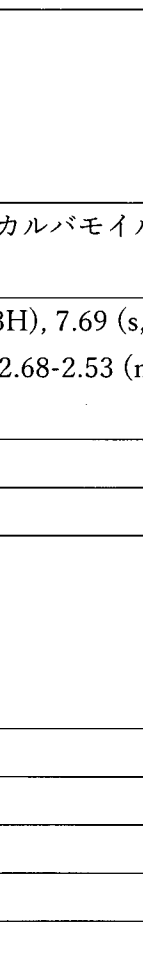
1-16-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(1-カルバモイルピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (brd, J = 4.0 Hz, 3H), 7.69 (s, 2H), 5.37-5.27 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.06-0.92 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 375.06
	tR 4.136 min (A)

[0436]

実施例 1-17 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[表 17]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

1-17-1	
	(S)-2-(4-((5-アミノ-6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メトキシ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ 7.44 (s, 2H), 5.32-5.24 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17-2.81 (m, 12H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.51-1.19 (m, 4H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 476.02

	tR 3.708 min (A)
--	------------------

[0437] 実施例 1-18 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0438]

[表 18]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

1-18-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(ベンジルスルホニル)ブタノエート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (brs, 3H), 7.70 (s, 2H), 7.46-7.33 (m, 5H), 5.39-5.26 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 416.98
	tR 3.168 min (B)

[0439] 実施例 1-19 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0440]

[表 19]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

1-19-1	
	HCl HCl

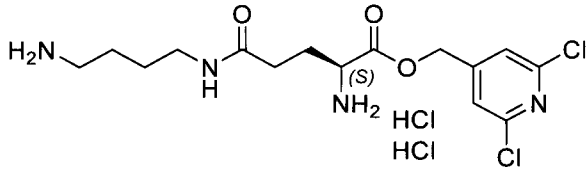
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイル-1H-イミダゾル-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (brs, 3H), 8.24 (brs, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.65-4.53 (s, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H)
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 357.98
tR 3.824 min (A)

[0441] 表中の対応する出発アミノ酸を用いて、実施例 1-20 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0442]

[表 20-1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
	出発アミノ酸 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬

1-20-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -(4-アミノブチル)-L-グルタミンエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (brs, 3H), 8.12 (t, J = 5.5 Hz), 1H), 7.94 (brs, 3H), 7.69 (s, 3H), 5.37-5.24 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.45-2.24 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.59-1.37 (m, 4H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 377.02
	tR 4.192 min (C)
	N ² -(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N ⁵ -(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-グルタミン (710326-52-6)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0443]

[表 20-2]

1-20-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(3-アミノフェニル)ブタノアート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.07
	tR 2.556 min (B)
	(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)ブタン酸 (K25791, Mimotopes)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

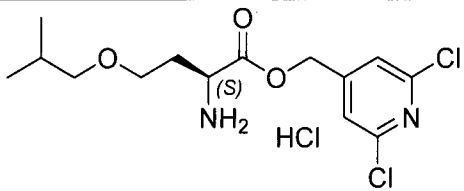
1-20-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁶ -(3-アミノプロパノイル)-L-リシネート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 376.97
	tR 3.352 min (A)
	N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-N ⁶ -(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノイル)-L-リジン (1433718-38-7)
	4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0444] 実施例 1-2 1 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0445]

[表 21]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)

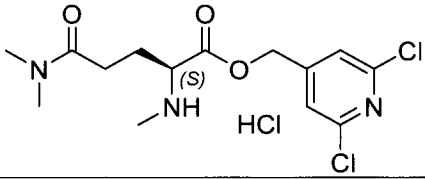
1-21-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル O-イソブチル-L-ホモセリネート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (brs, 3H), 7.68 (s, 2H), 5.35-5.25 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 0.8-40.75 (m, 6H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 336.94
	tR 3.460 min (B)

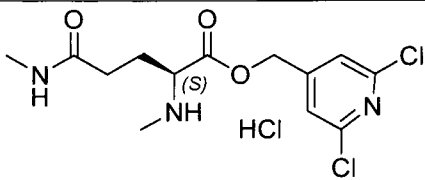
[0446] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-22 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0447]

[表 22-1]

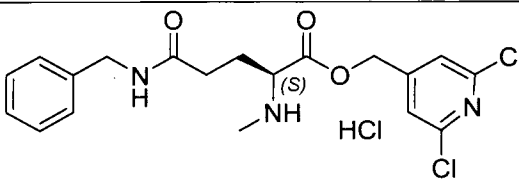
ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)

1-22-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ² ,N ⁵ ,N ⁵ -トリメチル-L-グルタミンート塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H), 7.69 (s, 2H), 5.39-5.21 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.94-2.42 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 347.98
	tR 4.588 min (A)
	ジメチルアミン塩酸塩(506-59-2)

1-22-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ² ,N ⁵ -ジメチル-L-グルタミンネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 334.02
	tR 3.720 min (A)
	メチルアミン (74-89-5)

[0448]

[表 2 2 - 2]

1-22-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル N ⁵ -ベンジル-N ² -メチル-L-グルタミンネート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 410.06
	tR 5.704 min (A)
	ベンジルアミン (100-46-9)

[0449] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-2 3 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0450]

[表 2 3 - 1]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)

1-23-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (brs, 1H), 10.46 (brs, 1H), 9.38 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.40-5.25 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 356.01
	tR 4.436 min (C)
	5-ブロモピリジン-3-オール (74115-13-2)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

1-23-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(ピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.97
	tR 3.132 min (A)
	3-ブロモピリジン (626-55-1)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

[0451]

[表 2 3 - 2]

1-23-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(ピリジン-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.96
	tR 4.176 min (C)
	4-ブロモピリジン (1120-87-2)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

1-23-4	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.01
	tR 3.436 min (A)
	5-ブロモ-2-メチルピリジン (3430-13-5)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)

1-23-5	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-3-(6-フェニルピリジン-3-イル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 339.01
	tR 4.656 min (A)
	5-ブロモ-2-フェニルピリジン (27012-25-5)
	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (6226-25-1)

