(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
2019年10月3日(03.10.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/189778 A1

(51) 国際特許分類:

| | |
|---|---|
| *C07D 215/44* (2006.01) | *C07D 405/14* (2006.01) |
| *A61K 31/4709* (2006.01) | *C07D 409/14* (2006.01) |
| *A61K 31/4985* (2006.01) | *C07D 413/12* (2006.01) |
| *A61K 31/551* (2006.01) | *C07D 413/14* (2006.01) |
| *A61P 35/00* (2006.01) | *C07D 487/04* (2006.01) |
| *C07D 215/46* (2006.01) | *C07D 487/08* (2006.01) |
| *C07D 401/12* (2006.01) | *C07D 495/14* (2006.01) |
| *C07D 401/14* (2006.01) | *C07D 519/00* (2006.01) |

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/014042

(22) 国際出願日： 2019年3月29日(29.03.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-068816 2018年3月30日(30.03.2018) JP

(71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社(**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町１丁目６番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 内田 賢司(**UCHIDA Kenji**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 川井 諒平(**KAWAI Ryohei**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 山本 圭介(**YAMAMOTO Keisuke**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 金井 寿美(**KANAI Toshimi**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 伊古田 秀夫(**IKOTA Hideo**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 今枝 隆(**IMAEDA Takashi**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP). 吉田 慶(**YOSHIDA Kei**); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).

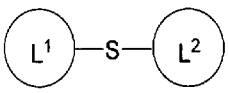
(74) 代理人: 永井 浩之, 外(**NAGAI Hiroshi** et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内１丁目６番６号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) **Title:** COMPOUND WITH ANTICANCER ACTIVITY

(54) 発明の名称： 抗がん活性を有する化合物




(I)

(57) **Abstract:** A compound with anticancer activity or a pharmaceutically permissible salt thereof is provided. A compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is used. (In the formula, $L^1$ and$L^2$ are the same or different and represent a group represented by one formula selected from formulas (A) to (F), and S represents a group represented by one formula selected from formulas (S1) to (S18).

(57) 要約：抗がん活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。下記式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる：(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す)。



WO 2019/189778 A1

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：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

# 明　細　書

## 発明の名称 ： 抗がん活性を有する化合物

## 関連出願の参照

[0001] 本願特許出願は、２０１８年３月３０日に出願された日本出願特願２０１８－６８８１６号に基づく優先権の主張を伴うものであり、この日本出願の全開示内容は、引用することにより本願発明の開示の一部とされる。

## 技術分野

[0002] 本発明は、抗がん活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩等に関する。

## 背景技術

[0003] ヒトにおいては、ヒストン蛋白質のアセチル化リシンを認識する46のブロモドメイン蛋白質が知られている。その中の一つとして、BET(bromodomain and extra-teminal domain) ファミリーが報告されており、ヒストンH3およびH4のアセチルリシンを認識する。BETファミリーには、BRD(bromodomain containing protein)2、BRD3、BRD4およびBRDT (bromodomain testis specific protein)が知られている。BETファミリー蛋白質は、N末に2つのブロモドメイン(BD1、BD2)を有し、配列はファミリー間で 強く保存されている。また、BET蛋白質は、がんの増殖[非特許文献1および2参照]や炎症の進展[非特許文献3参照]に関与していることが報告されている。

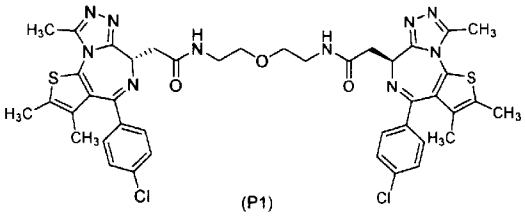
[0004] BRD4は有糸分裂染色体上にP-TEBbをリクルートすることにより、増殖を促進する遺伝子の発現を亢進する。NUT-midline carcinoma (NMC) においては、BRD4-NUT融合蛋白質によって、c-MYC蛋白質の発現上昇が確認されている[非特許文献4参照]。また、ヒト多発性骨髄腫由来MM1.S細胞において、BET阻害薬JQ-1処置により発現低下する遺伝子の中で、MYC遺伝子の発現低下の程度は最も著しいレベルであることも報告されている[非特許文献5参照]。

[0005] 代表的なBET阻害剤としてRVX-208/Apabetalone[非特許文献6参照]、I-BET762/GSK-525762A[非特許文献7参照]、OTX-015/MK8628[非特許文献8参照]、CPI-

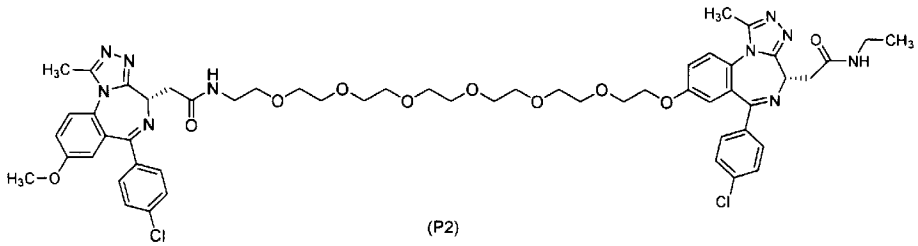
0610[非特許文献9参照]、TEN-010[非特許文献10参照]、ABBV-075[非特許文献11参照]等の臨床試験が進行中である。これらの薬剤のうち、RVX-208以外は、がん治療薬として開発されている。

[0006] また、近年、2価のBET阻害剤として、BD1および BD2ドメインを同時に阻害することにより、より強力なBET阻害活性を示す化合物も報告されている(非特許文献12参照)。上記のような2価のBET阻害剤としては、例えば、下記式(P1)～(P5)で表される化合物等が知られている(非特許文献12、特許文献1、2および3参照)。

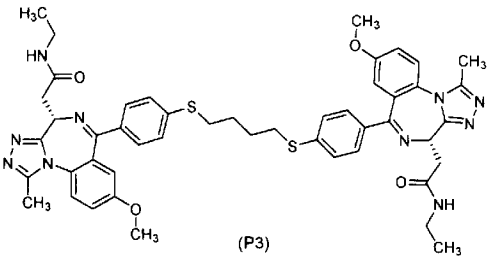
[化1]



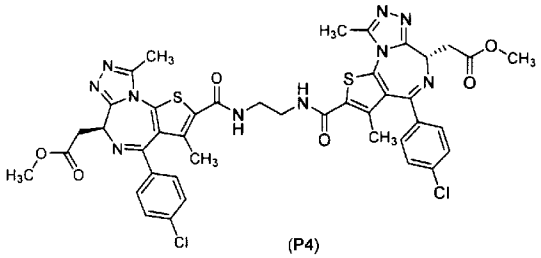
(P1)



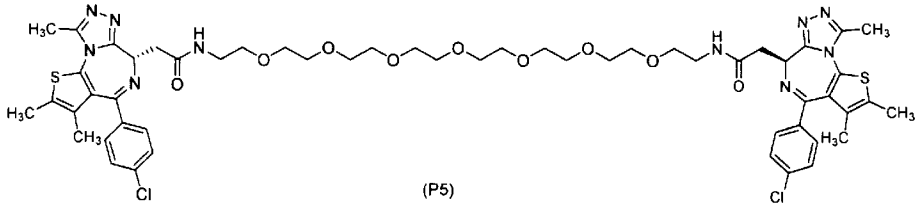
(P2)



(P3)



(P4)



(P5)

## 先行技術文献

## 特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2013/033268号パンフレット

特許文献2：国際公開第2015/081284号パンフレット

特許文献3：国際公開第2017/091673号パンフレット

## 非特許文献

[0008] 非特許文献1：ネイチャー(Nature)、2011年、第478巻、p.524-528

非特許文献2：セル(Cell)、2011年、第146巻、p.904-917

非特許文献3：ネイチャー(Nature)、2010年、第468巻、p.1119-1123

非特許文献4：キャンサーリサーチ (Cancer Res.)、2003、 第63巻、 p.304-307

非特許文献5：セル(Cell)、2013年、第153巻、p.320－334

非特許文献6：プロシーディング オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.)、2013年、第110巻、p.19754-19759

非特許文献7：ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、2013年、 第56巻、p.7501-7515.

非特許文献8：オンコターゲット (Oncotarget)、2015年、第6巻、p.17698-17712.

非特許文献9：ブラッド (Blood)、2015年、第126巻、p.4255-4255

非特許文献10：モレキュラー キャンサー セラピューテック (Mol. Cancer Ther.)、2015年、第14巻、A49

非特許文献11：キャンサー リサーチ (Cancer Res.)、2016年、第76巻、p.4718-4718.

非特許文献12：ネイチャー ケミカル バイオロジー(Nat. Chem. Bio.)、2016年、第112巻、p.1089-1096

## 発明の概要

[0009] 本発明は、抗がん活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩等を提供する。

[0010] 近年、2価のBET阻害剤として、BD1およびBD2ドメインを同時に阻害することにより、通常のBET阻害剤と比べ、より強力なBET阻害活性を示す化合物も

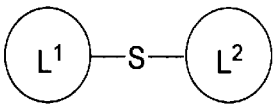
報告されている。しかしながら、その薬理活性は依然として不十分であり、より強力な薬理作用を有する化合物が求められている。

[0011] 本発明では、リガンドとなる2つのBET阻害剤を特定の結合位置で、特定の構造のスペーサーで結合させることにより、強力なBET阻害作用を有する化合物またはその薬学的に許容される塩等を見出している。

[0012] 本発明は、以下の(1)～(56)に関する。

(1) 下記式(I)で表される、化合物またはその薬学的に許容される塩：

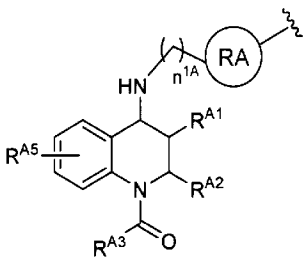
[化2]



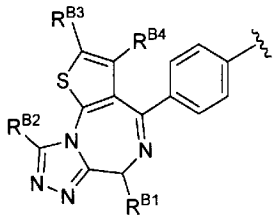

(I)

(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、下記式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す：

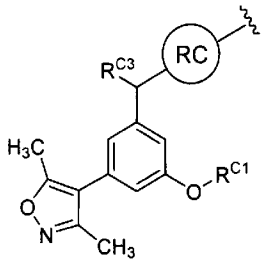
[化3]



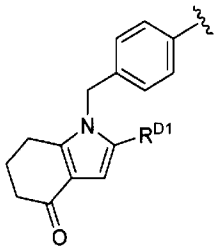

(A)



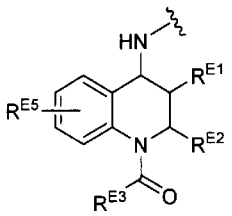

(B)



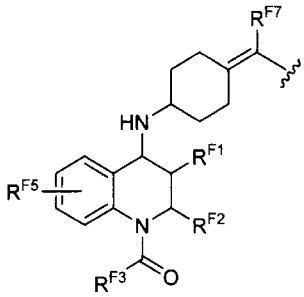

(C)




(D)




(E)




(F)

$R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

$R^{A5}$は、水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル、置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニルを表し、

環RAは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$n^{1A}$は0または1を表し、

$R^{B1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$（式中、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す）を表し、

$R^{B2}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{B3}$および$R^{B4}$は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{C1}$は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、

$R^{C3}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、

環RCは、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$R^{D1}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、

$R^{E1}$および$R^{F1}$は、$R^{A1}$と同義であり、

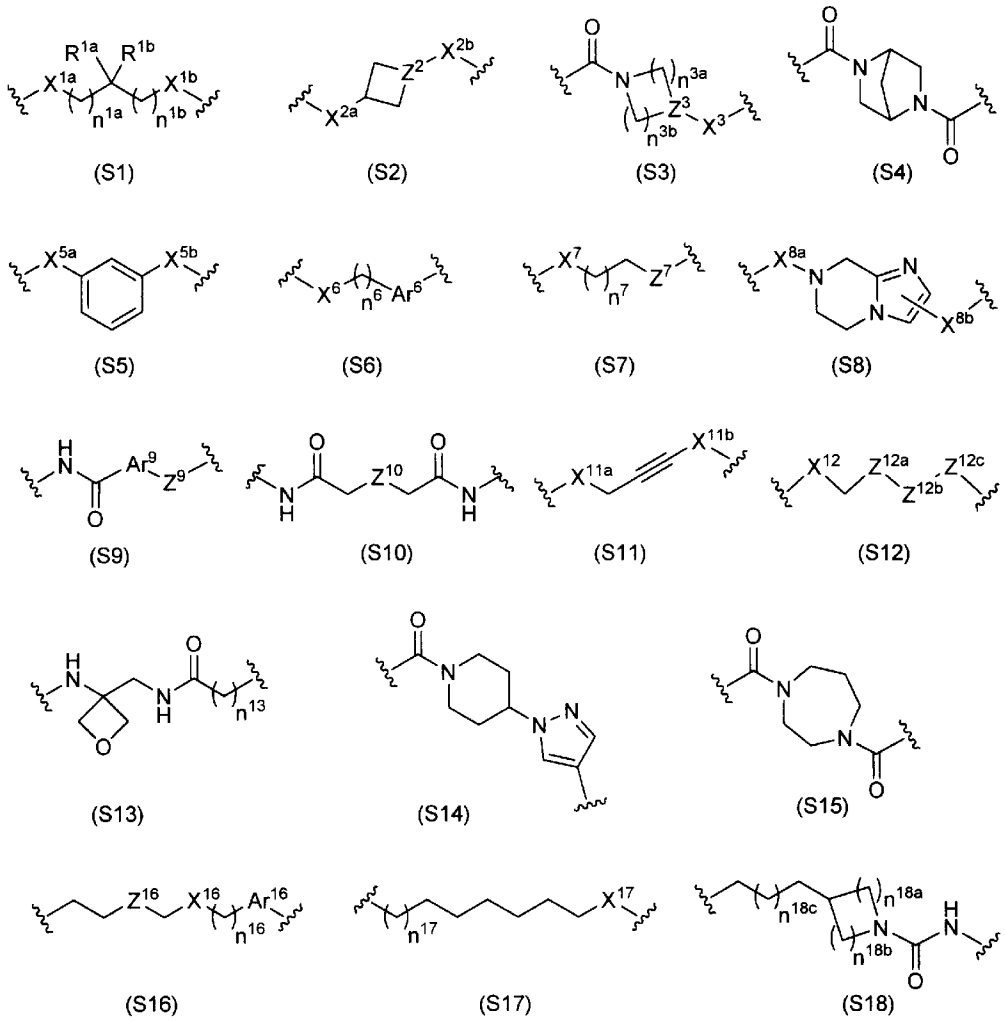
$R^{E2}$および$R^{F2}$は、$R^{A2}$と同義であり、

$R^{E3}$および$R^{F3}$は、$R^{A3}$と同義であり、

$R^{E5}$および$R^{F5}$は、$R^{A5}$と同義であり、並びに

$R^{F7}$は、水素原子またはハロゲンを表す）、

[化4]




(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a}$および$n^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$R^{1a}$および$R^{1b}$は、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子または低級アルキルを表すか、または、$R^{1a}$および$R^{1b}$が一緒になってカルボニルを表し、

$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し、

$Z^2$は、CHまたはNを表し、

$n^{3a}$および$n^{3b}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、

$Z^3$は、CHまたはNを表し、

$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$n^6$は、1または2を表し、

$Ar^6$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、

$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-、-NH-$CH_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$n^7$は、1、2または3を表し、

$Z^7$は、S、SOまたは$SO_2$を表し

$X^{8a}$は、-C(=O)-、-$CH_2$-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{8b}$は、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表し、

$Ar^9$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、

$Z^9$は、$CH_2$またはNHを表し、

$Z^{10}$は、OまたはNHを表し、

$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-C(=O)-を表し、

$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$Z^{12a}$は、$CH_2$またはNHを表し、

$Z^{12b}$は、$CH_2$またはOを表し、

$Z^{12c}$は、結合、$CH_2$またはOを表し、

$n^{13}$は、0、1または2を表し、

$n^{16}$は、1または2を表し、

$Z^{16}$は、結合、$CH_2$または0を表し、

$X^{16}$は、$-CH_2-O-$、$-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-$または$-NH-C(=O)-NH-$を表し、

$Ar^{16}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表し、

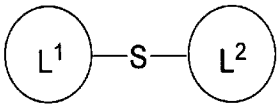
$n^{17}$は、1または2を表し、

$X^{17}$は、$-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-$、$-NH-SO_2-$または$-NH-C(=O)-NH-$を表し、並びに

$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表す))。

(2) 下記式(I)で表される、化合物またはその薬学的に許容される塩：

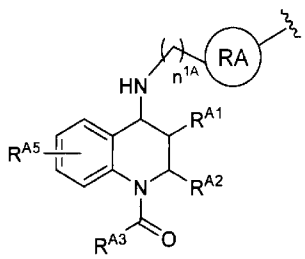
[化5]



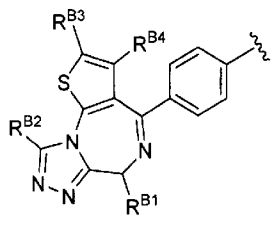

(I)

(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、下記式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す：

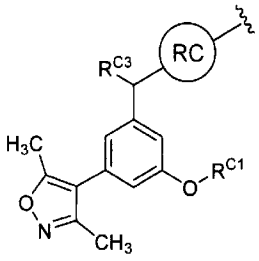
[化6]



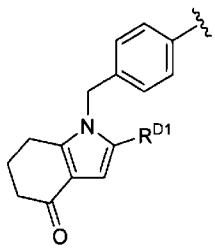

(A)



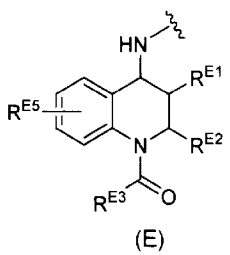

(B)



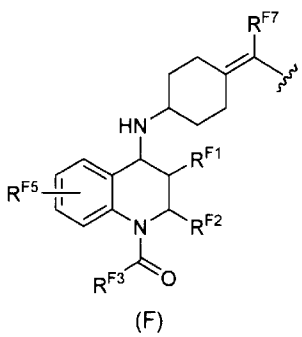

(C)




(D)




(E)




(F)

（式中、波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

$R^{A5}$は、水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル、置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニルを表し、

環RAは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$n^{1A}$は0または1を表し、

$R^{B1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$（式中、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す）を表し、

$R^{B2}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{B3}$および$R^{B4}$は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{C1}$は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、

$R^{C3}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、

環RCは、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$R^{D1}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、

$R^{E1}$および$R^{F1}$は、$R^{A1}$と同義であり、

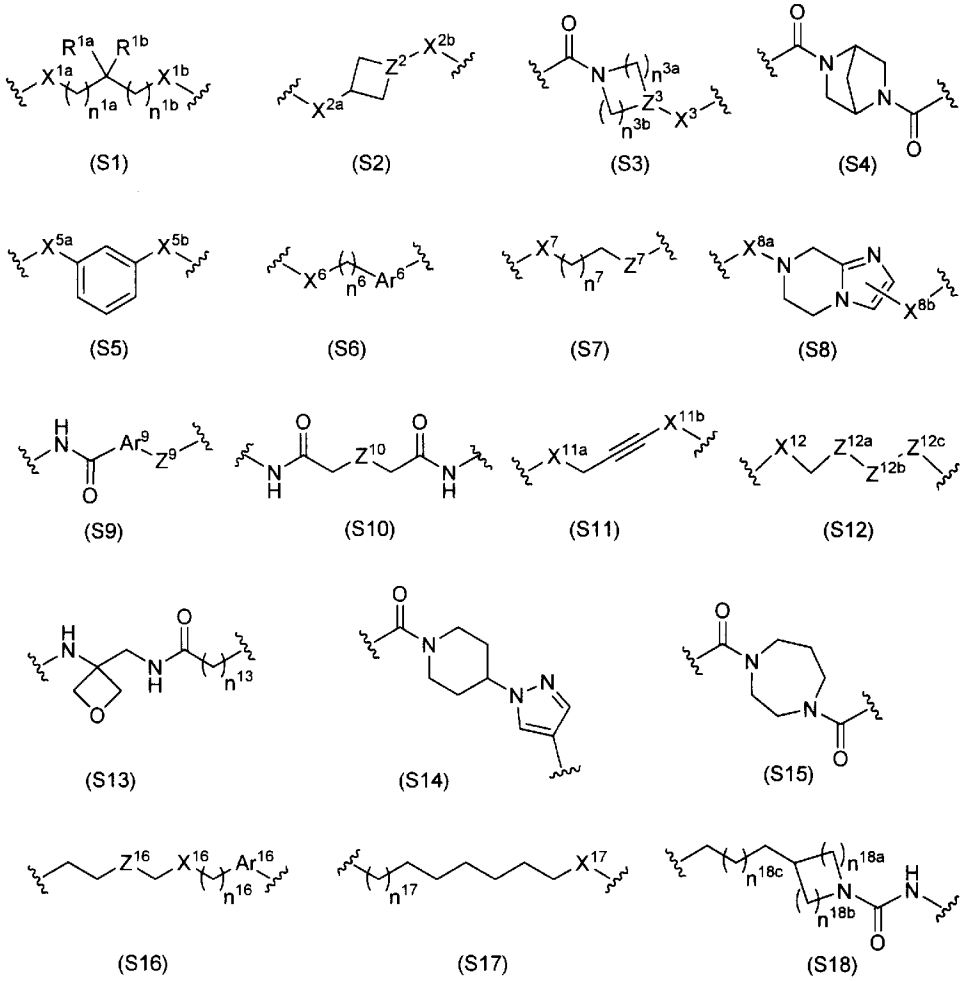
$R^{E2}$および$R^{F2}$は、$R^{A2}$と同義であり、

$R^{E3}$および$R^{F3}$は、$R^{A3}$と同義であり、

$R^{E5}$および$R^{F5}$は、$R^{A5}$と同義であり、並びに

$R^{F7}$は、水素原子またはハロゲンを表す)、

[化7]