[0452] 実施例 1-24 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0453]

[表 24]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)

1-24-1	
--------	--

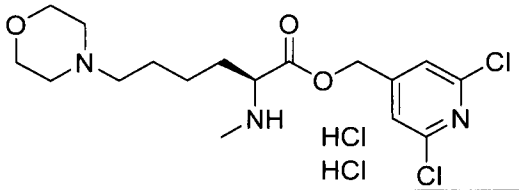
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-3-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-(メチルアミノ)プロパノエート二塩酸塩
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.08 (brs, 1H), 10.14 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.40-5.22 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 354.99
tR 4.156 min (C)

[0454] 実施例 1 - 2 5 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0455]

[表 2 5]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)

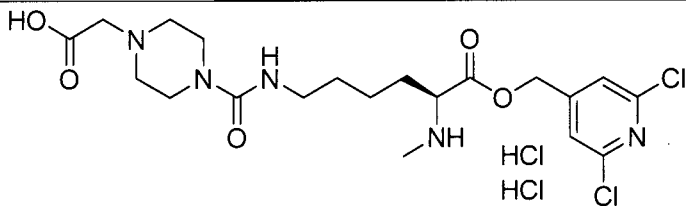
1-25-1	
(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-(メチルアミノ)-6-モルフォリノヘキサノエート二塩酸塩	
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.32 (brs, 1H), 9.91 (brs, 1H), 9.57 (brs, 1H), 7.72 (s, 2H), 5.45-5.25 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.11-2.93 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.54-1.26 (m, 2H)	
LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 390.07	
tR 4.380 min (C)	

[0456] 実施例 1 - 2 6 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0457]

[表 2 6]

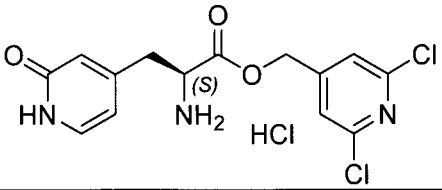
ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果

	LC/MS 分析結果
	tR(LC/MS 分析条件)
1-26-1	 <p>(S)-2-(4-(((6-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)-5-(メチルアミノ)-6-オキソヘキシル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)酢酸二塩酸塩</p> <p>¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.41 (s, 2H), 5.32-5.20 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05-2.92 (m, 12H), 2.67 (s, 3H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.44-1.04 (m, 4H)</p> <p>LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺: 490.03</p> <p>tR 3.752 min (A)</p>

[0458] 表中の対応する出発化合物を用いて、実施例 1-27 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0459]

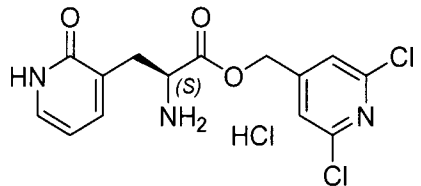
[表 27-1]

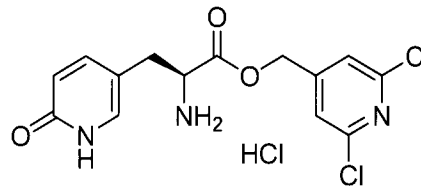
ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)
	エステル化試薬 (CAS 登録番号)
	脱保護試薬
1-27-1	 <p>(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (brs, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.42 (d, J =</p>

	7.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.93
	tR 4.972 min (C)
	4-ブロモ-2-メトキシピリジン (100367-39-3)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0460]

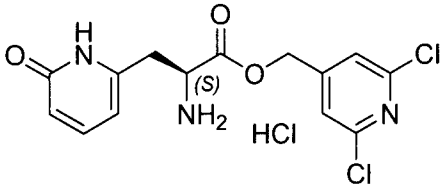
[表 27-2]

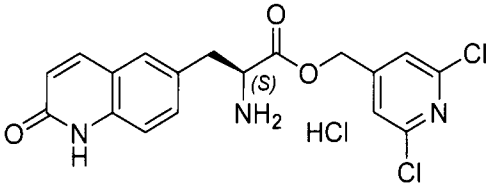
1-27-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.93
	tR 4.028 min (A)
	3-ブロモ-2-メトキシピリジン (13472-59-8)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-27-3	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 342.02
	tR 3.772 min (A)
	2-ブロモ-2-メトキシピリジン (13472-85-0)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (13472-85-0)
	4M-HCl/MTHP

[0461]

[表 27-3]

1-27-4	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 341.96
	tR 3.608 min (A)
	2-ブロモ-6-メトキシピリジン (40473-07-2)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

1-27-5	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)プロパノエート塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 391.99
	tR 4.120 min (A)
	6-ブロモ-2-メトキシキノリン (99455-05-7)
	4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン (175204-45-2)
	4 M-HCl/MTHP

[0462] 実施例 1-28 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0463]

[表 28]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)

1-28-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ブタノエート塩酸塩
	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (brs, 1H), 8.82 (brs, 3H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.36-5.24 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 1H), 2.91-2.65 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.00
	tR 4.792 min (A)
	6-プロモ-2-メトキシキノリン (99455-05-7)

[0464] 実施例 1-29 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[表 29]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	$^1\text{HNMR}$ スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)

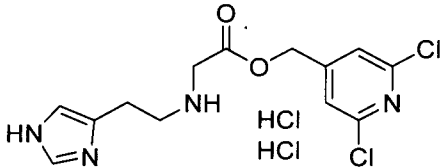
1-29-1	
	2,2,2-トリフルオロエチル (S)-2-アミノ-3-(4-(2-アミノピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (brs, 3H), 8.05 (dd, $J = 1.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.62 (brs, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.00
	tR 4.704 min (C)

[0465] 実施例 1-30 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0466]

[表 30]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)