(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a}$および$n^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i) $X^{1a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(

=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$R^{1a}$および$R^{1b}$は、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子または低級アルキルを表すか、または、$R^{1a}$および$R^{1b}$が一緒になってカルボニルを表し、

$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し(ただし、$X^{2a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{2b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$Z^2$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^2$がNであり、$X^{2b}$が-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-である場合、および(ii) $Z^2$がCHであり、$X^{2b}$が-$CH_2$-である場合を除く)、

$n^{3a}$および$n^{3b}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、

$Z^3$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^3$がNであり、$X^3$が-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-である場合、および(ii)$Z^3$がNであり、$n^{3a}$または$n^{3b}$が1である場合を除く)、

$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し(ただし、$X^{5a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{5b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$n^6$は、1または2を表し、

$Ar^6$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、

$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)$Ar^6$がオキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-NH-$SO_2$-である場合、および(ii)$n^6$が1であり、$Ar^6$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-C(=O)-NH-、$-SO_2$-NH-、-$CH_2$-NH-または-NH

-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$n^7$は、1、2または3を表し、

$Z^7$は、S、SOまたは$SO_2$を表し

$X^{8a}$は、-C(=O)-、-$CH_2$-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{8b}$は、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表し、

$Ar^9$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、

$Z^9$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、(i)$Ar^9$がトリアゾールジイルであり、$Z^9$がNHである場合、および(ii)$Ar^9$がオキサゾールジイルであり、$Z^9$が$CH_2$である場合を除く)、

$Z^{10}$は、OまたはNHを表し、

$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表し、

$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$Z^{12a}$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、$X^{12}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$Z^{12a}$がNHである場合を除く)、

$Z^{12b}$は、$CH_2$またはOを表し(ただし、$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12b}$がOである場合を除く)、

$Z^{12c}$は、結合、$CH_2$またはOを表し(ただし、(i)$Z^{12b}$がOであり、$Z^{12c}$がOである場合、および(ii)$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12c}$が$CH_2$またはOである場合を除く)、

$n^{13}$は、0、1または2を表し、

$n^{16}$は、1または2を表し、

$Z^{16}$は、結合、$CH_2$またはOを表し、

$X^{16}$は、-$CH_2$-O-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、$Z^{16}$がOであり、$X^{16}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$Ar^{16}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表し(ただし、(i)$X^{16}$が-$CH_2$-O-であり、$Ar^{16}$がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)$n^{16}$が1であり、$X^{16}$が-C(=O)-NH-

または-NH-C(=O)-NH-であり、$Ar^{16}$がピラゾールジイルである場合を除く)、

$n^{17}$は、1または2を表し、

$X^{17}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-NH-SO_2-$または-NH-C(=O)-NH-を表し、並びに

$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表す))。

(3) $L^1$が式(A)、(B)、(C)、(D)または(F)で表される基を表し、$L^2$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(4) $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S2)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(5) $L^1$が式(A)、(B)または(C)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(6) $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S4)または(S5)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(7) $L^1$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、$L^2$が式(A)、(B)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(8) $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S7)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(9) $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S8)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(10) $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S9)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的

に許容される塩。

(11) $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S10)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

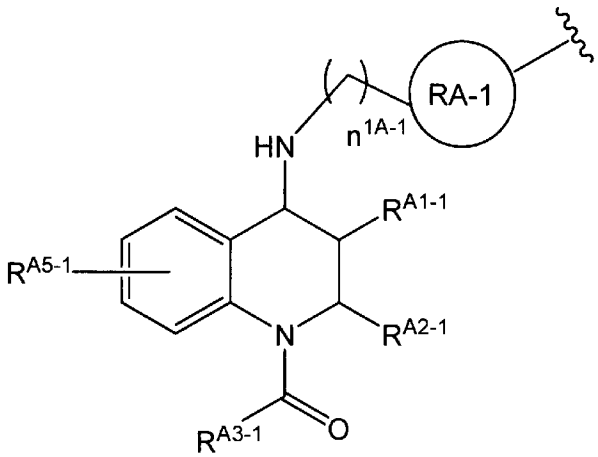
(12) $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S11)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(13) $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S12)、(S13)、(S14)または(S15)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(14) $L^1$が式(E)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S16)、(S17)または(S18)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(15) 式(A)が下記式(A)-1である、(1)～(14)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化8]




(A)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1-1}$が水素原子を表し、

$R^{A2-1}$および$R^{A3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、

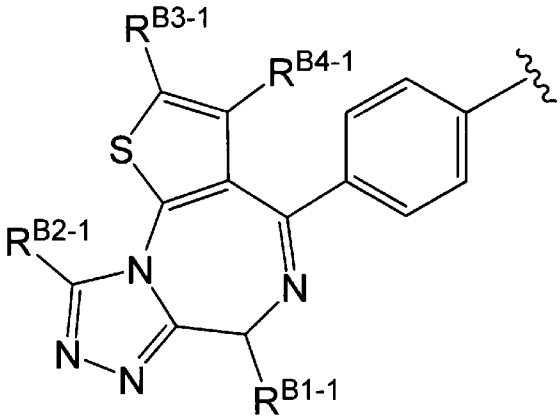
$R^{A5-1}$が水素原子、フッ素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニルを表し、

環RA-1は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイルまたはピペリジンジイルを表し、並びに

$n^{1A-1}$は0または1を表す)。

(16) 式(B)が下記式(B)-1である、(1)～(3)、(5)、(7)～(9)、(11)および(12)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化9]




(B)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

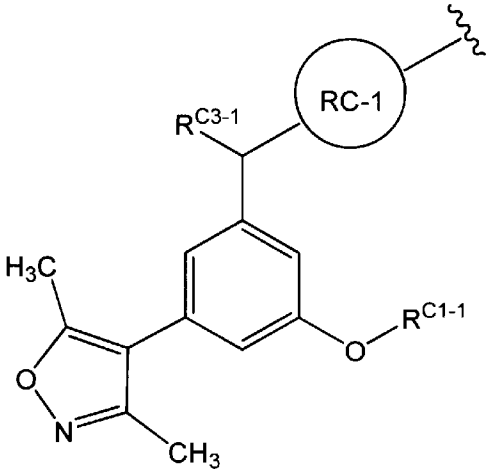
$R^{B1-1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5-1}R^{B6-1}$(式中、$R^{B5-1}$および$R^{B6-1}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または炭素数1～5のアルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す)を表し、

$R^{B2-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルを表し、並びに

$R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルを表す）。

(17) 式(C)が下記式(C)-1である、(1)、(2)、(3)、(5)および(7)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化10]




(C)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

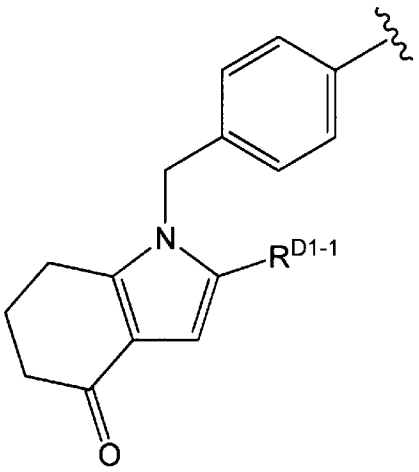
$R^{C1-1}$は、水素原子を表し、

$R^{C3-1}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、並びに

環RC-1は、ベンゼンジイルまたはピペリジンジイル表す）。

(18) 式(D)が下記式(D)-1である、(1)～(3)および(7)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化11]




(D)-1

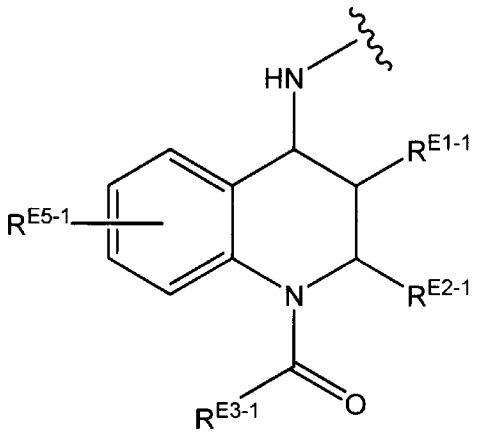
(式中、

波線はSとの結合部位を表し、並びに

$R^{D1-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルまたは置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニルを表す)。

(19) 式(E)が下記式(E)-1である、(1)、(2)および(14)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化12]




(E)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

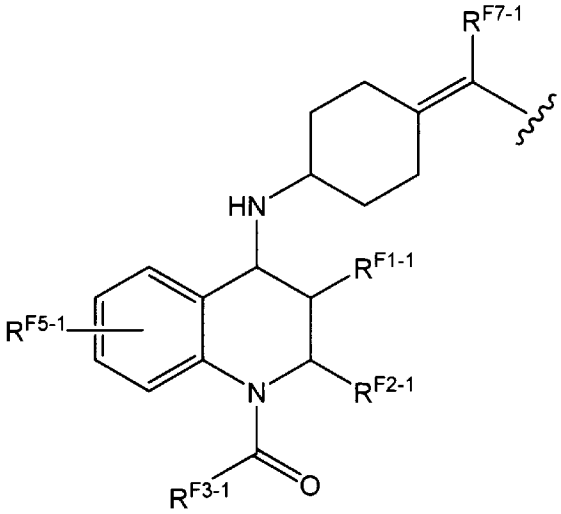
$R^{E1-1}$が水素原子を表し、

$R^{E2-1}$および$R^{E3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、並びに

$R^{E5-1}$が水素原子を表す）。

(20) 式(F)が下記式(F)-1である、(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化13]




(F)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{F1-1}$が水素原子を表し、

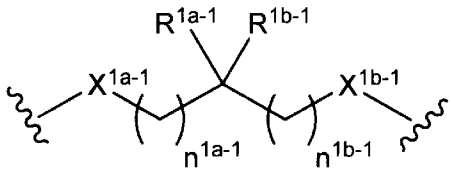
$R^{F2-1}$および$R^{F3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、

$R^{F5-1}$が水素原子を表し、並びに

$R^{F7-1}$は、水素原子またはフッ素原子を表す)。

(21) Sが下記式(S1)-1である、(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化14]



(S1)-1

（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

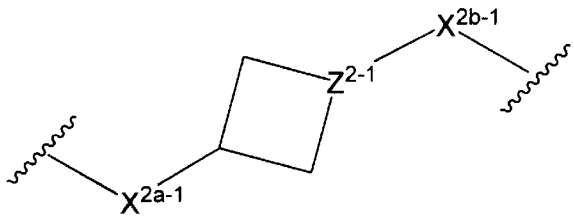
$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)$X^{1a-1}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b-1}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii)$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$が0であり、$X^{1a-1}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、並びに

$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$は、$R^{1a-1}$が水素原子を表し、$R^{1b-1}$が水素原子または炭素数1～5のアルキルを表すか、または、$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$が一緒になってカルボニルを表す）。

(22) Sが下記式(S2)-1である、(1)、(2)および(4)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化15]



(S2)-1

（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

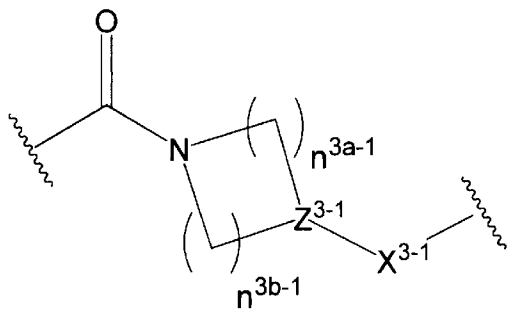
$X^{2a-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{2b-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または$-CH_2-$を表し、並びに

$Z^{2-1}$は、CHまたはNを表す(ただし、(i)$Z^{2-1}$がNであり、$X^{2b-1}$が-NH-C(=O)-である場合、および(ii) $Z^{2-1}$がCHであり、$X^{2b-1}$が$-CH_2-$である場合を除く)。

(23) Sが下記式(S3)-1である、(1)、(2)および(5)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化16]




(S3)-1

（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

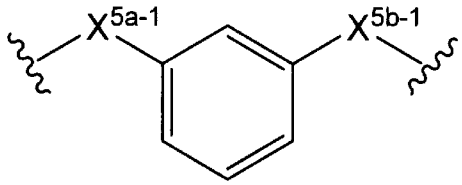
$n^{3a-1}$および$n^{3b-1}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^{3-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または$-NH-CH_2-$を表し、並びに

$Z^{3-1}$は、CHまたはNを表す(ただし、(i)$Z^{3-1}$がNであり、$X^{3-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または$-NH-CH_2-$である場合、および(ii)$Z^{3-1}$がNであり、$n^{3a-1}$または$n^{3b-1}$が1である場合を除く)）。

(24) Sが下記式(S5)-1である、(1)、(2)および(6)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化17]




(S5)-1

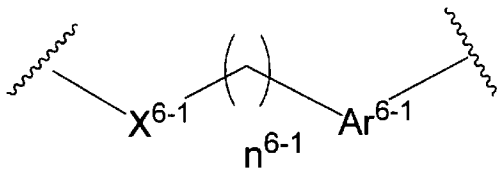
（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$X^{5a-1}$および$X^{5b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-$SO_2$-を表す）。

(25) Sが下記式(S6)-1である、(1)、(2)および(7)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化18]




(S6)-1

（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

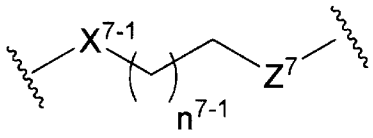
$n^{6-1}$は、1または2を表し、

$Ar^{6-1}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、並びに

$X^{6-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-$CH_2$-NH-を表す（ただし、(i)$n^{6-1}$が1であり、$Ar^{6-1}$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^{6-1}$が-C(=O)-NH-または-$CH_2$-NH-である場合を除く））。

(26) Sが下記式(S7)-1である、(1)、(2)および(8)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化19]



(S7)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

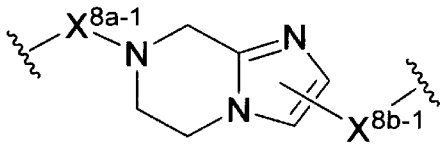
$X^{7-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

$n^{7-1}$は1を表し、並びに

$Z^{7-1}$は、S、SOまたは$SO_2$を表す)。

(27) Sが下記式(S8)-1である、(1)、(2)および(9)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化20]



(S8)-1

(式中、

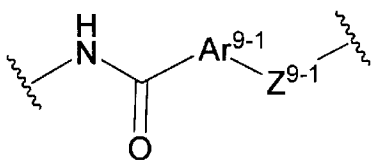
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{8a-1}$は、-C(=O)-または-$CH_2$-を表し、並びに

$X^{8b-1}$は、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表す)。

(28) Sが下記式(S9)-1である、(1)、(2)および(10)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化21]



(S9)-1

(式中、

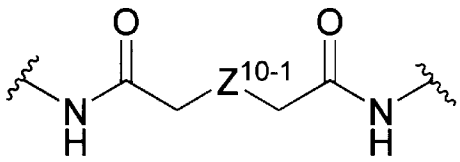
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$Ar^{9-1}$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、並びに

$Z^{9-1}$は、$CH_2$またはNHを表す(ただし、(i)$Ar^{9-1}$がトリアゾールジイルであり、$Z^{9-1}$がNHである場合、および(ii)$Ar^{9-1}$がオキサゾールジイルであり、$Z^{9-1}$が$CH_2$である場合を除く))。

(29) Sが下記式(S10)-1である、(1)、(2)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化22]




(S10)-1

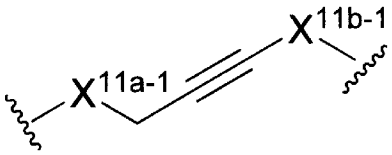
(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$Z^{10-1}$は、OまたはNHを表す)。

(30) Sが下記式(S11)-1である、(1)、(2)および(12)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化23]




(S11)-1

(式中、

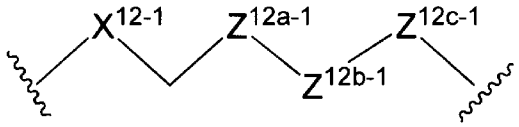
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{11a-1}$は、-C(=O)-NH-を表し、並びに

$X^{11b-1}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表す)。

(31) Sが下記式(S12)-1である、(1)、(2)および(13)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化24]




(S12)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{12-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

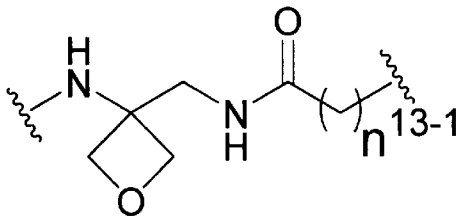
$Z^{12a-1}$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、$X^{12-1}$が-C(=O)-NH-であり、$Z^{12a-1}$がNHである場合を除く)、

$Z^{12b-1}$は、$CH_2$または0を表し(ただし、$Z^{12a-1}$がNHであり、$Z^{12b-1}$が0である場合を除く)、並びに

$Z^{12c-1}$は、結合または0を表す(ただし、(i)$Z^{12b-1}$が0であり、$Z^{12c-1}$が0である場合、および(ii)$Z^{12a-1}$がNHであり、$Z^{12c-1}$が0である場合を除く))。

(32) Sが下記式(S13)-1である、(1)、(2)および(13)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化25]




(S13)-1

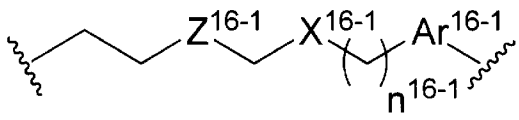
(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$n^{13-1}$は、0または2を表す)。

(33) Sが下記式(S16)-1である、(1)、(2)および(14)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化26]




(S16)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{16-1}$は、1または2を表し、

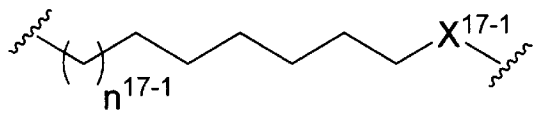
$Z^{16-1}$は、結合、$CH_2$または0を表し、

$X^{16-1}$は、$-CH_2-O-$または$-C(=O)-NH-$を表し、並びに

$Ar^{16-1}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表す(ただし、(i)$X^{16-1}$が$-CH_2-O-$であり、$Ar^{16-1}$がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)$n^{16-1}$が1であり、$X^{16-1}$が$-C(=O)-NH-$であり、$Ar^{16-1}$がピラゾールジイルである場合を除く))。

(34) Sが下記式(S17)-1である、(1)、(2)および(14)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化27]




(S17)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

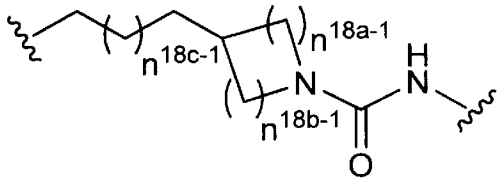
$n^{17-1}$は、1または2を表し、並びに

$X^{17-1}$は、$-C(=O)-NH-$を表す)。

(35) Sが下記式(S18)-1である、(1)、(2)および(14)のいずれかに記載の化合

物またはその薬学的に許容される塩：

[化28]




(S18)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$n^{18a-1}$は2を表し、$n^{18b-1}$は2を表し、$n^{18c-1}$は1を表す)。

(36) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が1を表し、$X^{1a}$および$X^{1b}$が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す。

(37) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が0を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す。

(38) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはピリジンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、および

$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す。

(39) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S3)中、

$n^{3a}$および$n^{3b}$が2を表し、$X^3$が-C(=O)-NH-を表し、$Z^3$がNを表す。

(40) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基で

ある、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S3)中、

$n^{3a}$および$n^{3b}$が1を表し、$X^3$が-C(=O)-NH-を表し、$Z^3$がCHを表す。

(41) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がオキサジアゾールジイルを表し、$X^6$が-$CH_2$-NH-を表す。