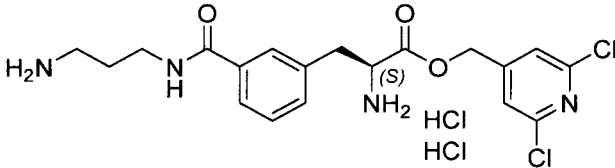
1-30-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(2-カルバモイル-1H-イミダゾル-4-イル)プロパノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.8 (brs, 1H), 9.83 (brs, 2H), 9.06 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 328.98
	tR 4.128 min (C)

[0467] 表中の対応する出発アミノ酸を用いて、実施例 1-31 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

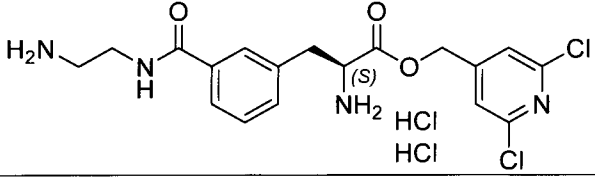
[0468]

[表 31]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ HNMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)
	出発化合物 (CAS 登録番号)

1-31-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル (S)-2-アミノ-3-(3-((3-アミノプロピル)カルバモイル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96-8.70 (m, 4H), 7.96 (brs, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 5.28-5.17 (m, 2H), 4.61-4.46 (m,

	1H), 3.37-3.24 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 425.05
	tR 3.860 min (A)
	tert-ブチル (3-アミノプロピル)カーバメート (75178-96-0)

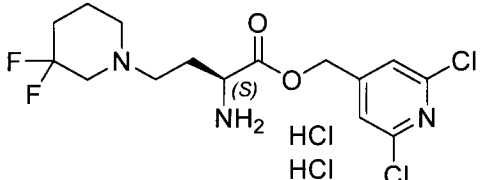
1-31-2	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-3-((2-アミノエチル)カルバモイル)フェニル)プロパノエート二塩酸塩
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 411.04
	tR 3.756 min (A)
	tert-ブチル (3-アミノエチル)カーバメート (57260-73-8)

[0469] 実施例 1-3 2 の手順に従い、以下に示す化合物を合成した。

[0470]

[表 3 2]

ExampleNo.	構造
	化合物名
	¹ H NMR スペクトル解析結果
	LC/MS 分析結果
	tR (LC/MS 分析条件)

1-32-1	
	(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル(S)-2-アミノ-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブタノエート二塩酸塩
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.3 (brs, 1H), 8.91 (brs, 3H), 7.74 (s, 2H), 5.39-5.27 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.17-2.84 (m, 6H), 2.47-1.62 (m, 6H)
	LC-MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 381.99
	tR 3.912 min (A)

[0471]

実施例2：tRNAのアミノアシル化の確認およびアミノアシル化効率の測定

本実施形態では、フレキシザイムを使用し、実施例1で合成した活性エステルを基質として、tRNAのアミノアシル化を行った。多様なアミノ酸によるアシル化を簡便に確認するため、開始tRNA (tRNA^{Met}) の代わりに、その短鎖アナログに相当するマイクロヘリックス (Microhelix) を用いてアシル化反応を行い、反応後の溶液はアミノアシル化の効率を確認するために酸性条件下でのポリアクリルアミドゲル電気泳動分析を行った。Microhelixに由来するバンドがアミノアシル化されると移動度が遅くなる。Microhelixのバンドとアシル化microhelixのバンドの強度を比較することでアミノアシル化効率が決定できる。

[0472]

実施例2-1：(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-イソロイシネート(化合物番号21)および(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルグリシネート(化合物番号99)のtRNAのアミノアシル化効率の測定

アシル化反応は、50mM HEPES-K buffer (pH7.5)、50mM MgCl₂中で25Mフレキシザイム(dFx)、25μM tRNAアナログ(microhelix)、および5mM基質を20%DMSOに加えて、氷上にて終夜反応させた。dFxの塩基配列を配列番号3に示す。

[0473] その詳細な手順としては、超純水3μLに500mM HEPES-K buffer (pH7.5) 1μL、250μMフレキシザイム(dFx) 1μL、250μM tRNAアナログ1μLを加え、95℃で2分加熱し、5分間室温にて冷却した。250mM MgCl₂ 2μLを加え、氷上にて1分間静置した。DMSO 1.5μL、100mM基質0.5μLを加えることによりtRNAアナログのアシル化反応を開始し、氷上にて終夜静置した。3M酢酸ナトリウムpH5.2を1μL加えることにより反応を停止した。この溶液を酸性条件下、20%の変性PAGE(50mM酢酸ナトリウム、6M尿素)で解析した。

[0474] 基質として、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル-L-イソロイシネート(化合物番号21)または(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルグリシネート(化合物番号99)を用いた場合のアシル化の結果を図1-1および図1-2に示す。本結果より、アミノ酸誘導体が効率よくフレキシザイムによってアシル化されることが確認された。

[0475]

実施例 2-2 : 2, 2, 2-トリフルオロエチル (S) - 2-アミノ-4-フェニル
ブタノエート (化合物番号 47) および 2, 2, 2-トリフルオロエチル (S) - 2-アミノ
-3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) プロパノエート (化合物番号 8
1) の tRNA のアミノアシル化効率の測定

アシル化反応は、50 mM H e p e s - K b u f f e r (pH 7. 5)、600 mM
M g C l ₂ 中で 25 μM フレキシザイム (e F x)、25 μM tRNA アナログ (m i c r o h
e l i x)、および 5 mM 基質を 20% DMSO に加えて、氷上にて終夜反応させた。e F x
の核酸配列を配列番号 2 に示す。

[0476] その詳細な手順としては、超純水 12 μL に 500 mM H e p e s - K b u f f
e r (pH 7. 5) 4 μL、250 μM フレキシザイム (e F x) 4 μL、250 μM t R
N A アナログ 4 μL を加え、95℃ で 3 分加熱し、5 分間室温にて冷却した。3 M M g C l ₂
8 μL を加え、混合物を室温で 5 分静置した後、氷上にて 5 分静置した。DMSO 6 μL、1
00 mM 基質 2 μL を加えることにより tRNA アナログのアシル化反応を開始し、氷上にて
終夜静置した。3 M 酢酸ナトリウム pH 5. 2 を 4 μL 加えることにより反応を停止した。こ
の溶液を酸性条件下、20% の変性 P A G E (50 mM 酢酸ナトリウム、6 M 尿素) で解析し
た。