(42) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がトリアゾールジイルを表し、$X^6$が-$CH_2$-NH-を表す。

(43) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であっ

て、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がオキサジアゾールジイルを表し、$X^6$が-C(=O)-NH-を表す。

(44) $L^1$および$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が2を表し、$Ar^6$がトリアゾールジイルを表し、$X^6$が-C(=O)-NH-を表す。

(45) (1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

(46) さらに担体を含む、(45)に記載の医薬組成物。

(47) ＢＥＴを阻害するための、(45)または(46)に記載の医薬組成物。

(48) がんの治療のための、(45)または(46)に記載の医薬組成物。

(49) (1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを含む、治療または予防方法。

(50) がんの治療または予防方法である、(49)に記載の治療または予防方法。

(51) 医薬として使用するための、(1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(52) がんの治療または予防に使用するための、(1)～(44)のいずれかに記載

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(53) がんの治療または予防のための薬剤の製造のための、(1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(54) がんの治療または予防のための、(1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(55) (1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

(56) (1)～(44)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの予防または治療剤。

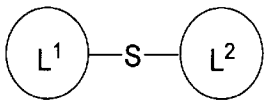
[0013] 本発明により、抗がん活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩等が提供される。

本発明の化合物は、上記(1)～(56)のように、リガンドとなる2つの特定のBET阻害剤を特定の結合位置で、特定の構造のスペーサーを介して結合させることにより、強力なBET阻害作用を示す。

## 発明の具体的説明

[0014] 本発明によれば、下記式(I)で表される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

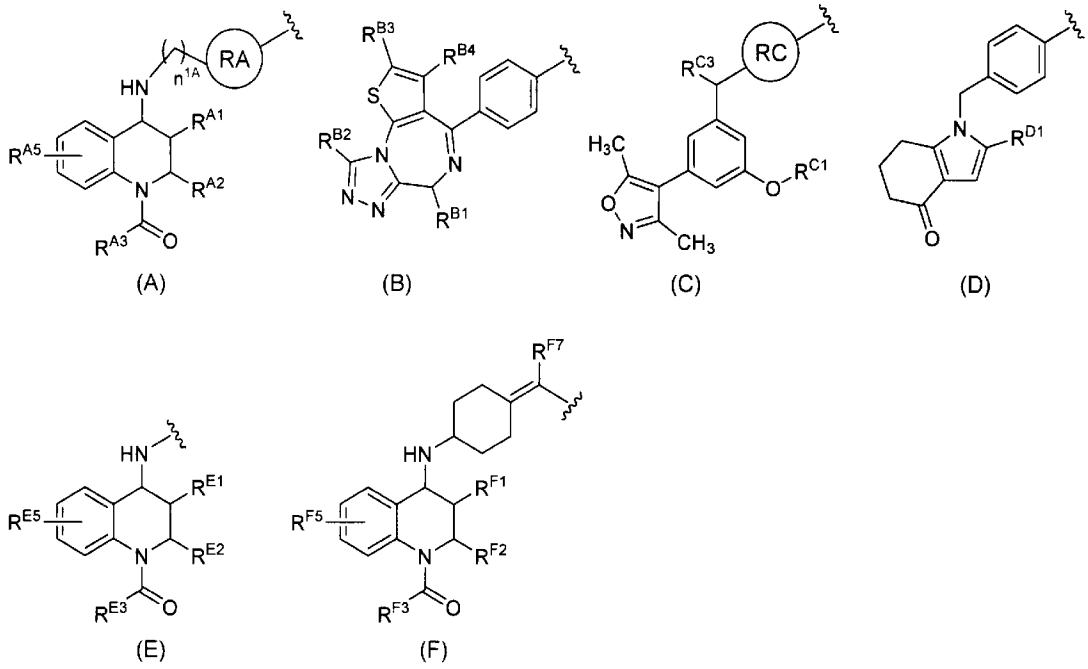
[化29]




(I)

(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、下記式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す：

[化30]




(式中、波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

$R^{A5}$は、水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル、置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニルを表し、

環RAは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$n^{1A}$は0または1を表し、

$R^{B1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$（式中、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す）

を表し、

$R^{B2}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{B3}$および$R^{B4}$は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{C1}$は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、

$R^{C3}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、

環RCは、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$R^{D1}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、

$R^{E1}$および$R^{F1}$は、$R^{A1}$と同義であり、

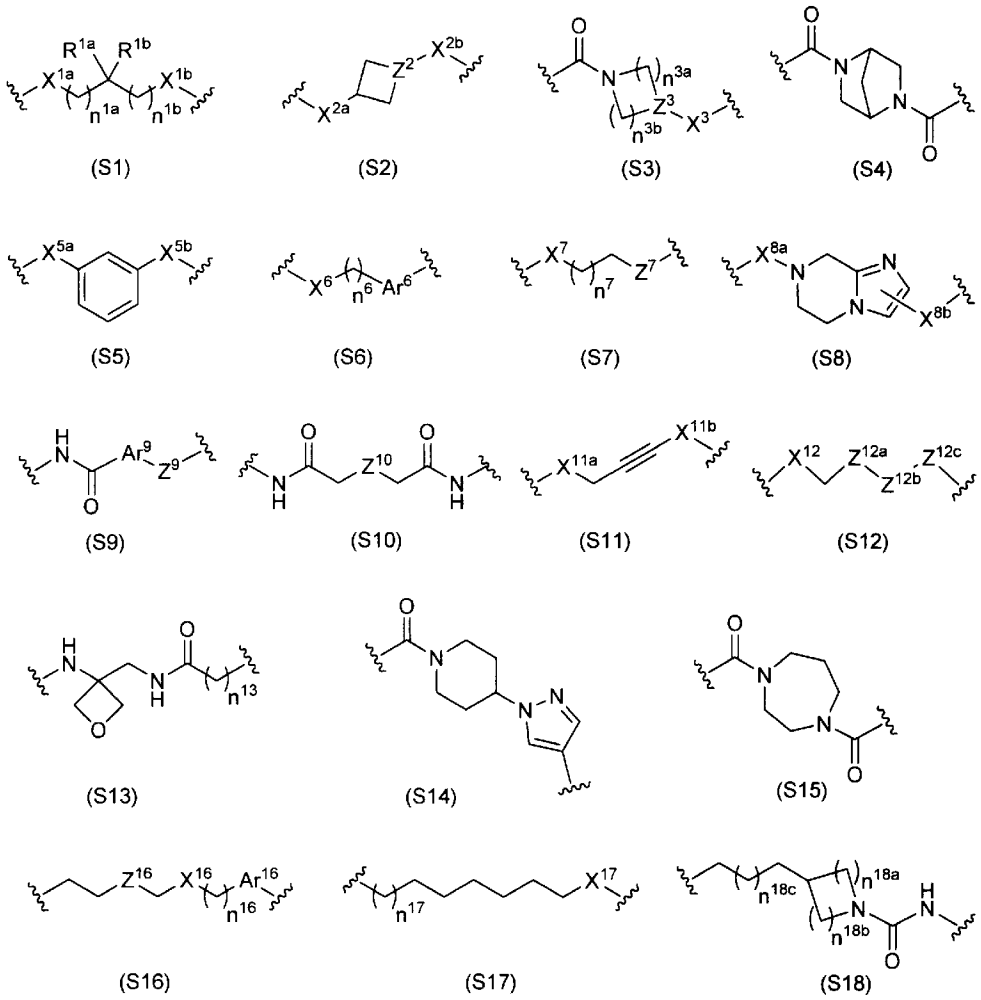
$R^{E2}$および$R^{F2}$は、$R^{A2}$と同義であり、

$R^{E3}$および$R^{F3}$は、$R^{A3}$と同義であり、

$R^{E5}$および$R^{F5}$は、$R^{A5}$と同義であり、並びに

$R^{F7}$は、水素原子またはハロゲンを表す)、

[化31]




(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a}$および$n^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$R^{1a}$および$R^{1b}$は、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子または低級アルキルを表すか、または、$R^{1a}$および$R^{1b}$が一緒になってカルボニルを表し、

$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し、

$Z^2$は、CHまたはNを表し、

$n^{3a}$および$n^{3b}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、

$Z^3$は、CHまたはNを表し、

$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$n^6$は、1または2を表し、

$Ar^6$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、

$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-、-NH-$CH_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$n^7$は、1、2または3を表し、

$Z^7$は、S、SOまたは$SO_2$を表し

$X^{8a}$は、-C(=O)-、-$CH_2$-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{8b}$は、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表し、

$Ar^9$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、

$Z^9$は、$CH_2$またはNHを表し、

$Z^{10}$は、OまたはNHを表し、

$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-C(=O)-を表し、

$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$Z^{12a}$は、$CH_2$またはNHを表し、

$Z^{12b}$は、$CH_2$またはOを表し、

$Z^{12c}$は、結合、$CH_2$またはOを表し、

$n^{13}$は、0、1または2を表し、

$n^{16}$は、1または2を表し、

$Z^{16}$は、結合、$CH_2$または0を表し、

$X^{16}$は、$-CH_2-O-$、$-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-$または$-NH-C(=O)-NH-$を表し、

$Ar^{16}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表し、

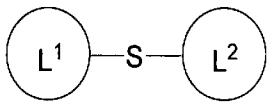
$n^{17}$は、1または2を表し、

$X^{17}$は、$-C(=O)-NH-$、$-NH-C(=O)-$、$-NH-SO_2-$または$-NH-C(=O)-NH-$を表し、並びに

$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表す))。

[0015] 本発明の好ましい態様によれば、下記式(I)で表される、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

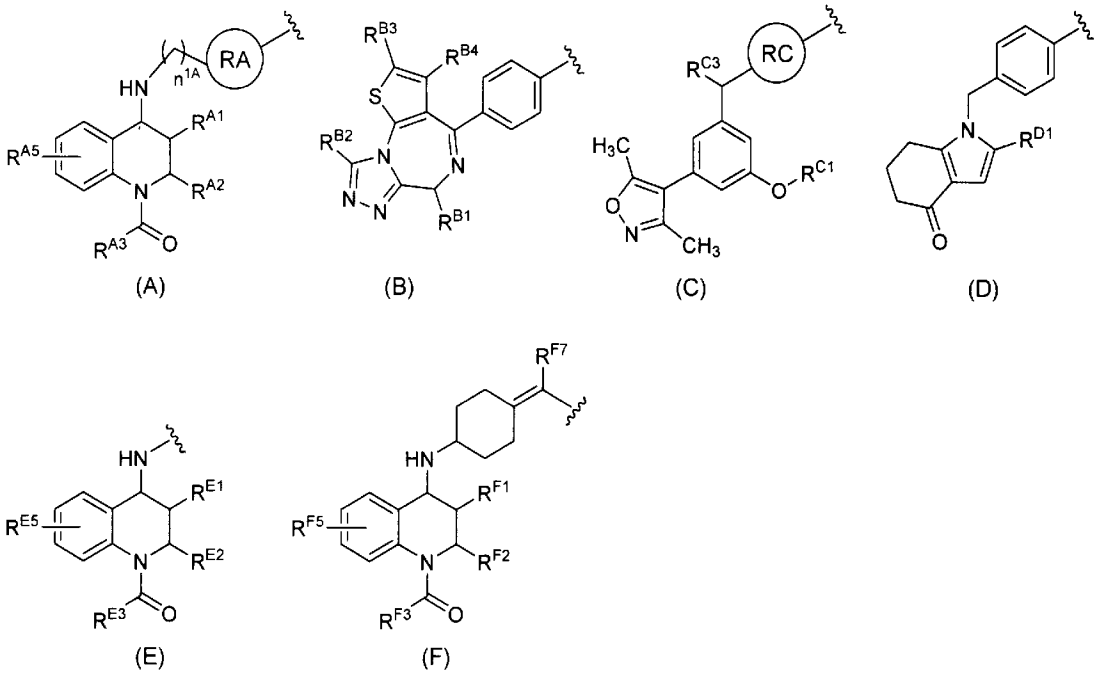
[化32]




(I)

(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、下記式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す:

[化33]




(式中、波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

$R^{A5}$は、水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル、置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニルを表し、

環RAは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$n^{1A}$は0または1を表し、

$R^{B1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$（式中、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す）

を表し、

$R^{B2}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{B3}$および$R^{B4}$は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{C1}$は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、

$R^{C3}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、

環RCは、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイル表し、

$R^{D1}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、

$R^{E1}$および$R^{F1}$は、$R^{A1}$と同義であり、

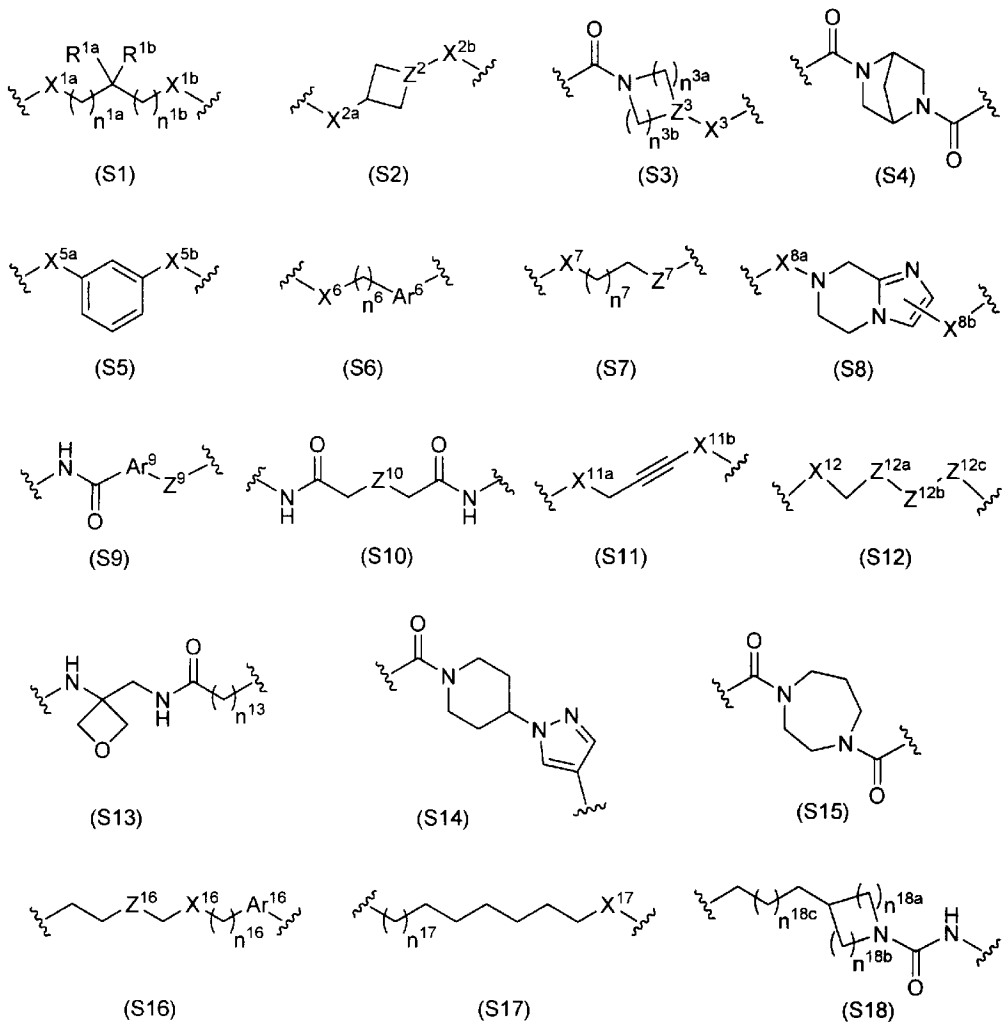
$R^{E2}$および$R^{F2}$は、$R^{A2}$と同義であり、

$R^{E3}$および$R^{F3}$は、$R^{A3}$と同義であり、

$R^{E5}$および$R^{F5}$は、$R^{A5}$と同義であり、並びに

$R^{F7}$は、水素原子またはハロゲンを表す)、

[化34]




(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a}$および$n^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i) $X^{1a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-O-C(=S)-NH-、

-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$R^{1a}$および$R^{1b}$は、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子または低級アルキルを表すか、または、$R^{1a}$および$R^{1b}$が一緒になってカルボニルを表し、

$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し(ただし、$X^{2a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{2b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$Z^2$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^2$がNであり、$X^{2b}$が-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-である場合、および(ii) $Z^2$がCHであり、$X^{2b}$が-$CH_2$-である場合を除く)、

$n^{3a}$および$n^{3b}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、

$Z^3$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^3$がNであり、$X^3$が-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-である場合、および(ii)$Z^3$がNであり、$n^{3a}$または$n^{3b}$が1である場合を除く)、

$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し(ただし、$X^{5a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{5b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$n^6$は、1または2を表し、

$Ar^6$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、

$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)$Ar^6$がオキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-NH-$SO_2$-である場合、および(ii)$n^6$が1であり、$Ar^6$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-C(=O)-NH-、$-SO_2$-NH-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$n^7$は、1、2または3を表し、

$Z^7$は、S、SOまたは$SO_2$を表し

$X^{8a}$は、-C(=O)-、$-CH_2-$または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{8b}$は、結合、-C(=O)-、$-CH_2-$または-CH(OH)-を表し、

$Ar^9$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、

$Z^9$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、(i)$Ar^9$がトリアゾールジイルであり、$Z^9$がNHである場合、および(ii)$Ar^9$がオキサゾールジイルであり、$Z^9$が$CH_2$である場合を除く)、

$Z^{10}$は、OまたはNHを表し、

$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、$-SO_2-$NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表し、

$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2-$NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$Z^{12a}$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、$X^{12}$が-C(=O)-NH-、$-SO_2-$NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$Z^{12a}$がNHである場合を除く)、

$Z^{12b}$は、$CH_2$またはOを表し(ただし、$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12b}$がOである場合を除く)、

$Z^{12c}$は、結合、$CH_2$またはOを表し(ただし、(i)$Z^{12b}$がOであり、$Z^{12c}$がOである場合、および(ii)$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12c}$が$CH_2$またはOである場合を除く)、

$n^{13}$は、0、1または2を表し、

$n^{16}$は、1または2を表し、

$Z^{16}$は、結合、$CH_2$またはOを表し、

$X^{16}$は、$-CH_2-O-$、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、$Z^{16}$がOであり、$X^{16}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$Ar^{16}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表し(ただし、(i)$X^{16}$が$-CH_2-O-$であり、$Ar^{16}$がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)$n^{16}$が1であり、$X^{16}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$Ar^{16}$がピラゾールジイルである場合を除く)、

$n^{17}$は、1または2を表し、

$X^{17}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表し、並びに

$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表す))。

[0016] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

[0017] 本明細書において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルが挙げられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0018] 本明細書において、低級アルコキシカルボニルメチルとしては、例えば$C_{1-10}$(炭素数1～10の)アルコキシカルボニルメチルが挙げられ、より具体的には、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、sec-ブトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、ペントキシカルボニルメチル、イソペントキシカルボニルメチル、ネオペントキシカルボニルメチル、ヘキシロキシカルボニルメチル、ヘプトキシカルボニルメチル、オクトキシカルボニルメチル、ノニロキシカルボニルメチル、ドシロキシカルボニルメチル等が挙げられ、好ましくはtert-ブトキシカルボニルメチルである。

[0019] 本明細書において、ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

[0020] 本明細書において、低級アルカノイルとしては、例えば$C_{2-11}$(炭素数2～11の)アルカノイルが挙げられる。

[0021] $R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはメチルまたはエチルである。

[0022] $R^{A5}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、よ

り好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはプロピルである。

[0023] $R^{A5}$における低級アルケニルは、好ましくは炭素数2～6のアルケニルであり、より好ましくは炭素数2～4のアルケニルであり、さらに好ましくはプロペニルである。

[0024] $R^{A2-1}$および$R^{A3-1}$における炭素数1～5のアルキルは、好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、より好ましくはメチルまたはエチルである。

[0025] $R^{A5-1}$における炭素数1～5のアルキルは、好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはプロピルである。

[0026] $R^{A5-1}$における炭素数2～6のアルケニルは、好ましくは炭素数2～4のアルケニルであり、より好ましくはプロペニルである。

[0027] 環RAおよび環RA-1におけるシクロアルカンジイルは、好ましくは炭素数3～8のシクロアルカンジイルであり、より好ましくはシクロブタンジイルまたはシクロヘキサンジイルである。

[0028] $R^{B1}$における低級アルコキシカルボニルメチルは、好ましくは炭素数が1～10のアルコキシカルボニルメチルであり、より好ましくはエトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチルまたはブトキシカルボニルメチル（好ましくは、tert-ブトキシカルボニルメチル）である。

[0029] $R^{B1}$および$R^{B1-1}$におけるシクロアルキルオキシカルボニルメチルは、好ましくは炭素数が3～8のシクロアルキルオキシカルボニルメチルであり、より好ましくはシクロヘキシルオキシカルボニルメチルである。