[0477] 基質として、2, 2, 2-トリフルオロエチル (S) - 2-アミノ-4-フェニルブ
タノエート (化合物番号 47) および 2, 2, 2-トリフルオロエチル (S) - 2-アミノ-
3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) プロパノエート (化合物番号 81)
を用いた場合のアシル化の結果を図 1-3 および図 1-4 に示す。本結果より、アミノ酸誘導
体が効率よくフレキシザイムによってアシル化されることが確認された。

[0478]

試験例 :

実施例 1-1 で調製した化合物 21、47、81 および 99 について、示差走査熱量測定
(D S C) を行い、反応開始温度 (T_{DSC}) および反応熱量 (Q_{DSC}) を算出した。なお、2,4-ジニトロト
ルエン (化合物番号 115) およびベンゾイルパーオキシド (化合物番号 116) の Q_{DSC} および T_{DSC} の値
は、以下の文献に記載の値を使用した。

反応性物質のDSCデータ集(2)(RIIS-SD-89)、

https://www.jniosh.johas.go.jp/publication/houkoku/houkoku_2007_03_list.html

示差走査熱量測定(DSC)の詳細な手順は以下の通りである。

[0479]

アミノ酸の活性エステル(約2mg)をSUS耐圧セルに密封したものを熱流束型の示差走査熱量計にセットし、窒素50mL/minの雰囲気下において、10°C/minで、500°Cまで昇温した。セルに封入する作業は大気下で実施し、基準物質は空セルを用いた。同条件で測定したインジウム(In)の値を標準として、補正に使用した。

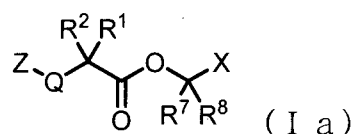
[0480] その結果を図2に示す。図2は、2,4-ジニトロトルエン(化合物番号115)とベンゾイルパーオキシド(化合物番号116)を基準化合物として、 Q_{DSC} と T_{DSC} のそれぞれの基準点をプロットした2点を結ぶ直線を危険判定線とし、各アミノ酸の活性エステルの危険性の有無を確認した結果である。図中、点線は危険判定線を示す。判定線上またはその上方にあれば「危険性あり」(危険物第5類に該当する)となり、下方にあれば「危険性なし」(危険物第5類に該当しない)と判定される。横軸は $\log(T_{DSC}-25)$ の値を、縦軸は $\log Q_{DSC}$ の値を示す。図中-L-Hph-DBE_HClは3,5-ジニトロベンジル(S)-2-アミノ-4-フェニルブタノエート(化合物番号114)の塩酸塩を示し、Gly-DBE_HClは3,5-ジニトロベンジルグリシネート(化合物番号112)の塩酸塩を示し-L-Ile-DBE_HClは3,5-ジニトロベンジルL-イソロイシネート(化合物番号111)の塩酸塩を示し-L-W7N-DBE_HClは3,5-ジニトロベンジル(S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート(化合物番号113)の塩酸塩を示し-L-Ile-DCPE_HClは(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルL-イソロイシネート(化合物番号21)を示し-L-W7N-TEE_HClは2,2,2-トリフルオロエチル(S)-2-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート(化合物番号81)を示し、Gly-DCPE_HClは(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチルグリシネート(化合物番号99)を示す。L-Hph-DBE_HCl、Gly-DBE_HCl、L-Ile-DBE_HCl、L-W7N-DBE_HClは、危険判定線の上方にプロットされ、L-Ile-DCPE_HCl、L-W7N-TEE_HCl、Gly-DCPE_HClは危険判定線の下方にプロットされた(図2)。以上から、DCPEおよびTEEは危険物第5類に該当しない、と判断されることが示された。

請求の範囲

[請求項1]

式(I a) :

[化1]



[式中、Xは、2以上のハロゲン原子で置換されたピリジル、または3以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキルであり；

Zは、-NR⁵R⁶または-OR^dであり

Qは、

[化2]



で表される基であり、

nは、0～3の整数であり、好ましくはnは、0～2の整数であり、

R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₃アルキルから選択され；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y³から選択される1以上の置換基により置換されていても

よい5～14員ヘテロアリール、 $-\text{COOR}^{11}$ 、および $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ から選択され、または

R^1 および R^5 は、それらが結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1～3の整数である場合、 R^1 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-\text{COOR}^{11}$ 、および $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ から選択され、または

R^3 および R^4 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} 炭素環、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環を形成し、

n が1～3の整数である場合、 R^5 およびいずれか1つの R^3 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～10員含窒素非芳香族ヘテロ環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} は、それぞれ独立に、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^1 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーールから選択され、

Y^1 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y^2 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーール、 $-SH$ 、 $-COOR^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(O)_pR^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-SO_2NR^{26}R^{27}$ 、および $-CONR^{28}R^{29}$ 、およびオキソから選択され、

Y³は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR²¹、-NR²²R²³、-S(O)_pR²⁴、-OR²⁵、-SO₂NR²⁶R²⁷、および-CONR²⁸R²⁹から選択され、

R²¹、R²⁶、R²⁷、R²⁸、およびR²⁹は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R²²、およびR²⁵は、それぞれ独立に、水素原子、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁴から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロ

アリール、 $-\text{COR}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{COOR}^{a4}$ 、 $-\text{C} (= \text{NR}^{a5}) \text{NR}^{a6}\text{R}^{a7}$ 、 $-\text{S} (\text{O})_p\text{R}^{24}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^{a8}\text{R}^{a9}$ から選択され、

R^{23} は、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{24} は、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、および R^{a9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^4 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^5 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^6 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