[0030] $R^{B1-1}$における炭素数1～5のアルコキシカルボニルメチルは、好ましくはエトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチルまたはブトキシカルボニルメチル（好ましくは、tert-ブトキシカルボニルメチル）である。

[0031] $R^{B5}$および$R^{B6}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、さらに好ましくはエチルである。

[0032] $R^{B5-1}$および$R^{B6-1}$における低級アルキルは、炭素数1～5は、好ましくは炭素数1

～5のアルキルであり、より好ましくはエチルである。

[0033] $R^{B5}$および$R^{B6}$並びに$R^{B5-1}$および$R^{B6-1}$の「隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す」における含窒素脂肪族複素環基は、好ましくは炭素数4～6の含窒素脂肪族複素環基であり、より好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンであり、さらに好ましくはピペラジンである。

[0034] $R^{B2}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはメチルである。

[0035] $R^{B2-1}$における炭素数1～5のアルキルは、好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、より好ましくはメチルである。

[0036] $R^{B3}$および$R^{B4}$におけるハロゲンは、好ましくはフッ素原子または塩素原子である。

[0037] $R^{B3}$および$R^{B4}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはメチルである。

[0038] $R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$における炭素数1～5のアルキルは、好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、より好ましくはメチルである。

[0039] $R^{C1}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはメチルまたはエチルである。

[0040] $R^{C1}$における低級アルカノイルは、好ましくは炭素数2～11のアルカノイルであり、より好ましくは炭素数2～5のアルカノイルであり、さらに好ましくはアセチルである。

[0041] $R^{D1}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはエチルである。

[0042] $R^{D1-1}$における炭素数1～5のアルキルは、より好ましくは炭素数1～3のアルキ

ルであり、より好ましくはエチルである。

[0043] $R^{D1}$における低級アルコキシカルボニルは、好ましくは炭素数1～5のアルコキシカルボニル、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシカルボニルであり、さらに好ましくはエトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルである。

[0044] $R^{D1-1}$における炭素数1～5のアルコキシカルボニルは、好ましくは炭素数1～3のアルコキシカルボニルであり、より好ましくはエトキシカルボニルまたはメトキシカルボニルである。

[0045] $R^{F7}$におけるハロゲンは、好ましくはフッ素原子である。

[0046] $R^{1b}$における低級アルキルは、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくは炭素数1～3のアルキルであり、さらに好ましくはメチルまたはプロピル（好ましくは、イソプロピル）である。

[0047] $R^{A5}$および$R^{A5-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルキル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはアミノである。

[0048] $R^{A5}$および$R^{A5-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルケニル」および「置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモ

イル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはアミノである。

[0049] $R^{A5}$および$R^{A5-1}$の「置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル」における置換基は、例えば、ハロゲン、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられるが、好ましくは非置換である。

[0050] $R^{A5}$の「置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリル」における置換基は、例えば、ハロゲン、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられるが、好ましくは非置換である。

[0051] $R^{A5}$の「置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニル」における置換基は、例えば、ハロゲン、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられるが、好ましくは非置換である。

[0052] $R^{B1}$および$R^{B1-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニル

メチル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはヒドロキシ、メトキシまたはジメチルアミノであり、非置換である場合も好ましい。

[0053] $R^{B1}$および$R^{B1-1}$の「置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチル」における置換基は、例えば、ハロゲン、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、およびジエチルカルバモイル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはヒドロキシである。

[0054] $R^{B5}$および$R^{B6}$並びに$R^{B5-1}$および$R^{B6-1}$の「隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す」における置換基は、例えば、ハロゲン、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、およびヒドロキシプロピル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはヒドロキシエチルである。

[0055] $R^{B2}$および$R^{B2-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルキル」および「置換基

を有していてもよい炭素数1～5のアルキル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等が挙げられるが、好ましくは非置換である。

[0056] $R^{B3}$および$R^{B4}$並びに$R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルキル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはフッ素原子またはシアノである。$R^{B3}$および$R^{B4}$並びに$R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルキル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル」としては、特に好ましくは、それぞれ、非置換の低級アルキルおよび非置換の炭素数1～5のアルキルである。

[0057] $R^{D1}$および$R^{D1-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルキル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等が挙げられるが、好ましくは非置換である。

[0058] $R^{D1}$および$R^{D1-1}$の「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」および「置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニル」における置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、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、フェニル、フリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニル等からなる群から選択される一以上の置換基であり、好ましくはヒドロキシまたはジメチルアミノであり、非置換である場合も好ましい。

[0059] 上記式(S1)における、$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し、好ましくは、(i) $X^{1a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-

である場合を除く。

ここで、$X^{1a}$の左側の結合手が$L^1$と結合し、$X^{1b}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。例えば、下記表1の化合物番号1aは、$L^1$と$X^{1a}$（-C(=O)-NH-）の左側の結合手とが結合して$L^1$-C(=O)-NH-となり、かつ、$L^2$と$X^{1b}$（-NH-C(=O)-）の右側の結合手とが結合して-NH-C(=O)-$L^2$となって形成された化合物である。以下についても同様である。

[0060] 上記式(S2)における、$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し、好ましくは、$X^{2a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{2b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く。上記と同様であるが、$X^{2a}$の左側の結合手が$L^1$と結合し、$X^{2b}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0061] 上記式(S3)における、$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表す。上記と同様であるが、$X^3$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0062] 上記式(S5)における、$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、好ましくは、$X^{5a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{5b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く。上記と同様であるが、$X^{5a}$の左側の結合手が$L^1$と結合し、$X^{5b}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0063] 上記式(S6)における、$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、好ましくは、(i)$Ar^6$がオキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-NH-$SO_2$-である場合、および(ii)$n^6$が1であり、$Ar^6$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く。上記と同様であるが、$X^6$の左側の結合手が$L^1$と結合する。

[0064] 上記式(S7)における、$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表す。上記と同様であるが、$X^7$の左側の結合手が$L^1$と結合する。

[0065] 上記式(S8)における、$X^{8a}$は、-C(=O)-、-$CH_2$-または-NH-C(=O)-を表し、$X^{8b}$は

、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表す。上記と同様であるが、$X^{8a}$の左側の結合手が$L^1$と結合し、$X^{8b}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0066] 上記式(S11)における、$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表す。上記と同様であるが、$X^{11a}$の左側の結合手が$L^1$と結合し、$X^{11b}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0067] 上記式(S12)における、$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表す。上記と同様であるが、$X^{11a}$の左側の結合手が$L^1$と結合する。

[0068] 上記式(S16)における、$X^{16}$は、-$CH_2$-O-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し、好ましくは、$Z^{16}$が0であり、$X^{16}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く。上記と同様であるが、$X^{16}$の左側の結合手が$Z^{16}$等を介して$L^1$と結合する。

[0069] 上記式(S17)における、$X^{17}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-または-NH-C(=O)-NH-を表す。上記と同様であるが、$X^{17}$の右側の結合手が$L^2$と結合する。

[0070] 一般式(I)において、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、好ましくは、$L^1$および$L^2$のうち、少なくともどちらか一方が式(A)または(B)で表される基であり、より好ましくは、$L^1$および$L^2$のうち、少なくともどちらか一方が式(A)で表される基である。

[0071] 本発明の好ましい態様によれば、一般式(I)において、$L^1$および$L^2$が、それぞれ同一または異なって、式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基である場合、Sは、式(S1)～(S15)からなる群から選択される1つの式で表される基であることが好ましい。

[0072] 本発明の好ましい態様によれば、一般式(I)において、$L^1$または$L^2$が式(E)で表される基である場合、Sは、式(S16)、(S17)または(S18)で表される基であることが好ましい。

[0073] 本発明の好ましい態様によれば、一般式(I)において、$L^1$が式(F)で表される基である場合、Sは下記のいずれかで表される基であることが好ましい：

$X^{1a}$が-C(=O)-NH-である式(S1)で表される基、

$X^{2a}$が-C(=O)-NH-である式(S2)で表される基、

式(S3)で表される基、

式(S4)で表される基、

$X^{5a}$が-C(=O)-NH-である式(S5)で表される基、

$X^{6}$が-C(=O)-NH-である式(S6)で表される基、

$X^{7}$が-C(=O)-NH-である式(S7)で表される基、

$X^{8a}$が-C(=O)-である式(S8)で表される基、

$X^{11a}$が-C(=O)-NH-である式(S11)で表される基、

$X^{12}$が-C(=O)-NH-である式(S12)で表される基、

式(S14)で表される基、または

式(S15)で表される基。

[0074] 本発明の別の好ましい態様によれば、一般式(I)において、$L^{2}$が式(F)で表される基である場合、Sは下記のいずれかで表される基である：

$X^{1b}$が-NH-C(=O)-である式(S1)で表される基、

$X^{2b}$が-NH-C(=O)-である式(S2)で表される基、

$X^{3}$が-NH-C(=O)-である式(S3)で表される基、

式(S4)で表される基、

$X^{5b}$が-NH-C(=O)-である式(S5)で表される基、

$n^{13}$が0である式(S13)で表される基、

式(S15)で表される基、または

$X^{17}$が-NH-C(=O)-である式(S17)で表される基。

[0075] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^{1}$が式(A)、(B)、(C)、(D)または(F)で表される基を表し、$L^{2}$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0076] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^{1}$が式(A)（好ましくは、式(A1)、式(A5)または式(A15)）で表される基を表し、$L^{2}$が式(A)（好ましくは、

式(A1)) で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0077] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S2)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0078] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)、(B)または(C)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0079] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)(好ましくは、式(A1)または式(A5))で表される基を表し、$L^2$が式(A) (好ましくは、式(A1)または式(A5))で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0080] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S4)または(S5)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0081] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、$L^2$が式(A)、(B)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0082] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)(好ましくは、式(A1)または式(A5))で表される基を表し、$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または式(A5))で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0083] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S7)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0084] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S8)で表される基で

ある化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0085] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S9)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0086] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S10)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

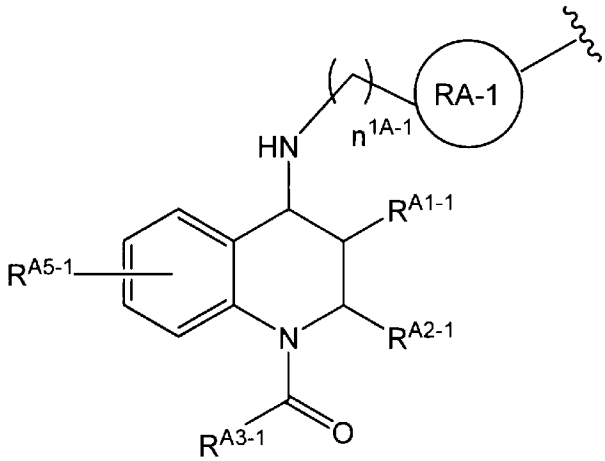
[0087] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S11)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S11)で表される基であって、該式(S11)で表される基は、$X^{11b}$が-C(=O)-である基であり、$L^2$における該式(A)で表される基は、環RAがピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルである基である、化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0088] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S12)、(S13)、(S14)または(S15)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0089] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$が式(E)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S16)、(S17)または(S18)で表される基である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0090] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(A)が下記式(A)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化35]




(A)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1-1}$が水素原子を表し、

$R^{A2-1}$および$R^{A3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2-1}$がメチルを表し、$R^{A3-1}$がエチルを表す)、

$R^{A5-1}$が水素原子、フッ素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル（好ましくは、アミノで置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル、より好ましくは、アミノで置換されたプロピル）、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル（好ましくは、アミノで置換されていてもよいプロペニル、より好ましくは、アミノで置換されたプロペニル）、または置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル（好ましくは、テトラヒドロピリジニル）を表し、

環RA-1は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル（好ましくは、シクロブタンジイルまたはシクロヘキサンジイル）、ピリジンジイルまたはピペリジンジイルを表し、並びに

$n^{1A-1}$は0または1（好ましくは、0）を表す)。

[0091] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(A)が上記式(A)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩であって、上記式(A)-1中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1-1}$が水素原子を表し、

$R^{A2-1}$および$R^{A3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2-1}$がメチルを表し、$R^{A3-1}$がエチルを表す)、

$R^{A5-1}$が水素原子を表し、

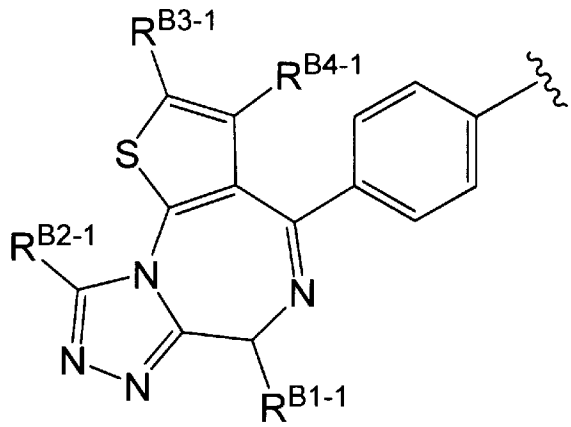
環RA-1は、ベンゼンジイル、シクロヘキサンジイルまたはピリジンジイルを表し、並びに

$n^{1A-1}$は0または1（好ましくは、0）を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0092] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(B)が下記式(B)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化36]




(B)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{B1-1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニルメチル(好ましくは、置換基を有していてもよいエトキシカルボニルメチル（より好ましくは、ヒドロキシで置換されたエトキシカルボニル、メトキシで置換されたエトキシカルボニルまたはジメチルアミノで置換されたエトキシカルボニル）、置換基を有していてもよいプロポキシカルボニルメチ

ル（より好ましくは、メトキシで置換されたプロポキシカルボニルメチル）またはブトキシカルボニルメチル（より好ましくは、tert-ブトキシカルボニルメチル））、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチル(好ましくは、置換基を有していてもよいシクロヘキシルオキシカルボニルメチル（より好ましくは、ヒドロキシで置換されたシクロヘキシルメチル））または$-CH_2CONR^{B5-1}R^{B6-1}$(式中、$R^{B5-1}$および$R^{B6-1}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または炭素数1～5のアルキルを表す（好ましくは、$R^{B5-1}$が水素原子、$R^{B5-1}$がエチルを表す）か、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基（好ましくは、ピペラジン）を表す)を表し、

$R^{B2-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチル)を表し、並びに

$R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチル)を表す）。

[0093] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(B)が上記式(B)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩であって、上記式(B)-1中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{B1-1}$はtert-ブトキシカルボニルメチルを表し、

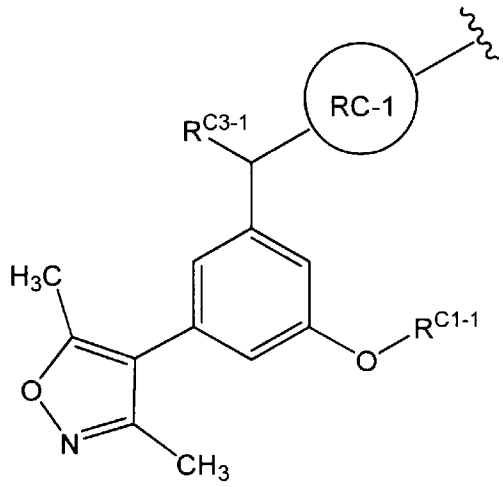
$R^{B2-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチル)を表し、並びに

$R^{B3-1}$および$R^{B4-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチル)を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0094] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(C)が下記式(C)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化37]




(C)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

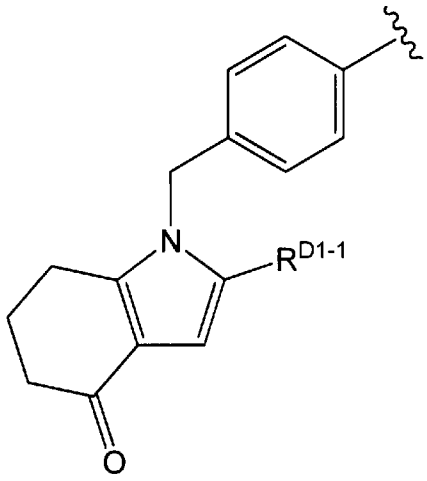
$R^{C1-1}$は、水素原子を表し、

$R^{C3-1}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、並びに

環RC-1は、ベンゼンジイルまたはピペリジンジイル(好ましくは、$R^{C3-1}$が水素原子の場合は環RC-1がピペリジンジイルであり、$R^{C3-1}$がヒドロキシの場合は環RC-1がベンゼンジイルである)を表す）。

[0095] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(D)が下記式(D)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化38]




(D)-1

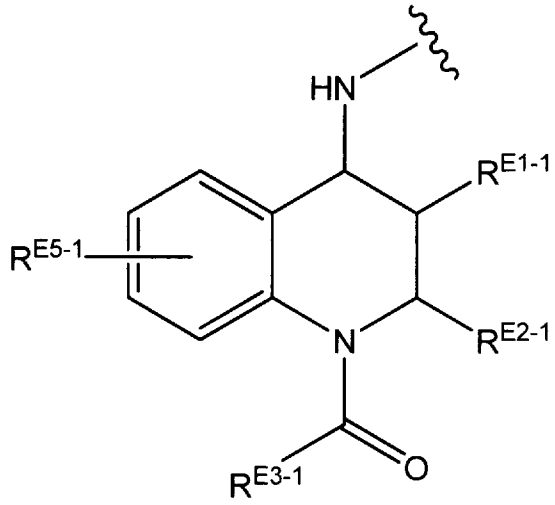
(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{D1-1}$は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、エチル)または置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニル(好ましくは、ヒドロキシで置換されたエトキシカルボニル、ジエチルアミノで置換されたエトキシカルボニルまたは非置換のメトキシカルボニル)を表す)。

[0096] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(E)が下記式(E)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化39]




(E)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

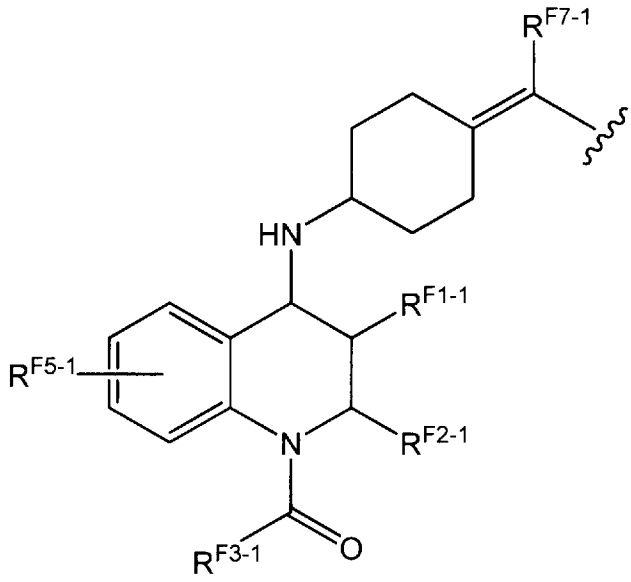
$R^{E1-1}$が水素原子を表し、

$R^{E2-1}$および$R^{E3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{E2-1}$がメチルを表し、$R^{E3-1}$がエチルを表し)、並びに

$R^{E5-1}$が水素原子を表す)。

[0097] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(F)が下記式(F)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化40]




(F)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{F1-1}$が水素原子を表し、

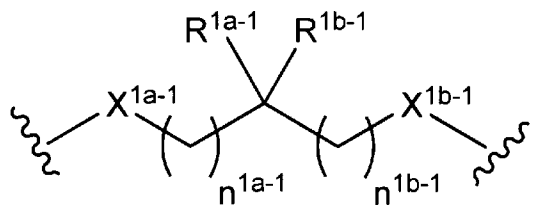
$R^{F2-1}$および$R^{F3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{F2-1}$がメチルを表し、$R^{F3-1}$がエチルを表し)、

$R^{F5-1}$が水素原子を表し、並びに

$R^{F7-1}$は、水素原子またはフッ素原子を表す)。

[0098] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S1)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化41]




(S1)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-(ただし、(i)$X^{1a-1}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b-1}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii)$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$が0であり、$X^{1a-1}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)を表し、好ましくは、$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-（ただし、(i) $X^{1a}$が-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-である場合を除く)を表し、より好ましくは、$X^{1a}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し、$X^{1b}$が-C(=O)-NH-を表し、並びに

$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$は、$R^{1a-1}$が水素原子を表し、$R^{1b-1}$が水素原子または炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチルまたはイソプロピル)を表すか、または、$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$が一緒になってカルボニルを表す）。

[0099] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが上記式(S1)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩であって、上記式(S1)-1中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-(ただし、(i)$X^{1a-1}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b-1}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii)$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$が0であり、$X^{1a-1}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(

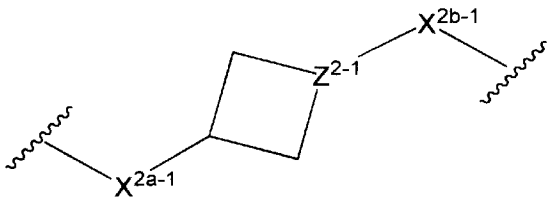
=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)を表し、好ましくは、$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-(ただし、(i) $X^{1a}$が-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-である場合を除く)を表し、より好ましくは、$X^{1a}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し、$X^{1b}$が-C(=O)-NH-を表し、並びに