Y⁴は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁵から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁶から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、および-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁵は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、-CONR³⁸R³⁹、およびオキソから選択され、

Y⁶は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y⁷から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y⁸から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y⁹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR³¹、-NR³²R³³、-S(O)_pR³⁴、-OR³⁵、-SO₂NR³⁶R³⁷、および-CONR³⁸R³⁹から選択され、

R^{31} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、および R^{39} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{32} 、および R^{35} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-COR^{b1}$ 、 $-CONR^{b2}R^{b3}$ 、 $-CO_2R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{b5})NR^{b6}R^{b7}$ 、および $-SO_2NR^{b8}R^{b9}$ から選択され、

R^{33} は、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{34} は、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b8} 、および R^{b9} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{12-10} アルケニル、 Y^7 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^8 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^9 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールから選択され、

Y^7 は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3～14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-COOR^{40}$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-S(O)_pR^{43}$ 、 $-OR^{44}$ 、 $-SO_2NR^{45}R^{46}$ 、および $-CONR^{47}R^{48}$ 、およびオキソから選択され、

Y⁸は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR⁴⁰、-NR⁴¹R⁴²、-S(O)_pR⁴³、-OR⁴⁴、-SO₂NR⁴⁵R⁴⁶、-CONR⁴⁷R⁴⁸、およびオキソから選択され、

Y⁹は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、-SH、-COOR⁴⁰、-NR⁴¹R⁴²、-S(O)_pR⁴³、-OR⁴⁴、-SO₂NR⁴⁵R⁴⁶、および-CONR⁴⁷R⁴⁸から選択され、

R⁴⁰、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、およびR⁴⁸は、それぞれ独立に、水素原子、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置

換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{41} 、および R^{44} は、それぞれ独立に、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、 $-COR^{c1}$ 、 $-CONR^{c2}R^{c3}$ 、 $-COOR^{c4}$ 、 $-C(=NR^{c5})NR^{c6}R^{c7}$ 、および $-SO_2NR^{c8}R^{c9}$ から選択され、

R^{42} は、水素原子、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリール、および Y^{12} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{43} は、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルケニル、 Y^{10} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{2-10} アルキニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニル、 Y^{11} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^{12} から

選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、およびR^{c9}は、それぞれ独立に、水素原子、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹⁰から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、Y¹¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、Y¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、およびY¹²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリールから選択され、

Y¹⁰は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択されるC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルス

ルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y¹¹は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、およびオキソから選択され、

Y¹²は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよ

いC₂₋₁₀アルキニル、ハロゲン原子およびアルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル、ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、およびハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルから選択され、

pは、それぞれ独立に、0~2の整数であり、

R⁵は、水素原子、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上にY¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、Y¹³から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C₁₋₁₀アルコキシ)カルボニル、ハロゲン原子によって置換されてもよい(C₁₋₁₀アルキル)カルボニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル、Y¹から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキニル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、Y²から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルケ

ニル、 Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい3~14員非芳香族ヘテロシクリル、 Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{6-14} アリーール、および Y^3 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい5~14員ヘテロアリーールから選択され、

R^6 は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ)カルボニル、(C_{1-10} アルキル)カルボニルから選択され、または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、イミド構造を有する5~14員含窒素ヘテロシクリル、または Y^2 から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい2以上の窒素原子を環原子として含む3~14員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

R^4 は、水素原子、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジル、ベンゼン環上に Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル、 Y^{13} から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいフェニルカルボニル、(C_{1-10} アルコキシ)カルボニル、(C_{1-10} アルキル)カルボニルから選択され、

Y^{13} は、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-10} アルコキシ、および C_{1-10} アルキルから選択され、

前記3~14員非芳香族ヘテロシクリルが単環のヘテロシクリルの場合、該ヘテロシクリルはベンゼン環と縮合していてもよく、

前記 C_{6-14} アリーールがフェニルの場合、該フェニルは5~7員非芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい]

により表される化合物、またはその塩(但し、式中、Zがヒドロキシであり、nが0であり、 R^7 および R^8 が水素原子であり、Xが2,6-ジクロロピリジン-4-イルであり、

R^1 および R^2 が水素原子であるか、

R^1 が水素原子であり、 R^2 がメチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、またはイソブチルであるか、または

R^1 がエチルであり、 R^2 がメチル、またはエチルである化合物を除く)。

[請求項2]

Zが $-NR^5R^6$ である、請求項1に記載の化合物、またはその塩。

[請求項3]

nが0または1である、請求項1または2に記載の化合物、またはその塩。

[請求項4]

R^1 が水素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項5]

R^7 および R^8 が水素原子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項6]

Xが、2,6-ジハロ-4-ピリジルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項7]

Xが、2,6-ジクロロ-4-ピリジルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項8]

Xが、パーフルオロ C_{1-3} アルキルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項9]

Xが、トリフルオロメチルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項10]

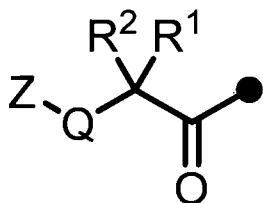
請求項1～9に記載の化合物またはその塩を含む、tRNAのアシル化に用いるための組成物。

[請求項11]

フレキシザイムの存在下でのtRNAのアシル化に用いるための請求項10に記載の組成物。

3'末端がアシル化されたtRNAの製造方法であって、3'末端のアシル基が：

[化6]

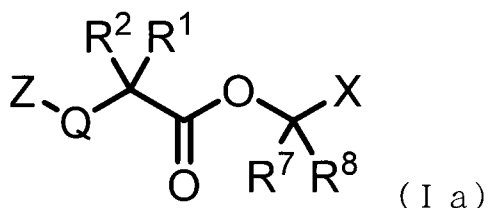


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Q および Z が、請求項1～9のいずれか1項に定義されたとおりである]

で表される基であり、

式(Ia)：

[化7]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 Q 、 X および Z が、請求項1～9のいずれか1項に定義されたとおりである]

で表される化合物を、フレキシザイムの存在下、tRNAと反応させることを含む、前記製造方法。

[請求項16]

ペプチドライブラリーの調製方法であって、

請求項14に記載の方法により、3'末端がアシル化されたtRNAを製造すること、

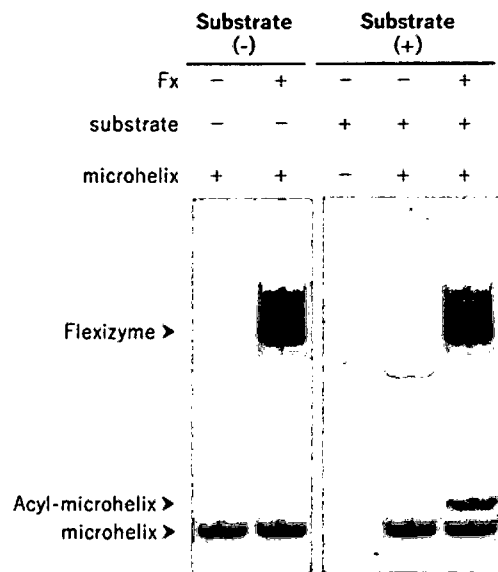
mRNAのライブラリーを調製すること、および

mRNAライブラリーから無細胞翻訳系を用いて各mRNAに対応するペプチドを合成し、

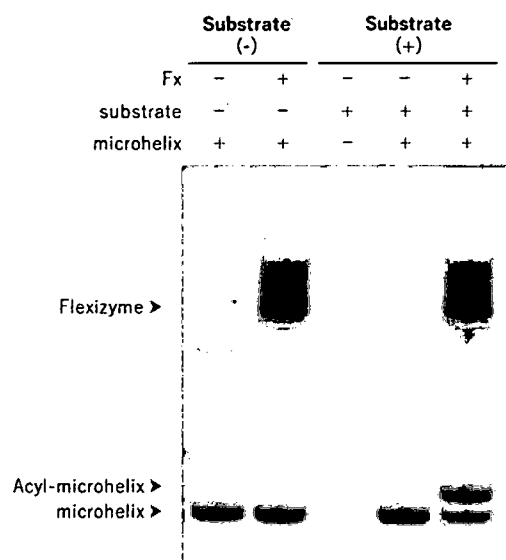
ペプチドライブラリーを調製すること


を含む、前記方法。

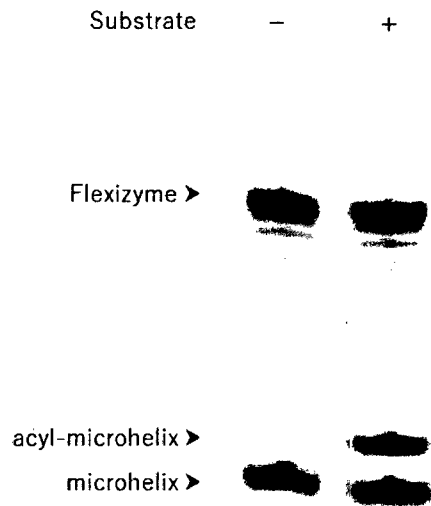
[1 - 1]




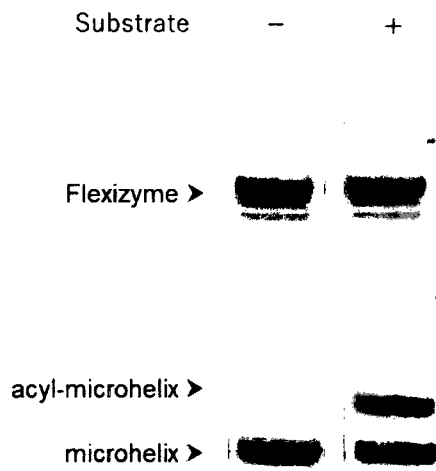
[1 - 2]



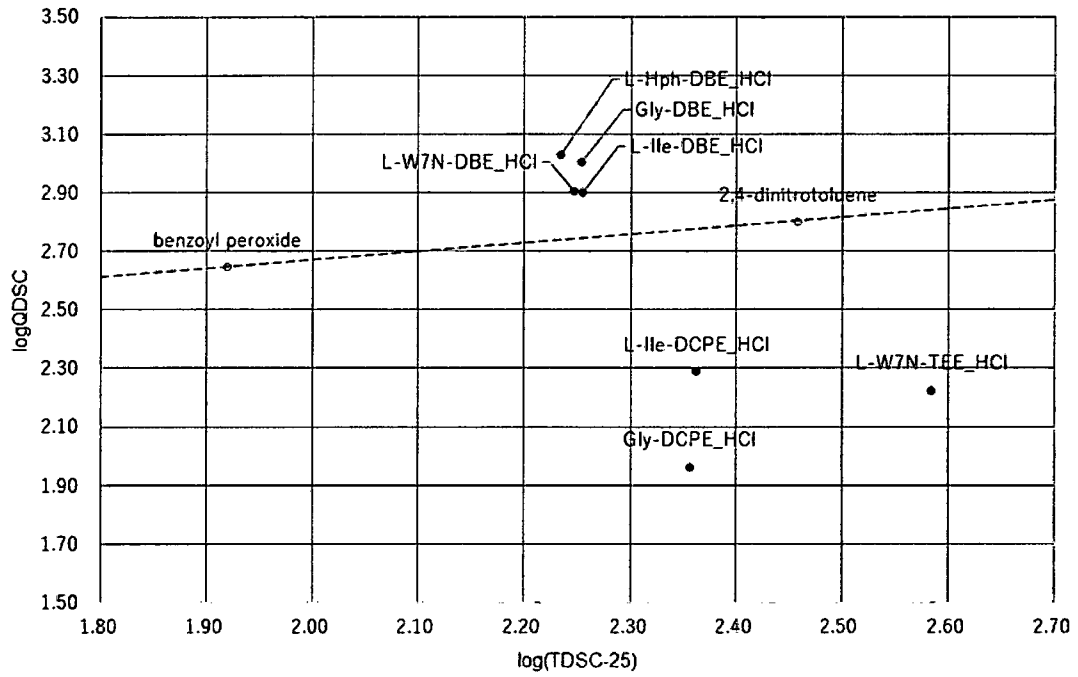
[ 1 - 3]