$R^{1a-1}$が水素原子を表し、$R^{1b-1}$が水素原子表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0100] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S2)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される:

[化42]




(S2)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

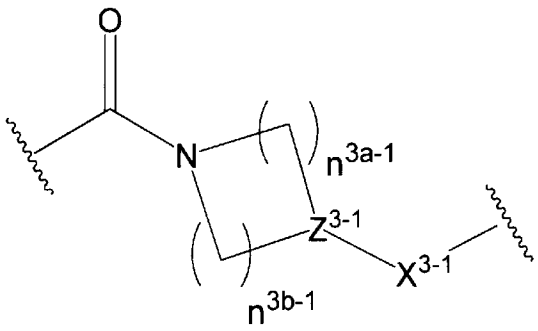
$X^{2a-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{2b-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-$CH_2$-を表し、並びに

$Z^{2-1}$は、CHまたはNを表す(ただし、(i)$Z^{2-1}$がNであり、$X^{2b-1}$が-NH-C(=O)-である場合、および(ii) $Z^{2-1}$がCHであり、$X^{2b-1}$が-$CH_2$-である場合を除く)。

[0101] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S3)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される:

[化43]



(S3)-1

（式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

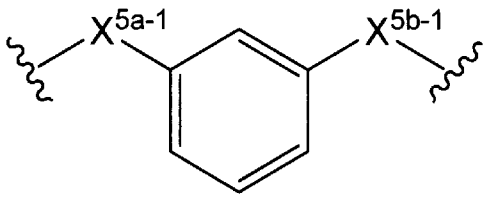
$n^{3a-1}$および$n^{3b-1}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^{3-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-(好ましくは、-C(=O)-NH-)を表し、並びに

$Z^{3-1}$は、CHまたはNを表す(ただし、(i)$Z^{3-1}$がNであり、$X^{3-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-である場合、および(ii)$Z^{3-1}$がNであり、$n^{3a-1}$または$n^{3b-1}$が1である場合を除く))。

[0102] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S5)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化44]



(S5)-1

（式中、

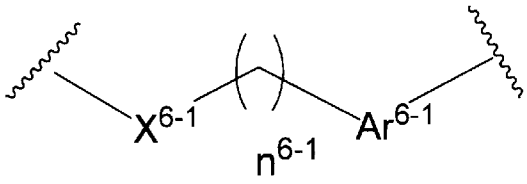
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$X^{5a-1}$および$X^{5b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-$SO_2$-(好ましくは、$X^{5a}$が-C(=O)-NH-または-NH-$SO_2$-であり、$X^{5b}$が-C(

=O)-NH-または-NH-C(=O)-)を表す)。

[0103] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S6)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化45]




(S6)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

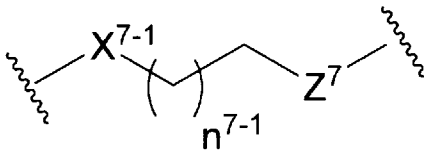
$n^{6-1}$は、1または2を表し、

$Ar^{6-1}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、並びに

$X^{6-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または$-CH_2-NH-$を表す(ただし、(i)$n^{6-1}$が1であり、$Ar^{6-1}$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^{6-1}$が-C(=O)-NH-または$-CH_2-NH-$である場合を除く))。

[0104] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S7)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化46]




(S7)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

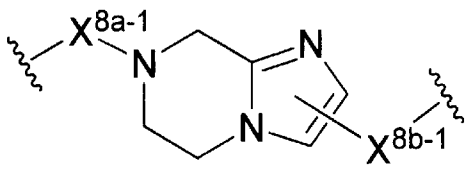
$X^{7-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

$n^{7-1}$は1を表し、並びに

$Z^{7-1}$は、S、SOまたは$SO_2$を表す)。

[0105] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S8)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化47]



(S8)-1

(式中、

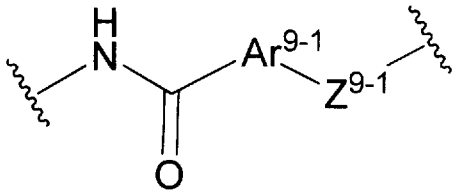
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{8a-1}$は、-C(=O)-または$-CH_2-$を表し、並びに

$X^{8b-1}$は、結合、-C(=O)-、$-CH_2-$または-CH(OH)-を表す)。

[0106] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S9)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化48]



(S9)-1

(式中、

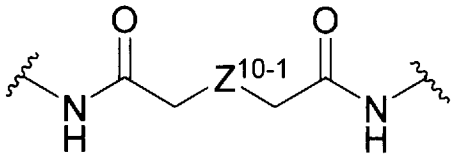
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$Ar^{9-1}$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、並びに

$Z^{9-1}$は、$CH_2$またはNHを表す(ただし、(i)$Ar^{9-1}$がトリアゾールジイルであり、$Z^{9-1}$がNHである場合、および(ii)$Ar^{9-1}$がオキサゾールジイルであり、$Z^{9-1}$が$CH_2$である場合を除く))。

[0107] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S10)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化49]



(S10)-1

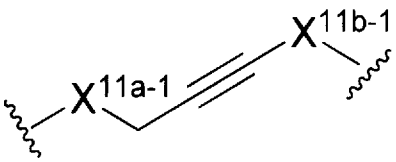
(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$Z^{10-1}$は、OまたはNHを表す)。

[0108] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S11)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化50]



(S11)-1

(式中、

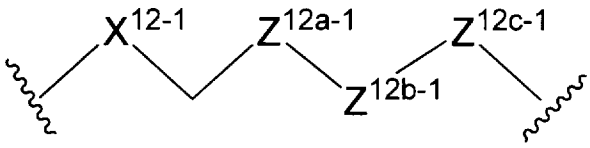
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{11a-1}$は、-C(=O)-NH-を表し、並びに

$X^{11b-1}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表す)。

[0109] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S12)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化51]




(S12)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$X^{12-1}$は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、

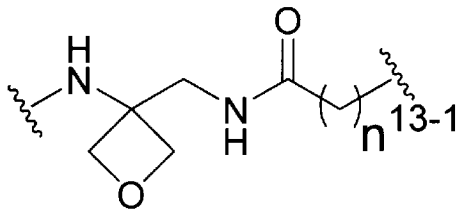
$Z^{12a-1}$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、$X^{12-1}$が-C(=O)-NH-であり、$Z^{12a-1}$がNHである場合を除く)、

$Z^{12b-1}$は、$CH_2$または0を表し(ただし、$Z^{12a-1}$がNHであり、$Z^{12b-1}$が0である場合を除く)、並びに

$Z^{12c-1}$は、結合または0を表す(ただし、(i)$Z^{12b-1}$が0であり、$Z^{12c-1}$が0である場合、および(ii)$Z^{12a-1}$がNHであり、$Z^{12c-1}$が0である場合を除く))。

[0110] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S13)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化52]




(S13)-1

(式中、

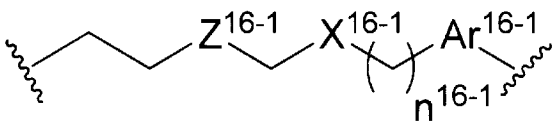
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$n^{13-1}$は、0または2を表す)。

[0111] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S16)-1である化

合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化53]



(S16)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{16-1}$は、1または2を表し、

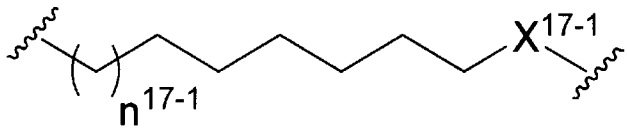
$Z^{16-1}$は、結合、$CH_2$または0を表し、

$X^{16-1}$は、$-CH_2-O-$または$-C(=O)-NH-$を表し、並びに

$Ar^{16-1}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表す(ただし、(i)$X^{16-1}$が$-CH_2-O-$であり、$Ar^{16-1}$がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)$n^{16-1}$が1であり、$X^{16-1}$が$-C(=O)-NH-$であり、$Ar^{16-1}$がピラゾールジイルである場合を除く))。

[0112] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S17)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化54]



(S17)-1

(式中、

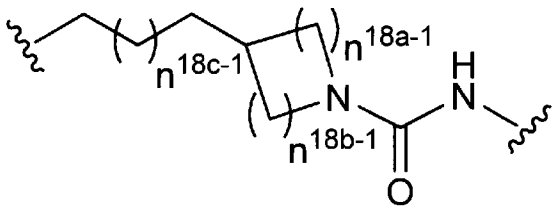
波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{17-1}$は、1または2を表し、並びに

$X^{17-1}$は、$-C(=O)-NH-$を表す)。

[0113] 本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S18)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

[化55]




(S18)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、並びに

$n^{18a-1}$は2を表し、$n^{18b-1}$は2を表し、$n^{18c-1}$は1を表す)。

[0114] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1))で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が1を表し、$X^{1a}$および$X^{1b}$が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0115] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または(A5))で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し

)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が0を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-（好ましくは、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-）を表し(ただし、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0116] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)（好ましくは、式(A1)または(A15))で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはピリジンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S1)中、

$n^{1a}$および$n^{1b}$が1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、および

$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0117] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または(A5))で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S3)中、

$n^{3a}$および$n^{3b}$が2を表し、$X^3$が-C(=O)-NH-を表し、$Z^3$がNを表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0118] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または(A5))で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S3)中、

$n^{3a}$および$n^{3b}$が1を表し、$X^3$が-C(=O)-NH-を表し、$Z^3$がCHを表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0119] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1))で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がオキサジアゾールジイルを表し、$X^6$が-$CH_2$-NH-を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0120] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1))で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がトリアゾールジイルを表し、$X^6$が$-CH_2-NH-$を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0121] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または(A5))で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が1を表し、$Ar^6$がオキサジアゾールジイルを表し、$X^6$が-C(=O)-NH-を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0122] 本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、$L^1$および$L^2$が式(A)(好ましくは、式(A1)または(A5))で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記式(A)中、

$R^{A1}$が水素原子を表し、$R^{A2}$および$R^{A3}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好ましくは、$R^{A2}$がメチルを表し、$R^{A3}$がエチルを表し)、$R^{A5}$が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、$n^{1A}$は0を表し、並びに

前記式(S6)中、

$n^6$が2を表し、$Ar^6$がトリアゾールジイルを表し、$X^6$が-C(=O)-NH-を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0123] 化合物(I)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられる。

[0124] 本発明の化合物は、薬理学的な活性に留まらず、物理的な安定性、生理的条件下での安定性、生体に対する安全性等、医薬組成物またはがんの治療または予防剤に要求される多様な評価項目のうち1つもしくはそれ以上の項目について好ましい性質を有する化合物を意味する。

[0125] 化合物(I)の製造法

次に化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するかまたは該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用さ

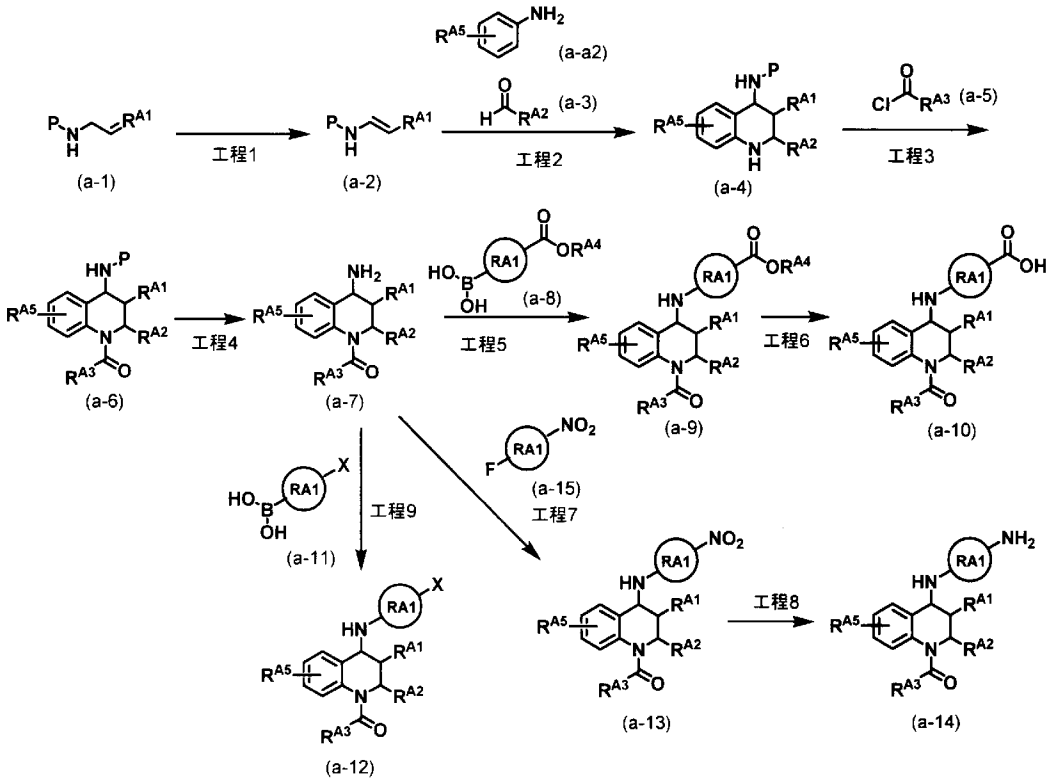
れる保護基の導入および除去方法[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons Inc.(1999年)等に記載の方法]等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

まずは、化合物(I)のうち、リガンドに相当する$L^1$または$L^2$の化学構造を有する化合物の製造法について説明する。

[0126] [製造法1]

式(A)のうち、環RAが環RA1であって、$n^{1A}$が0である化学構造を有し、(i)波線部にカルボキシが結合した化合物(a-10)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(a-14)および(iii)波線部にハロゲンが結合した化合物(a-12)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化56]




(式中、$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$および$R^{A5}$は、前記と同義であり、Xはハロゲンを表し、$R^{A4}$

は低級アルキルを表し、環RA1はベンゼンジイルまたはピリジンジイルを表し、Pは例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、p-メトキシベンジル(PMB)等のアミンの保護基を表す)

[0127] (工程1)

化合物(a-2)は、化合物(a-1)および0.001当量～0.5当量のロジウム触媒を、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

ロジウム触媒としては、例えばトリス(トリフェニルホスフィン)カルボニル水素化ロジウム等があげられる。

[0128] 溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0129] 化合物(a-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.118、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0130] (工程2)

化合物(a-4)は、化合物(a-a2)、1当量～5当量の化合物(a-2)および1当量～5当量の化合物(a-3)を、触媒量の塩化ビスマス(III)の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0131] 溶媒としては、例えばTHF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0132] 化合物(a-3)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

化合物(a-a2)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0133] (工程3)

化合物(a-6)は、化合物(a-4)および1当量～5当量の化合物(a-5)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0134] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0135] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0136] 化合物(a-5)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.101、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0137] (工程4)

化合物(a-7)は、化合物(a-6)におけるPが例えばBocの場合、化合物(a-6)を、1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ビス(トリフルオロメタンスルホンニル)イミド等があげられる。

[0138] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0139] また、化合物(a-7)は、化合物(a-6)におけるPが例えばCbzの場合、化合物(

a-6)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0140] パラジウム触媒としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム等があげられる。

[0141] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0142] また、化合物(a-7)は、化合物(a-6)におけるPが例えばPMBの場合、化合物(a-6)を、1当量～5当量の酸化剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。また、PがBocまたはCbzの場合と同様の方法によっても製造することができる。

[0143] 酸化剤としては、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)等があげられる。

[0144] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0145] (工程5)

化合物(a-9)は、化合物(a-7)、1当量～5当量の化合物(a-8)および0.001当量～2当量の銅触媒(II)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、酸素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0146] 銅触媒としては、例えば酢酸銅(II)、塩化銅(II)、酸化銅(II)、硫酸銅五水和物等があげられる。

[0147] 塩基としては、例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0148] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0149] 化合物(a-8)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.97、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0150] (工程6)

化合物(a-10)は、化合物(a-9)を1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0151] 塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等があげられる。

[0152] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0153] (工程7)

化合物(a-13)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-15)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0154] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0155] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0156] 化合物(a-15)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、17巻、p.396、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0157] (工程8)

化合物(a-14)は、化合物(a-13)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0158] パラジウム触媒としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム等があげられる。

[0159] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0160] (工程9)

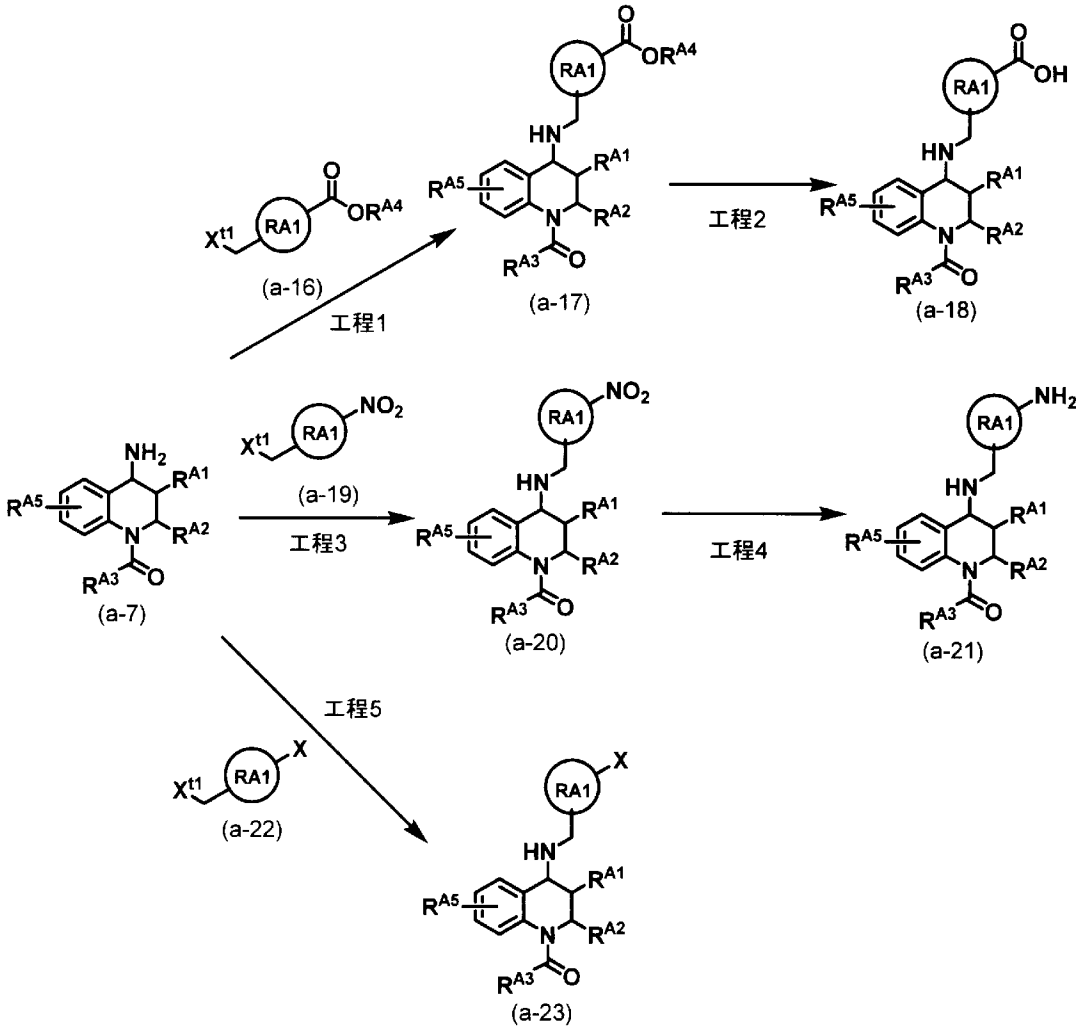
化合物(a-12)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-11)を用いて、製造法1の工程5と同様にして製造することができる。

[0161] 化合物(a-11)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.97、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0162] [製造法1-2]

式(A)のうち、環RAが環RA1であって、$n^{1A}$が1である化学構造を有し、(i)波線部にカルボキシが結合した化合物(a-18)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(a-21)および(iii)波線部にハロゲンが結合した化合物(a-23)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化57]




(式中、$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$および$R^{A5}$は、前記と同義であり、$R^{A4}$は低級アルキルを表し、$X^{t1}$はハロゲンを表し、環RA1はベンゼンジイルまたはピリジンジイルを表す)

[0163] (工程1)

化合物(a-17)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-16)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0164] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭

酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0165] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

化合物(a-16)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.377、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0166] (工程2)

化合物(a-18)は、化合物(a-17)を用い、製造法1の工程6と同様にして、製造することができる。

[0167] (工程3)

化合物(a-20)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-19)を用い、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