[ 1 - 4]



[2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/021439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 229/08(2006.01)i; *C07C 227/18*(2006.01)i; *C07C 231/02*(2006.01)i; *C07C 233/47*(2006.01)i; *C07D 209/18*(2006.01)i; *C07D 213/55*(2006.01)i; *C07D 213/61*(2006.01)i; *C07D 213/62*(2006.01)i; *C07D 213/74*(2006.01)i; *C07D 213/79*(2006.01)i; *C07D 215/12*(2006.01)i; *C07D 217/26*(2006.01)i; *C07D 231/56*(2006.01)i; *C07D 401/12*(2006.01)i; *C07D 405/12*(2006.01)i; *C07D 409/12*(2006.01)i; *C07D 413/12*(2006.01)i; *C07D 471/04*(2006.01)i; *C07D 495/04*(2006.01)i; *C12N 15/09*(2006.01)i; *C40B 40/10*(2006.01)i

FI: C07C229/08; C07C227/18 CSP; C07C231/02; C07C233/47; C07D209/18; C07D213/55; C07D213/61; C07D213/62; C07D213/74; C07D213/79; C07D215/12; C07D217/26; C07D231/56 C; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D471/04 104Z; C07D471/04 108A; C07D495/04 103; C12N15/09 Z ZNA; C40B40/10

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)

C07C229/08; C07C227/18; C07C231/02; C07C233/47; C07D209/18; C07D213/55; C07D213/61; C07D213/62; C07D213/74; C07D213/79; C07D215/12; C07D217/26; C07D231/56; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D471/04; C07D495/04; C12N15/09; C40B40/10

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-171864 A (DAINIPPON INK & CHEMICALS INC.) 29 June 1999 (1999-06-29) paragraph [0093], table 17, paragraph [0094], table 18, paragraph [0039], table 3, paragraph [0040], table 4	1-7, 12-14
A		8-11, 15, 16
X	RN 2705477-27-4, etc., 04 October 2021, STN file REGISTRY [online], [retrieved on 07 August 2023]	1-7
A	entire text	8-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

08 August 2023

Date of mailing of the international search report

22 August 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/021439

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RN 1808839-89-5, etc., 29 September 2015, STN file REGISTRY [online], [retrieved on 07 August 2023]	1-6
A	entire text	7-16
X	RN 2273065-21-5, etc., 26 February 2019, STN file REGISTRY [online], [retrieved on 08 August 2023]	1-5, 8, 9
A	entire text	6, 7, 10-16
X	SCHROEDER, G.K. et al., The Rate Enhancement Produced by the Ribosome: An Improved Model, <i>Biochemistry</i> , 2007, vol. 46, no. 13, pp. 4037-4044, DOI:10.1021/bi602600p	1-5, 8, 9
A	ABSTRACT, scheme 1	6, 7, 10-16
X	US 5534541 A (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT) 09 July 1996 (1996-07-09)	1-5, 8, 9
A	table 1	6, 7, 10-16
X	LAROCHE, B. et al., Photochemical chemoselective alkylation of tryptophan-containing peptides, <i>Organic Letters</i> , 2021, vol. 23, no. 2, pp. 285-289, (including "Supporting Information," pp. S1, 2, 17), DOI:10.1021/acs.orglett.0c03735	1-5, 8, 9
A	2,2,2-trifluoroethyl glycinate hydrochloride salt (p. S17, preparation of compound 4c)	6, 7, 10-16
X	ZHANG, S. et al., High-effective approach from amino acid esters to chiral amino alcohols over Cu/ZnO/Al ₂ O ₃ catalyst and its catalytic reaction mechanism, <i>Scientific Reports</i> , 2016, 6:33196, pp. 1-15, DOI:10.1038/srep33196	1-5, 8, 9
A	table 4	6, 7, 10-16
X	CN 106467471 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 01 March 2017 (2017-03-01)	1-5, 8, 9
A	paragraph [0096]	6, 7, 10-16
X	US 2022/0144883 A1 (PHOSFISH LLC) 12 May 2022 (2022-05-12)	1-5, 8, 9
A	example 2.3 (paragraph [0095])	6, 7, 10-16
X	JP 58-150547 A (ROKE, Bernard) 07 September 1983 (1983-09-07)	1-5, 8, 9, 12-14
A	example 13	6, 7, 10, 11, 15, 16
X	WO 2017/133517 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 August 2017 (2017-08-10)	1-5, 8, 9, 12-14
A	example 61	6, 7, 10, 11, 15, 16
X	JP 9-208541 A (NIHON NOHYAKU CO., LTD.) 12 August 1997 (1997-08-12)	1-5, 8, 12-14
A	paragraphs [0022], [0035], compound 16, example 8	6, 7, 9-11, 15, 16

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

"The form of Annex C/ST.25 text file" above shall read as "the form of ST.26."