化合物(a-19)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.377、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0168] (工程4)

化合物(a-21)は、化合物(a-20)を用い、製造法1の工程8と同様にして、製造することができる。

[0169] (工程5)

化合物(a-23)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-22)を用い、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

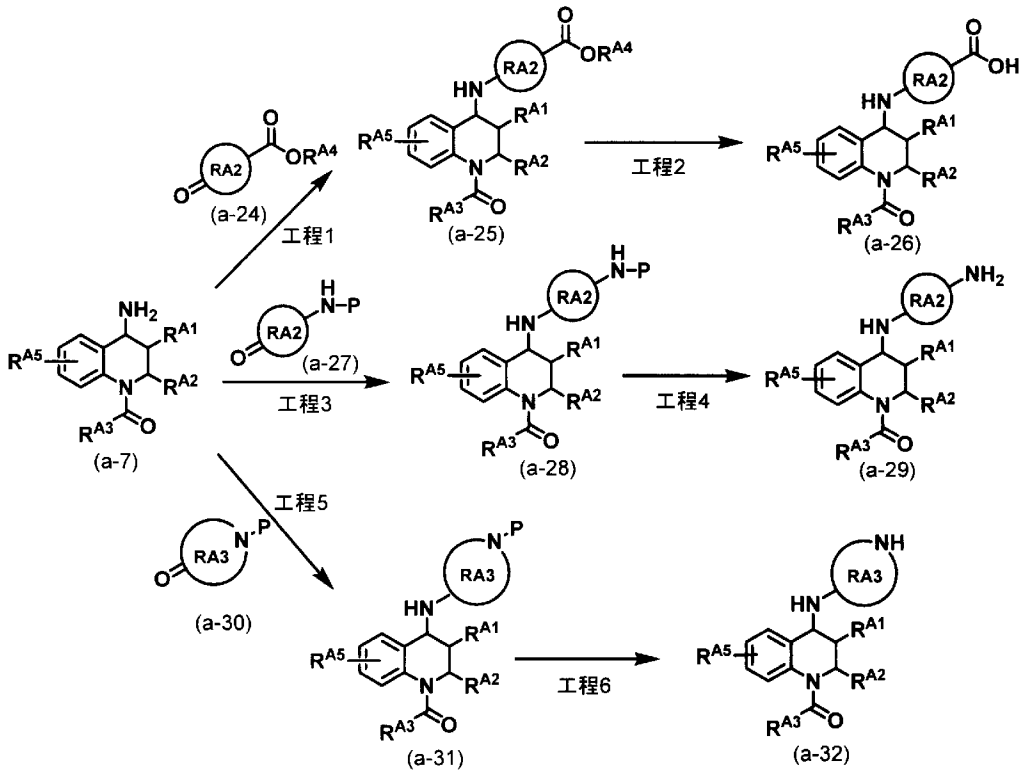
[0170] 化合物(a-22)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.377、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0171] [製造法1-3]

式(A)のうち、環RAが環RA2であって、$n^{1A}$が0である化学構造を有し、(i)波線

部にカルボキシが結合した化合物(a-26)、および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(a-29)、並びに、式(A)で表される化合物のうち、環RAが環RA3である化合物(a-32)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化58]




(式中、$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A5}$およびPは、前記と同義であり、$R^{A4}$は低級アルキルを表し、環RA2はシクロアルカンジイルを表し、環RA3はピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表す)

[0172] (工程1)

化合物(a-25)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-24)を、1当量～5当量の還元剤および1当量～5当量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0173] 還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等があげられる。

[0174] 酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等があげられる。

[0175] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0176] 化合物(a-24)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.153、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0177] (工程2)

化合物(a-26)は、化合物(a-25)を用い、製造法1の工程6と同様にして、製造することができる。

[0178] (工程3)

化合物(a-28)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-27)を用い、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0179] 化合物(a-27)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.153、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0180] (工程4)

化合物(a-29)は、化合物(a-28)を用い、製造法1の工程4と同様にして、製造することができる。

[0181] (工程5)

化合物(a-31)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-30)を用い、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0182] 化合物(a-30)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.153、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0183] (工程6)

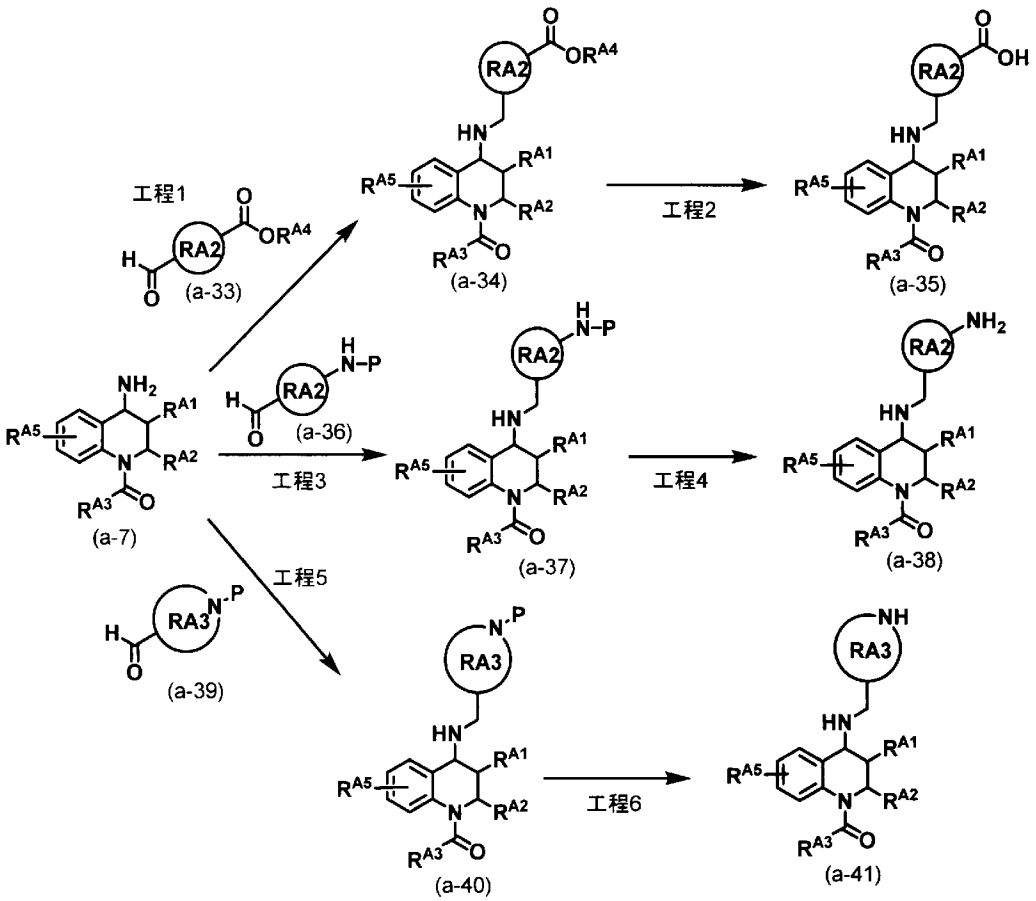
化合物(a-32)は、化合物(a-31)を用い、製造法1の工程4と同様にして、製造することができる。

[0184] [製造法1-4]

式(A)のうち、環RAが環RA2であって、$n^{1A}$が1である化学構造を有し、(i)波

線部にカルボキシが結合した化合物(a-35)、および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(a-38)、並びに、式(A)で表される化合物のうち、環RAが環RA3である化合物(a-41)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化59]




(式中、$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A5}$およびPは、前記と同義であり、$R^{A4}$は低級アルキルを表し、環RA2はシクロアルカンジイルを表し、環RA3はピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表す)

[0185] (工程1)

化合物(a-34)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-33)を用い、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0186] 化合物(a-33)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0187] (工程2)

化合物(a-35)は、化合物(a-34)を用い、製造法1の工程6と同様にして、製造することができる。

[0188] (工程3)

化合物(a-37)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-36)を用い、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0189] 化合物(a-36)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0190] (工程4)

化合物(a-38)は、化合物(a-37)を用い、製造法1の工程4と同様にして、製造することができる。

[0191] (工程5)

化合物(a-40)は、化合物(a-7)および1当量～5当量の化合物(a-39)を用い、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0192] 化合物(a-39)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

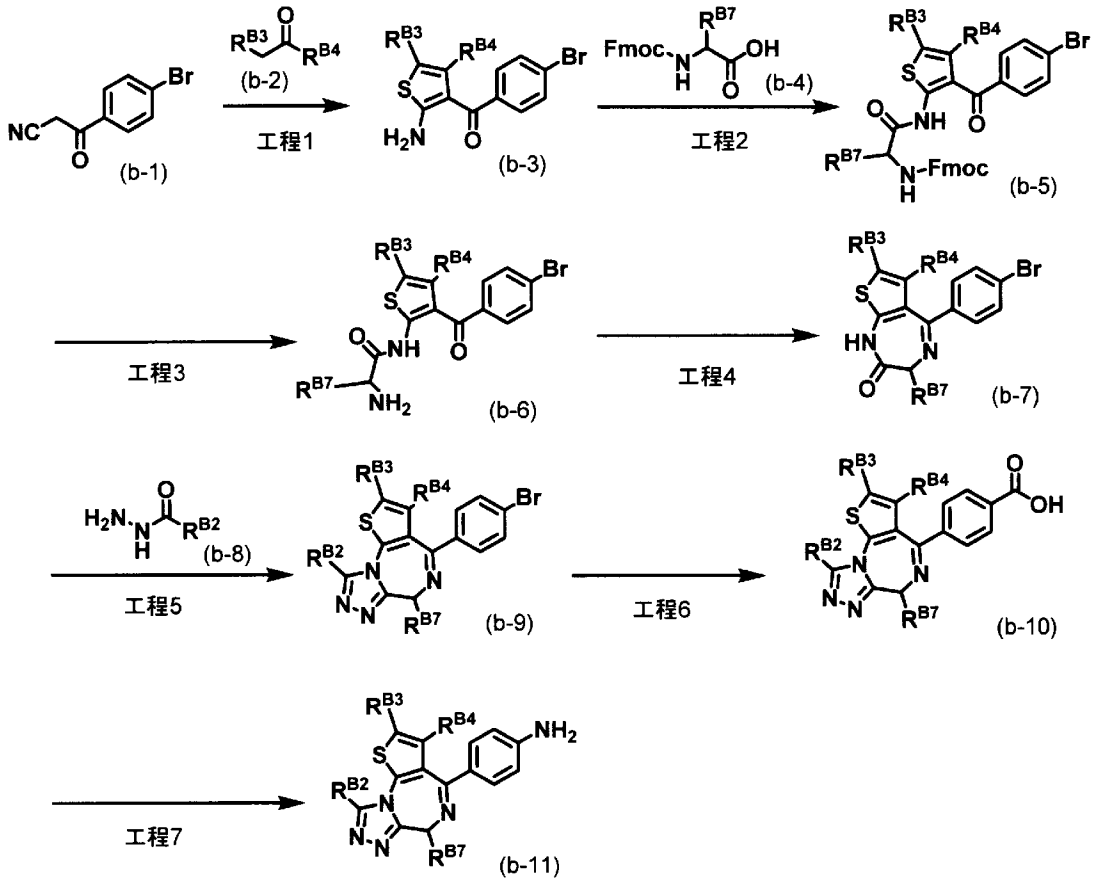
[0193] (工程6)

化合物(a-41)は、化合物(a-40)を用い、製造法1の工程4と同様にして、製造することができる

[0194] [製造法2]

式(B)のうち、$R^{B1}$ が$R^{B7}$である化学構造を有し、(i)波線部にブロモが結合した化合物(b-9)、(ii)波線部にカルボキシが結合した化合物(b-10)および(iii)波線部にアミノが結合した化合物(b-11)は、以下の工程に従いそれぞれ製造することができる。

[化60]




（式中、$R^{B2}$、$R^{B3}$および$R^{B4}$は、前記と同義であり、$R^{B7}$ は水素原子およびtert-ブトキシカルボニルメチルを表し、Fmocは、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルを表す）

[0195] （工程1）

化合物(b-3)は、化合物(b-1)および1当量～5当量の化合物(b-2)を、1当量～5当量の硫黄および0.25当量～5当量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0196] 塩基としては、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン等があげられる。

[0197] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0198] 化合物(b-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.517、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0199] 化合物(b-2)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.153、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0200] (工程2)

化合物(b-5)は、化合物(b-3)および1当量～5当量の化合物(b-4)を、1当量～大過剰量の縮合剤の存在下、必要により1当量～大過剰量の添加剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0201] 縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム六フッ化リン酸塩(HATU)、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウム六フッ化リン酸塩(COMU)等があげられる。

[0202] 添加剤としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(HOBt)、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0203] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0204] 化合物(b-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.175、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0205] (工程3)

化合物(b-6)は、化合物(b-5)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることに

より製造することができる。

[0206] 塩基としては、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン等があげられる。

[0207] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0208] (工程4)

化合物(b-7)は、化合物(b-6)を、1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0209] 酸としては、例えば酢酸、ギ酸、塩酸、硫酸マグネシウム等があげられる。

[0210] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、トルエン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0211] (工程5)

化合物(b-9)は、化合物(b-7)および1当量～5当量の化合物(b-8)を、1当量～大過剰量の塩基および1当量～5当量のリン酸エステルの存在下、溶媒中、-78℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0212] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0213] リン酸エステルとしては、例えばクロロリン酸ジエチル、クロロリン酸ジメチル等があげられる。

[0214] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0215] 化合物(b-8)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.406、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0216] (工程6)

化合物(b-10)は、化合物(b-9)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒、0.001当量～0.5当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、一酸化炭素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0217] パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Pd(PPh_3)_4$)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、二塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム($Pd(dppf)Cl_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($Pd_2(dba)_3$)等があげられる。

[0218] リン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等があげられる。

[0219] 塩基としては例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0220] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、トルエン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0221] (工程7)

化合物(b-11)は、化合物(b-10)を、1当量～5当量のジフェニルリン酸アジドおよび1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができ

る。

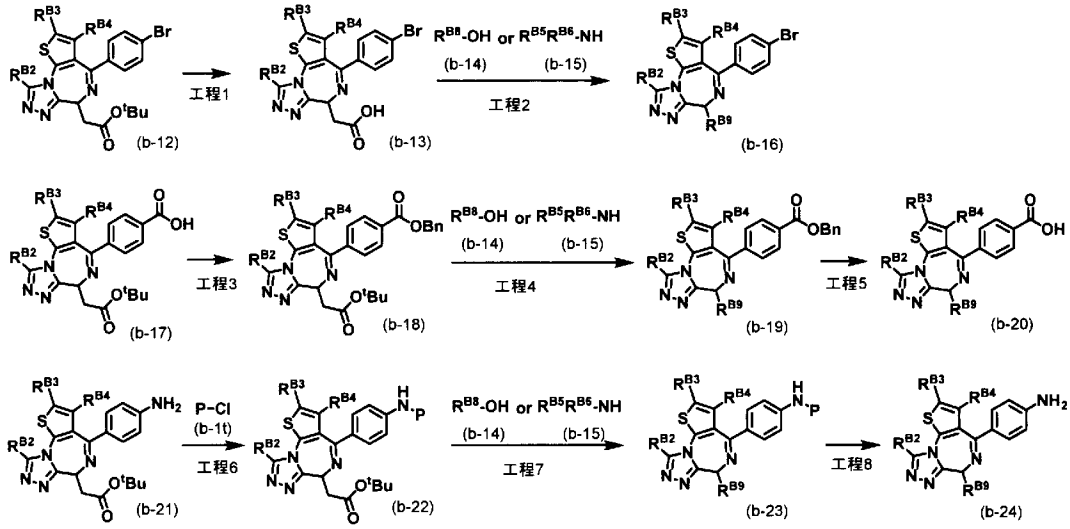
[0222] 塩基としては例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0223] 溶媒としては、例えばTHF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、トルエン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0224] [製造法T2]

式(B)のうち、$R^{B1}$ が$R^{B9}$である化学構造を有し、(i)波線部にブロモが結合した化合物(b-16)、(ii)波線部にカルボキシが結合した化合物(b-20)および(iii)波線部にアミノが結合した化合物(b-24)は、以下の工程に従いそれぞれ製造することができる。

[化61]




(式中、 $R^{B2}$、$R^{B3}$、$R^{B4}$、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、前記と同義であり、$R^{B8}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、$R^{B9}$は、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$を表し、tBuはtert-ブチルを表し、Bnはベンジルを表し、Pは、例えばCbz、Fmoc等のアミンの保護基を表す)

[0225] (工程1)

化合物(b-13)は、化合物(b-12)を用いて、1当量～大過剰量の酸の存在下、無溶媒でまたは溶媒中、0℃と150℃との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

化合物(b-12)は、製造法2の工程5で得られる化合物(b-9)のうち、$R^{B7}$ がtert-ブトキシカルボニルメチルである化合物である。

[0226] 酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0227] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0228] (工程2)

化合物(b-16)は、化合物(b-13)、および1当量～10当量の化合物(b-14)または化合物(b-15)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0229] 化合物(b-14)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0230] 化合物(b-15)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0231] (工程3)

化合物(b-18)は、化合物(b-17)および1当量～10当量のベンジルブロミドを、1当量～10当量の塩基の存在下、無溶媒でまたは溶媒中、-20℃と150℃との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0232] 化合物(b-17)は、製造法2の工程6で得られる化合物(b-10)のうち、$R^{B7}$ がtert-ブトキシカルボニルメチルである化合物である。

[0233] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBU等があげられる。

[0234] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0235] (工程4)

化合物(b-19)は、化合物(b-18)、および1当量～10当量の化合物(b-14)または化合物(b-15)を用いて、工程1および工程2と同様にして製造することができる。

[0236] (工程5)

化合物(b-20)は、化合物(b-19)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒の存在下、水素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0237] パラジウム触媒としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム等があげられる。

[0238] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0239] (工程6)

化合物(b-22)は、化合物(b-21)および1当量～10当量の化合物(b-1t)を、1当量～10当量の塩基の存在下、無溶媒でまたは溶媒中、-20℃と150℃との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0240] 化合物(b-1t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.167 (1955)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0241] 化合物(b-21)は、製造法2の工程7で得られる化合物(b-11)のうち、$R^{B7}$ がtert-ブトキシカルボニルメチルである化合物である。

[0242] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBU、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0243] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0244] (工程7)

化合物(b-23)は、化合物(b-22)、および1当量～10当量の化合物(b-14)または化合物(b-15)を用いて、工程1および工程2と同様にして製造することができる。

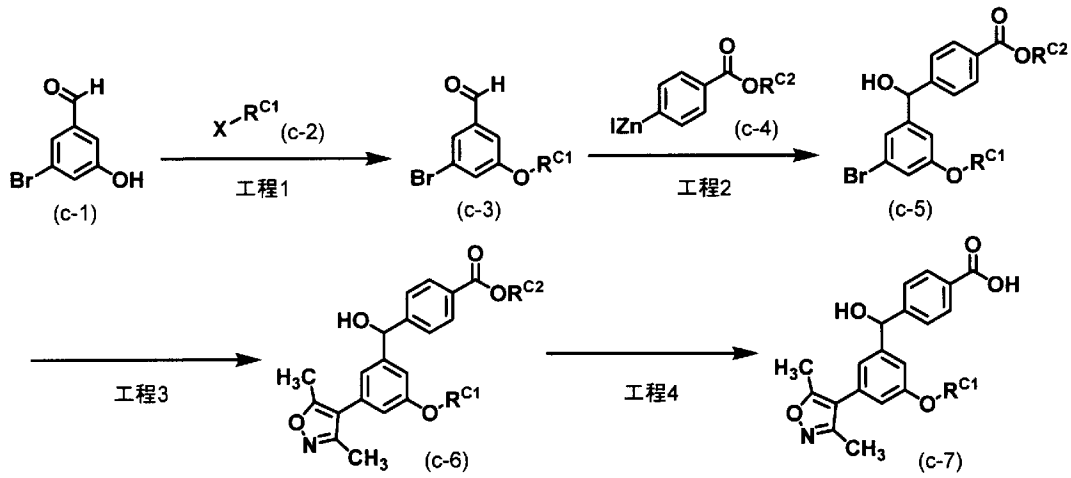
[0245] (工程8)

化合物(b-24)は、化合物(b-23)におけるPが例えばCbzの場合、工程5と同様にして製造することができ、化合物(b-23)におけるPが例えばFmocの場合、製造法2の工程3と同様にして製造することができる。

[0246] [製造法3]

式(C)のうち、$R^{C3}$がヒドロキシであり、環RCがベンゼンジイルである化学構造を有し、波線部にカルボキシが結合した化合物(c-7)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化62]




(式中、$R^{C1}$は前記と同義であり、Xはハロゲンを表し、$R^{C2}$は低級アルキルを表す)

[0247] (工程1)

化合物(c-3)は、化合物(c-1)および1当量～5当量の化合物(c-2)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0248] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0249] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0250] 化合物(c-2)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.341、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程2)

[0251] 化合物(c-5)は、化合物(c-3)および1当量～5当量の化合物(c-4)を、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることに

より製造することができる。

[0252] 溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0253] 化合物(c-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.78、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0254] (工程3)

化合物(c-6)は、化合物(c-5)および1当量～5当量の3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)イソオキサゾールを、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0255] パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、$Pd(PPh_3)_4$、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$等があげられる。

[0256] 塩基としては例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0257] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、トルエン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

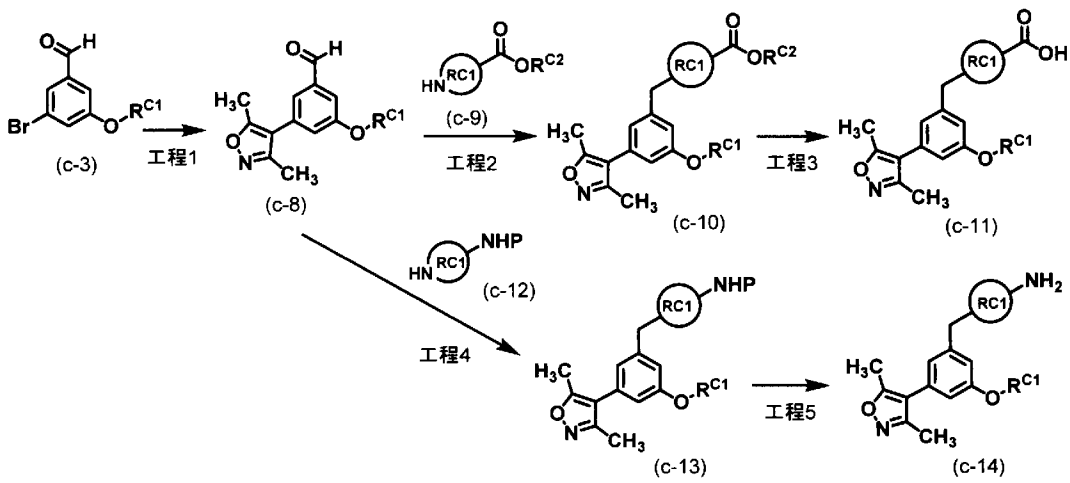
[0258] (工程4)

化合物(c-7)は、化合物(c-6)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0259] [製造法Y4]

式(C)のうち、$R^{C3}$が水素原子であり、環RCが環RC1である化学構造を有し、(i)波線部にカルボキシが結合した化合物(c-11)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(c-14)は、以下の工程に従いそれぞれ製造することができる。

[化63]




(式中、$R^{C1}$および$R^{C2}$は前記と同義であり、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表し、環RC1は、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表す。なお、環RC1を形成する一つの二級アミンが、化合物(c-8)との反応点となる。)

[0260] (工程1)

化合物(c-8)は、化合物(c-3)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0261] (工程2)

化合物(c-10)は、化合物(c-8)および1当量～5当量の(c-9)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0262] 化合物(c-9)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0263] (工程3)

化合物(c-11)は、化合物(c-10)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0264] (工程4)

化合物(c-13)は、化合物(c-8)および1当量～5当量の化合物(c-12)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0265] 化合物(c-12)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

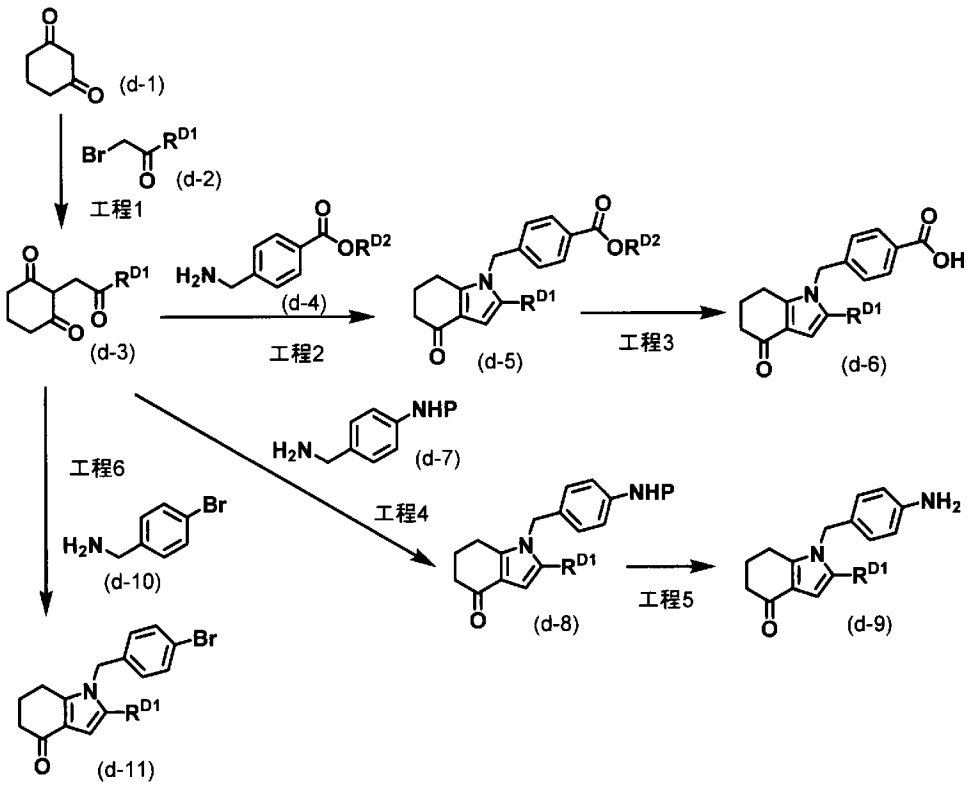
[0266] (工程5)

化合物(c-14)は、化合物(c-13)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0267] [製造法4]

式(D)で表される化学構造を有し、(i)波線部にカルボキシが結合した化合物(d-6)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(d-9)および(iii)波線部にブロモが結合した化合物(d-11)は、以下の工程に従いそれぞれ製造することができる。

[化64]




(式中、$R^{D1}$は前記と同義であり、$R^{D2}$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0268] (工程1)

化合物(d-3)は、シクロヘキサン-1,3-ジオンおよび1当量～5当量の化合物(d-2)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0269] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0270] 溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0271] 化合物(d-2)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0272] (工程2)

化合物(d-5)は、化合物(d-3)および1当量～5当量の化合物(d-4)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0273] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等があげられる。

[0274] 溶媒としては、例えばトルエン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0275] 化合物(d-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0276] (工程3)

化合物(d-6)は、化合物(d-5)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0277] (工程4)

化合物(d-8)は、化合物(d-3)および 1当量～5当量の化合物(d-7)を用いて、工程2と同様にして製造することができる。

[0278] 化合物(d-7)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0279] (工程5)

化合物(d-9)は、化合物(d-8)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

(工程6)

化合物(d-11)は、化合物(d-3)および 1当量～5当量の化合物(d-10)を用いて、工程2と同様にして製造することができる。

[0280] 化合物(d-10)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

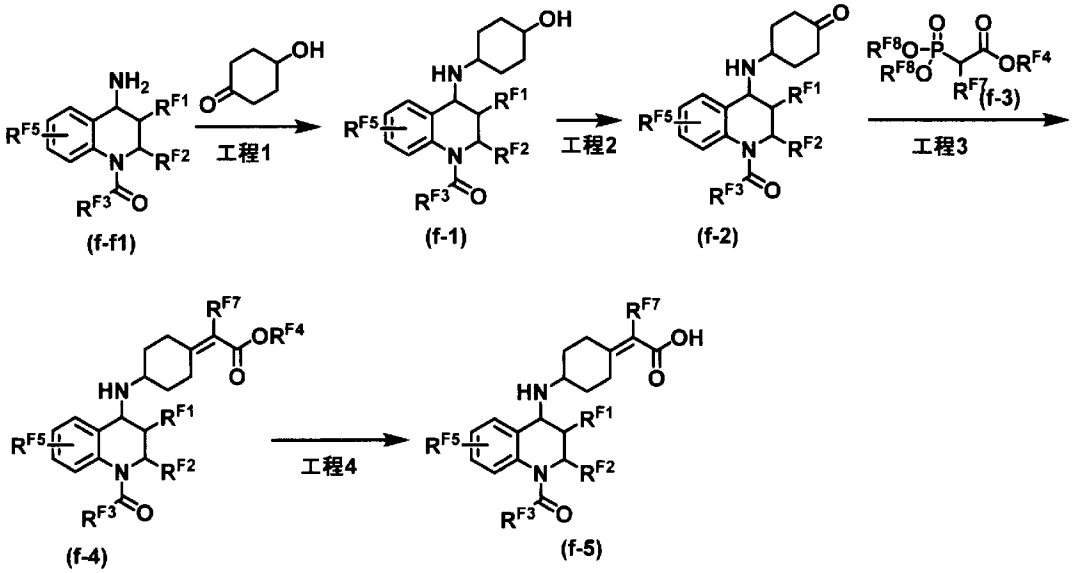
[0281] [製造法Y5]

式(E)で表される化学構造を有し、波線部に水素原子が結合した化合物(e-1)は、製造法1の工程4と同様にして得ることができる。

[製造法Y6]

式(F)で表される化学構造を有し、波線部にカルボキシが結合した化合物(f-5)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化65]




(式中、$R^{F1}$、$R^{F2}$、$R^{F3}$、$R^{F5}$および$R^{F7}$は、前記と同義であり、$R^{F4}$および$R^{F8}$はそれぞれ低級アルキルを表す)

[0282] (工程1)

化合物(f-1)は、化合物(f-f1)および 1当量～10当量の4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-オンを用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

化合物(f-f1)は、製造法1の工程4と同様にして得ることができる。

[0283] (工程2)

化合物(f-2)は、化合物(f-1)を、1当量～5当量の酸化剤の存在下、溶媒中、-20 ℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0284] 酸化剤としては、例えばデスマーチンペルヨージナン(DMP)、DMSO／塩化オキサリル、三酸化硫黄-ピリジン等があげられる。

[0285] 溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO等があげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

[0286] (工程3)

化合物(f-4)は、1当量～5当量の化合物(f-3)および1当量～5当量の塩基を、溶媒中、-78 ℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～30分間反応させた後、反応混合物に化合物(f-2)を加え、-78 ℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0287] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、DBU等があげられる。

[0288] 溶媒としては、例えばTHF、DME、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0289] 化合物(f-3)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、24巻、p.243、丸善株式会社(1994年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程4)

[0290] 化合物(f-5)は、化合物(f-4)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

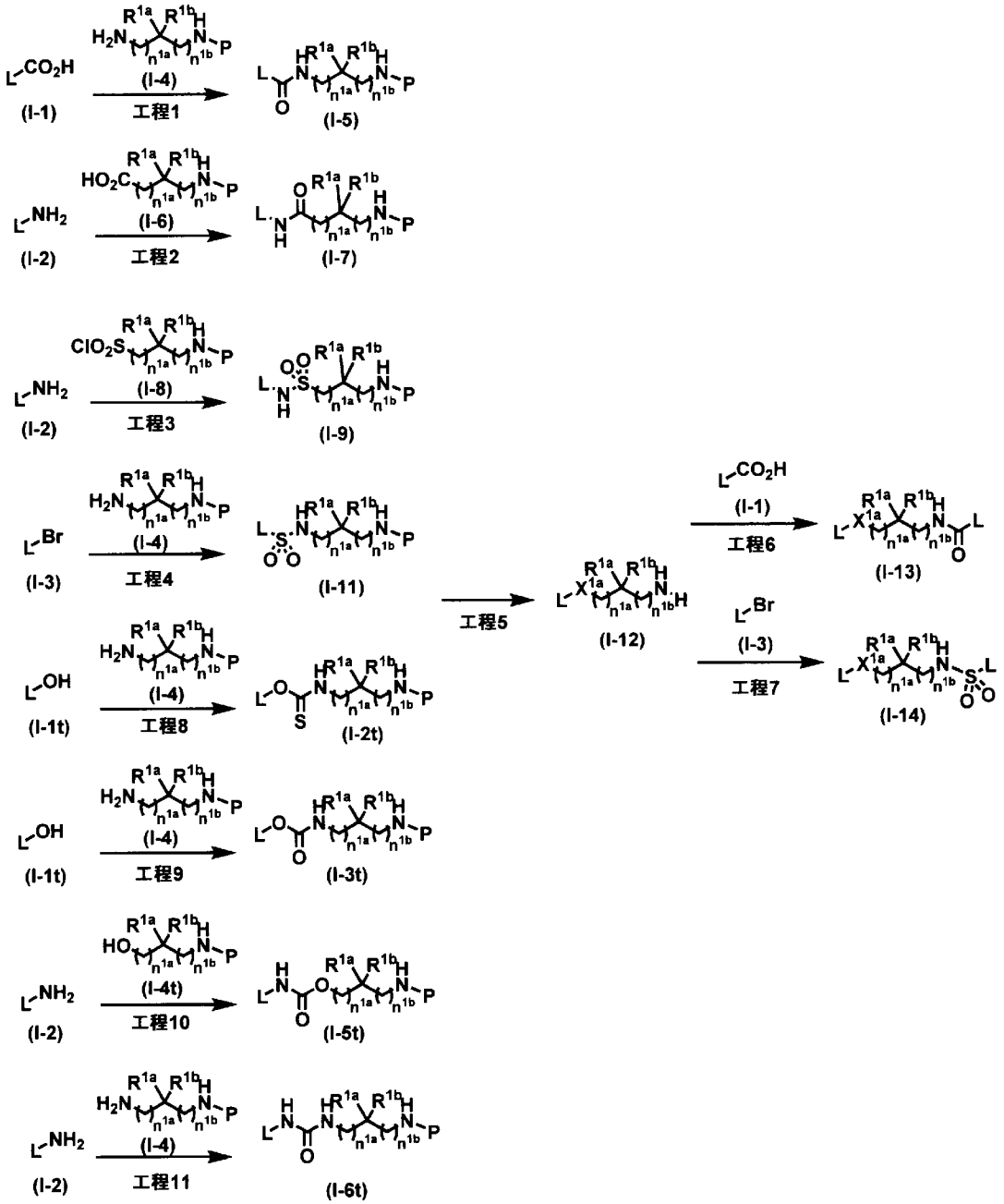
[0291] 次に、上記製造法1、製造法1-2、製造法1-3、製造法1-4、製造法2、製造法T2、製造法3、製造法Y4、製造法4または製造法Y6で得られる化合物(a-10)、(a-12)、(a-14)、(a-18)、(a-21)、(a-23)、(a-26)、(a-29)、(a-32)、(a-35)、(a-38)、(a-41)、(b-9)、(b-10)、(b-11)、(b-16)、(b-20)、(b-24)、(c-7)、(c-11)、(c-14)、(d-6)、(d-9)、(d-11)、(e-1)、(f-1)および／または(f-5)を用いた化合物(I)の製造法を説明する。

[0292] ここで、化合物(a-10)、(a-18)、(a-26)、(a-35)、(b-10)、(b-20)、(c-7)、(c-11)、(d-6)および(f-5)をまとめて$L-CO_2H$(I-1)と表すことにする。同様に、化合物(a-14)、(a-21)、(a-29)、(a-38)、(b-11)、(b-24)、(c-14)および(d-9)を、$L-NH_2$(I-2)と表し、化合物(a-12)および(a-23)のうちXがブロモで表される化合物、並びに(b-9)、(b-16)および(d-11)を、L-Br(I-3)と表すことにする。

[0293] [製造法5]

Sが式(S1)である化合物(I)のうち、(i)$X^{1b}$が-NH-C(=O)-である化合物(I-13)および(ii) $X^{1b}$が-NH-$SO_2$-である化合物(I-14)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化66]




(式中、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$n^{1a}$、$n^{1b}$および$X^{1a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0294] (工程1)

化合物(I-5)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-4)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0295] 化合物(I-4)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0296] (工程2)

化合物(I-7)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-6)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0297] 化合物(I-6)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0298] (工程3)

化合物(I-9)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-8)を、1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0299] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0300] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0301] 化合物(I-8)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0302] (工程4)

化合物(I-11)は、(i)化合物(I-3)を、1当量～5当量の4-メトキシフェニルメタンチオール、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させ、次いで、(ii)得られた化

合物を、1当量～5当量のトリクロロイソシアヌル酸、1当量～大過剰量の化合物(I-4)の存在下、溶媒中、-20℃と室温の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0303] (i)で用いるパラジウム触媒としては、例えば$Pd_2(dba)_3$等があげられる。

[0304] (i)で用いるリン配位子としては、例えばキサントホス等があげられる。

[0305] (i)で用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム tert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等があげられる。

[0306] (i)で用いる溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0307] (ii)で用いる溶媒としては、例えばアセトニトリル、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0308] (工程5)

化合物(I-12)は、化合物(I-5)、(I-7)、(I-9)、(I-11)、(I-2t)、(I-3t)、(I-5t)または(I-6t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0309] (工程6)

化合物(I-13)は、化合物(I-12)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0310] (工程7)

化合物(I-14)は、化合物(I-12)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0311] (工程8)

化合物(I-2t)は、化合物(I-1t)、1当量～10当量の化合物(I-4)、および1当量～10当量のチオカルボニル試薬を、1当量～10当量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0312] チオカルボニル試薬としては、例えばチオホスゲン、1,1-チオカルボニルジイミダゾール等があげられる。

[0313] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0314] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、 NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0315] 化合物(I-1t)は、製造法YS12-1の工程1にて得られる化合物(ly-58)および製造法Y6の工程1で得られる化合物(f-1)をまとめて、化合物(I-1t)と表すことにする。

[0316] (工程9)

化合物(I-3t)は、化合物(I-1t)、1当量～10当量の化合物(I-4)、および1当量～10当量のカルボニル試薬を、1当量～10当量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0317] カルボニル試薬としては、例えばホスゲン、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)等があげられる。

[0318] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0319] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DMF、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0320] (工程10)

化合物(I-5t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-4t)を用いて、工程9と同様にして製造することができる。

[0321] 化合物(I-4t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準

じた方法により得ることができる。

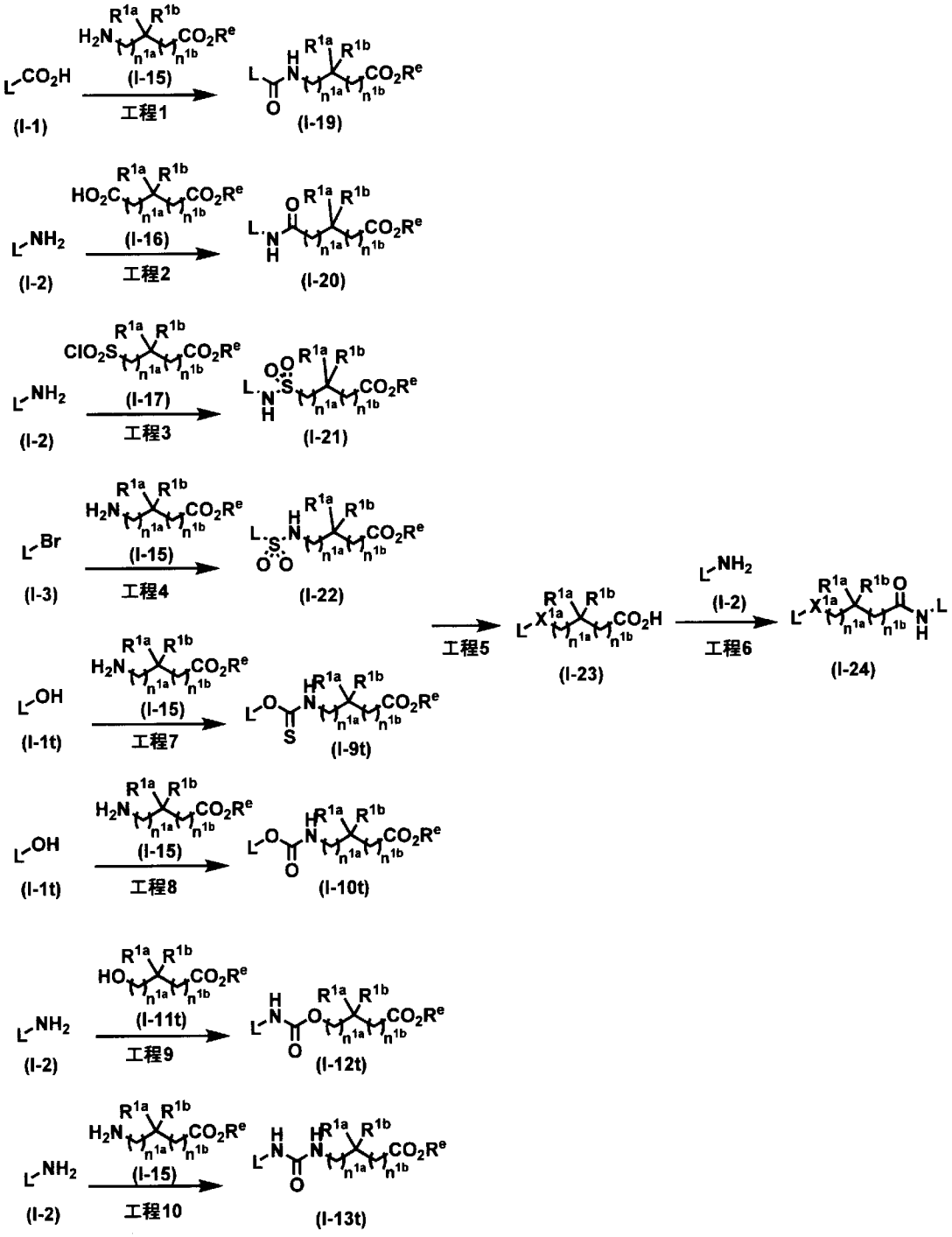
(工程11)