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/021439

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	11-171864	A	29 June 1999	US 6281231 B1 tables 3, 4, 17, 18	
				WO 1999/012907 A1	
				EP 1016661 A1	
				CN 1270581 A	
				KR 10-2001-0023728 A	
US	5534541	A	09 July 1996	EP 450355 A1	
CN	106467471	A	01 March 2017	(Family: none)	
US	2022/0144883	A1	12 May 2022	WO 2022/103990 A1	
JP	58-150547	A	07 September 1983	US 4618708 A example 13	
				EP 82088 A1	
WO	2017/133517	A1	10 August 2017	CN 107709288 A	
JP	9-208541	A	12 August 1997	WO 1997/019908 A1 p. 21, scheme 1, method A, p. 31, compound 16, example 8	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07C 229/08(2006.01)i; C07C 227/18(2006.01)i; C07C 231/02(2006.01)i; C07C 233/47(2006.01)i; C07D 209/18(2006.01)i; C07D 213/55(2006.01)i; C07D 213/61(2006.01)i; C07D 213/62(2006.01)i; C07D 213/74(2006.01)i; C07D 213/79(2006.01)i; C07D 215/12(2006.01)i; C07D 217/26(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C12N 15/09(2006.01)i; C40B 40/10(2006.01)i</p> <p>FI: C07C229/08; C07C227/18 CSP; C07C231/02; C07C233/47; C07D209/18; C07D213/55; C07D213/61; C07D213/62; C07D213/74; C07D213/79; C07D215/12; C07D217/26; C07D231/56 C; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D471/04 104Z; C07D471/04 108A; C07D495/04 103; C12N15/09 Z ZNA; C40B40/10</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07C229/08; C07C227/18; C07C231/02; C07C233/47; C07D209/18; C07D213/55; C07D213/61; C07D213/62; C07D213/74; C07D213/79; C07D215/12; C07D217/26; C07D231/56; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D413/12; C07D471/04; C07D495/04; C12N15/09; C40B40/10</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 11-171864 A (大日本インキ化学工業株式会社) 29.06.1999 (1999 - 06 - 29) [0093]表17、[0094]表18、[0039]表3、[0040]表4</td> <td>1-7, 12-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>8-11, 15, 16</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>RN 2705477-27-4等, 2021.10.04, STN file REGISTRY [online], [検索日 2023.08.07]</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>8-16</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリ</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	JP 11-171864 A (大日本インキ化学工業株式会社) 29.06.1999 (1999 - 06 - 29) [0093]表17、[0094]表18、[0039]表3、[0040]表4	1-7, 12-14	A		8-11, 15, 16	X	RN 2705477-27-4等, 2021.10.04, STN file REGISTRY [online], [検索日 2023.08.07]	1-7	A	全文	8-16
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
X	JP 11-171864 A (大日本インキ化学工業株式会社) 29.06.1999 (1999 - 06 - 29) [0093]表17、[0094]表18、[0039]表3、[0040]表4	1-7, 12-14															
A		8-11, 15, 16															
X	RN 2705477-27-4等, 2021.10.04, STN file REGISTRY [online], [検索日 2023.08.07]	1-7															
A	全文	8-16															
国際調査を完了した日	08.08.2023	国際調査報告の発送日	22.08.2023														
名称及びあて先	日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）	鳥居 福代 4H 3436 電話番号 03-3581-1101 内線 3443														

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	RN 1808839-89-5等, 2015.09.29, STN file REGISTRY [online], [検索日 2023.08.07]	1-6
A	全文	7-16
X	RN 2273065-21-5等, 2019.02.26, STN file REGISTRY [online], [検索日 2023.08.08]	1-5, 8, 9
A	全文	6, 7, 10-16
X	SCHROEDER, G.K. et al., The Rate Enhancement Produced by the Ribosome: An Improved Model, Biochemistry, 2007, Vol., 46, No.13, pp.4037-4044, DOI:10.1021/bi602600p	1-5, 8, 9
A	ABSTRACT、Scheme 1	6, 7, 10-16
X	US 5534541 A (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT) 09.07.1996 (1996 - 07 - 09)	1-5, 8, 9
A	TABLE 1	6, 7, 10-16
X	LAROCHE, B. et al., Photochemical chemoselective alkylation of tryptophan-containing peptides, Organic Letters, 2021, Vol.23, No.2, pp.285-289, (Supporting Informationのpp.S1, 2, 17を含む), DOI:10.1021/ acs.orglett.0c03735	1-5, 8, 9
A	2,2,2-trifluoroethyl glycinate hydrochloride salt (p.S17 化合物4c の調 製)	6, 7, 10-16
X	ZHANG, S. et al., High-effective approach from amino acid esters to chiral amino alcohols over Cu/ZnO/Al ₂ O ₃ catalyst and its catalytic reaction mechanism, Scientific Reports, 2016, 6:33196, pp.1-15, DOI:10.1038/srep33196	1-5, 8, 9
A	Table 4	6, 7, 10-16
X	CN 106467471 A (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 01.03.2017 (2017 - 03 - 01)	1-5, 8, 9
A	[0096]	6, 7, 10-16
X	US 2022/0144883 A1 (PHOSFISH LLC) 12.05.2022 (2022 - 05 - 12)	1-5, 8, 9
A	実施例2.3 ([0095])	6, 7, 10-16
X	JP 58-150547 A (ベルナール・ロケ) 07.09.1983 (1983 - 09 - 07)	1-5, 8, 9, 12-14
A	実施例13	6, 7, 10, 11, 15, 16
X	WO 2017/133517 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10.08.2017 (2017 - 08 - 10)	1-5, 8, 9, 12-14
A	実施例61	6, 7, 10, 11, 15, 16
X	JP 9-208541 A (日本農薬株式会社) 12.08.1997 (1997 - 08 - 12)	1-5, 8, 12-14
A	[0022]、[0035]化合物16、実施例8	6, 7, 9-11, 15, 16

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 紙形式又はイメージファイル形式
- b. 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

上記「附属書C/ST.25 テキストファイル形式」は「ST.26 形式」と読み替える。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/021439

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 11-171864 A	29.06.1999	US 6281231 B1 表 3, 4, 17, 18	
		WO 1999/012907 A1	
		EP 1016661 A1	
		CN 1270581 A	
		KR 10-2001-0023728 A	
US 5534541 A	09.07.1996	EP 450355 A1	
CN 106467471 A	01.03.2017	(ファミリーなし)	
US 2022/0144883 A1	12.05.2022	WO 2022/103990 A1	
JP 58-150547 A	07.09.1983	US 4618708 A 実施例13	
		EP 82088 A1	
WO 2017/133517 A1	10.08.2017	CN 107709288 A	
JP 9-208541 A	12.08.1997	WO 1997/019908 A1 p. 21スキーム1のA法、p. 31 化合物16、実施例8	