[0322] 化合物(I-6t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-4)を用いて、工程9と同様にして製造することができる。

[0323] [製造法6]

Sが式(S1)である化合物(I)のうち、$X^{1b}$が-C(=O)-NH-である化合物(I-24)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化67]




(式中、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$n^{1a}$、$n^{1b}$および$X^{1a}$は前記と同義であり、LはL[1]またはL[2]を表し、$R^{e}$は低級アルキルを表す)

[0324] (工程1)

化合物(I-19)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-15)を用いて

、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0325] 化合物(I-15)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0326] (工程2)

化合物(I-20)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-16)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0327] 化合物(I-16)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0328] (工程3)

化合物(I-21)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-17)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0329] 化合物(I-17)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程4)

[0330] 化合物(I-22)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-15)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0331] (工程5)

化合物(I-23)は、化合物 (I-19)、(I-20)、(I-21)、(I-22)、(I-9t)、(I-10t)、(I-12t)または(I-13t)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0332] (工程6)

化合物(I-24)は、化合物(I-23)および1当量～5当量の化合物 (I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

(工程7)

化合物(I-9t)は、化合物(I-1t)および1当量～10当量の化合物(I-15)を用い

て、製造法5の工程8と同様にして製造することができる。

[0333] (工程8)

化合物(I-10t)は、化合物(I-1t)および1当量～10当量の化合物(I-15)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0334] (工程9)

化合物(I-12t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-11t)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0335] 化合物(I-11t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

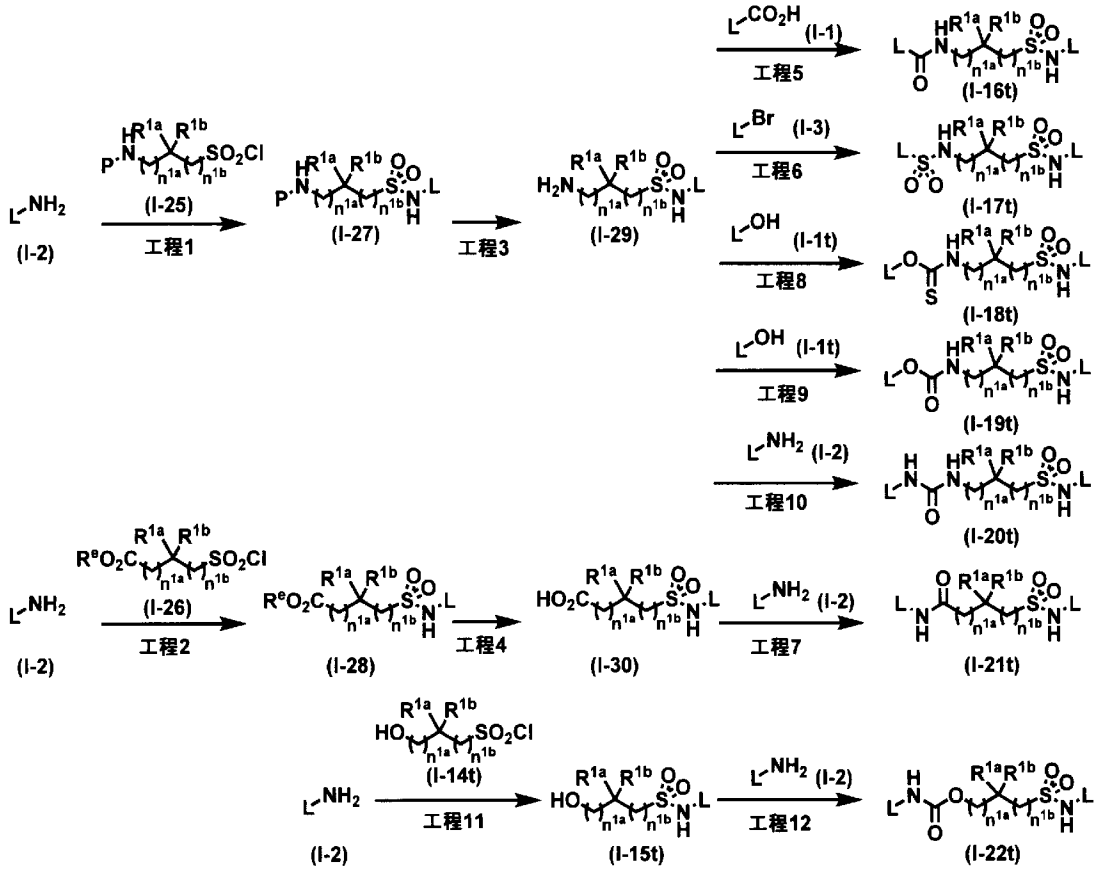
[0336] (工程10)

化合物(I-13t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-15)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0337] [製造法7]

Sが式(S1)である化合物(I)のうち、$X^{1b}$が$-SO_2-NH-$であり、(i)$X^{1a}$が-C(=O)-NH-である化合物(I-16t)、(ii)$X^{1a}$が$-SO_2-NH-$である化合物(I-17t)、(iii)$X^{1a}$が-O-C(=S)-NH-である化合物(I-18t)、(iv)$X^{1a}$が-O-C(=O)-NH-である化合物(I-19t)、(v)$X^{1a}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(I-20t)、(vi)$X^{1a}$が-NH-C(=O)-である化合物(I-21t)、および(vii)$X^{1a}$が-NH-C(=O)-O-である化合物(I-22t)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化68]




(式中、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$n^{1a}$および$n^{1b}$は前記と同義であり、LはL[1]またはL[2]を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0338] (工程1)

化合物(I-27)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-25)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0339] 化合物(I-25)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0340] (工程2)

化合物(I-28)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-26)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0341] 化合物(I-26)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法

により得ることができる。

[0342] (工程3)

化合物(I-29)は、化合物(I-27)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0343] (工程4)

化合物(I-30)は、化合物(I-28)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0344] (工程5)

化合物(I-16t)は、化合物(I-29)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0345] (工程6)

化合物(I-17t)は、化合物(I-29)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0346] (工程7)

化合物(I-21t)は、化合物(I-30)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0347] (工程8)

化合物(I-18t)は、化合物(I-29)および1当量～5当量の化合物(I-1t)を用いて、製造法5の工程8と同様にして製造することができる。

[0348] (工程9)

化合物(I-19t)は、化合物(I-29)および1当量～5当量の化合物(I-1t)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0349] (工程10)

化合物(I-20t)は、化合物(I-29)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0350] (工程11)

化合物(I-15t)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-14t)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0351] 化合物(I-14t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

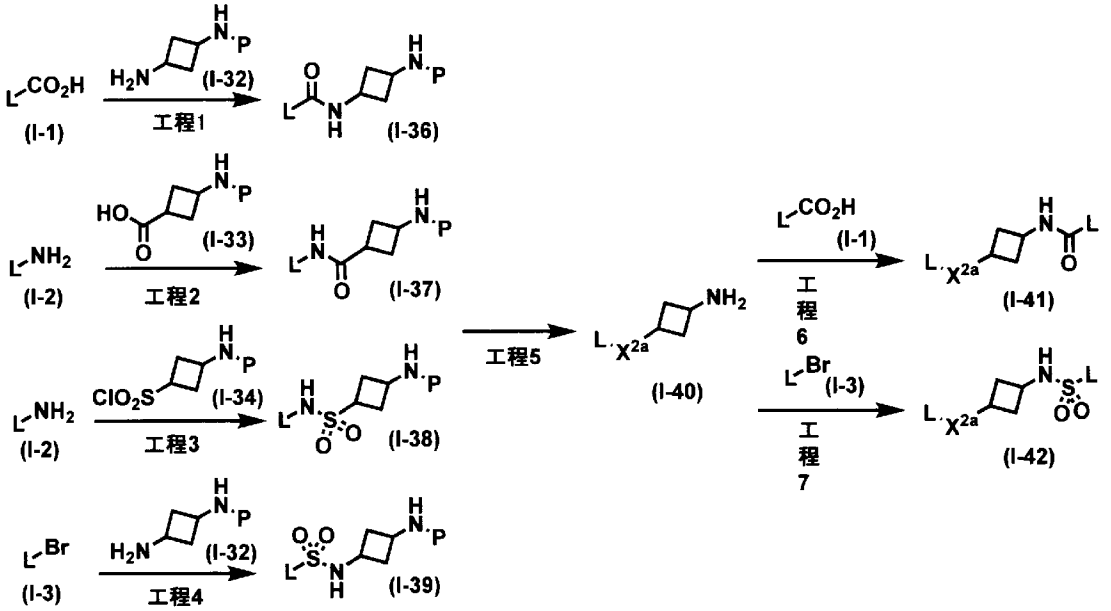
(工程12)

[0352] 化合物(I-22t)は、化合物(I-15t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0353] [製造法8]

Sが式(S2)である化合物(I)のうち、$Z^2$がCHであり、(i)$X^{2b}$が-NH-C(=O)-である化合物(I-41)および(ii)$X^{2b}$が-NH-$SO_2$-である化合物(I-42)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化69]




(式中、$X^{2a}$は前記と同義であり、LはL[1]またはL[2]を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0354] (工程1)

化合物(I-36)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-32)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0355] 化合物(I-32)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに

準じた方法により得ることができる。

[0356] (工程2)

化合物(I-37)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-33)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0357] 化合物(I-33)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0358] (工程3)

化合物(I-38)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-34)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0359] 化合物(I-34)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0360] (工程4)

化合物(I-39)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-32)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0361] (工程5)

化合物(I-40)は、化合物(I-36)、(I-37)、(I-38)または(I-39)を用いて製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0362] (工程6)

化合物(I-41)は、化合物(I-40)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

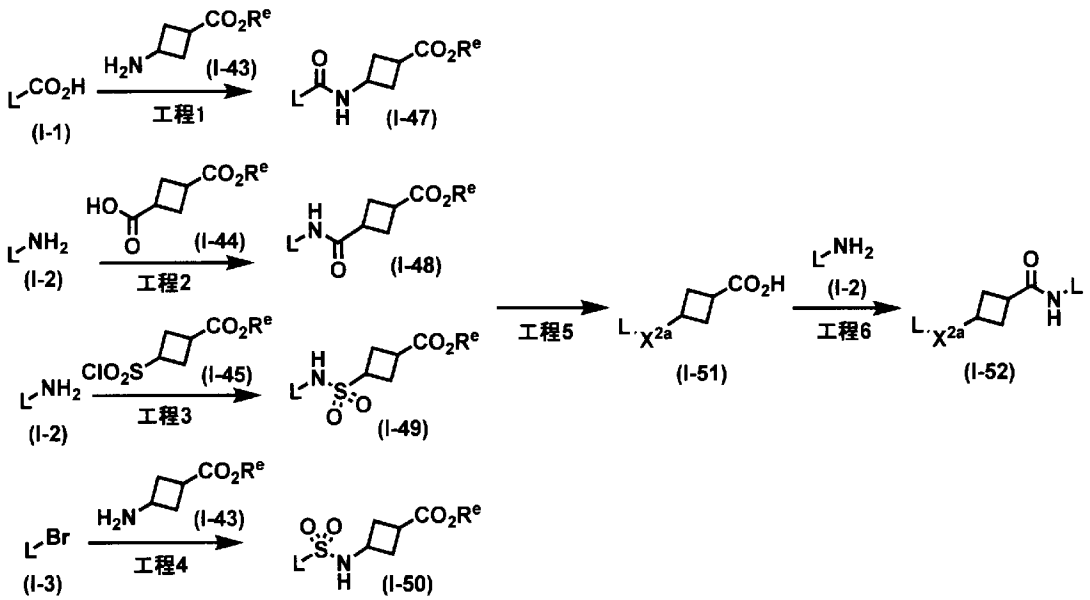
[0363] (工程7)

化合物(I-42)は、化合物(I-40)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0364] [製造法9]

Sが式(S2)である化合物(I)のうち、$Z^2$がCHであり、$X^{2b}$が-C(=O)-NH-である化合物(I-52)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化70]




(式中、$X^{2a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0365] (工程1)

化合物(I-47)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-43)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0366] 化合物(I-43)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0367] (工程2)

化合物(I-48)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-44)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0368] 化合物(I-44)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0369] (工程3)

化合物(I-49)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-45)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0370] 化合物(I-45)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0371] (工程4)

化合物(I-50)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-43)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0372] (工程5)

化合物(I-51)は、化合物(I-47)、(I-48)、(I-49)または(I-50)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

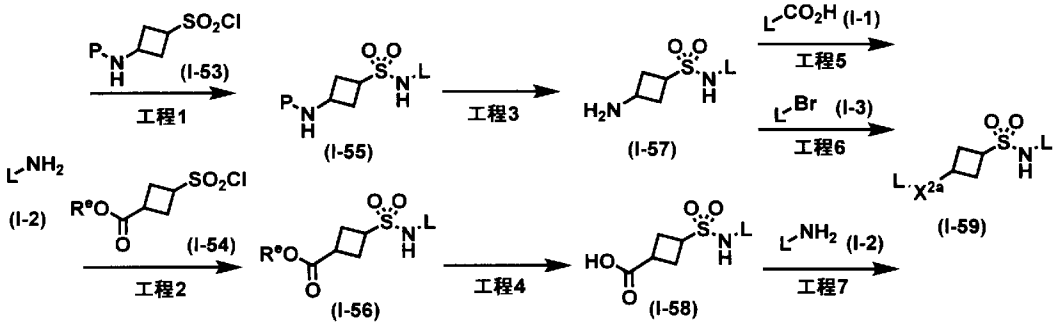
[0373] (工程6)

化合物(I-52)は化合物(I-51)と1当量～5当量の化合物(I-2)とを用いて製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0374] [製造法10]

Sが式(S2)である化合物(I)のうち、$Z^2$がCHであり、$X^{2b}$が$-SO_2-NH-$である化合物(I-59)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化71]




(式中、$X^{2a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0375] (工程1)

化合物(I-55)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-53)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0376] 化合物(I-53)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Orga

nic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0377] (工程2)

化合物(I-56)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-54)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0378] 化合物(I-54)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0379] (工程3)

化合物(I-57)は、化合物(I-55)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0380] (工程4)

化合物(I-58)は、化合物(I-56)を用いて、製造法1工程6と同様にして製造することができる。

[0381] (工程5)

化合物(I-59)のうち、$X^{2a}$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-57)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0382] (工程6)

化合物(I-59)のうち、$X^{2a}$が$-SO_2-NH-$である化合物は、化合物(I-57)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0383] (工程7)

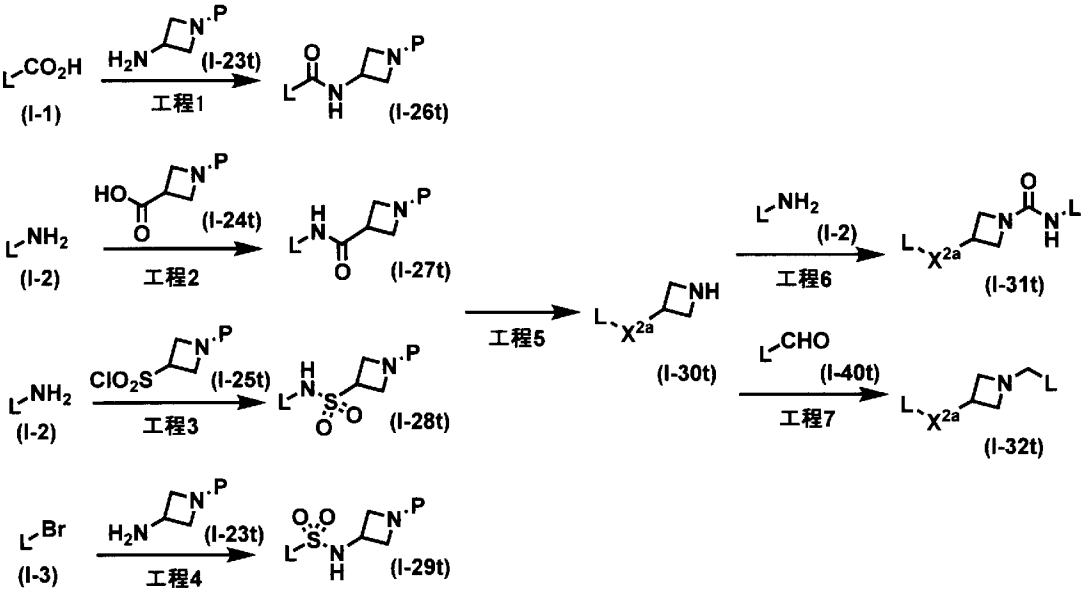
化合物(I-59)のうち、$X^{2a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-58)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0384] [製造法YS2]

Sが式(S2)である化合物(I)のうち、$Z^2$がNであり、(i)$X^{2b}$が-C(=O)-NH-である

化合物(I-31t)、および(ii)$X^{2b}$が$-CH_2-$である化合物(I-32t)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化72]




(式中、$X^{2a}$は前記と同義であり、LはL1またはL2を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0385] (工程1)

化合物(I-26t)は、化合物(I-1)および1当量～10当量の化合物(I-23t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0386] 化合物(I-23t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0387] (工程2)

化合物(I-27t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-24t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0388] 化合物(I-24t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0389] (工程3)

化合物(I-28t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-25t)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0390] 化合物(I-25t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0391] (工程4)

化合物(I-29t)は、化合物(I-3)および1当量～10当量の化合物(I-23t)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0392] (工程5)

化合物(I-30t)は、化合物(I-26t)、化合物(I-27t)、化合物(I-28t)または化合物(I-29t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0393] (工程6)

化合物(I-31t)は、化合物(I-30t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

(工程7)

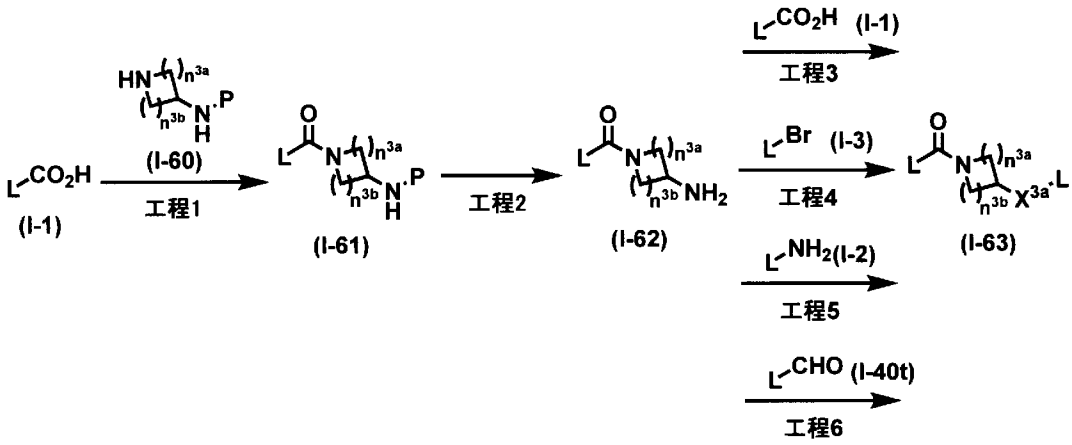
[0394] 化合物(I-32t)は、化合物(I-30t)と1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0395] 化合物(I-40t)は、製造法17の工程10により得ることができる。

[0396] [製造法11]

Sが式(S3)である化合物(I)のうち、$Z^3$がCHであり、$X^3$が$X^{3a}$である化合物(I-63)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化73]




(式中、$n^{3a}$および$n^{3b}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$X^{3a}$は-NH-C(=O)-、$-NH-SO_2-$、-NH-C(=O)-NH-または$-NHCH_2-$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0397] (工程1)

化合物(I-61)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-60)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0398] 化合物(I-60)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

(工程2)

[0399] 化合物(I-62)は、化合物(I-61)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0400] (工程3)

化合物(I-63)のうち、$X^{3a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-62)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0401] (工程4)

化合物(I-63)のうち、$X^{3a}$が$-NH-SO_2-$である化合物は、化合物(I-62)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造する

ことができる。

[0402] (工程5)

化合物(I-63)のうち、$X^{3a}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-62)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

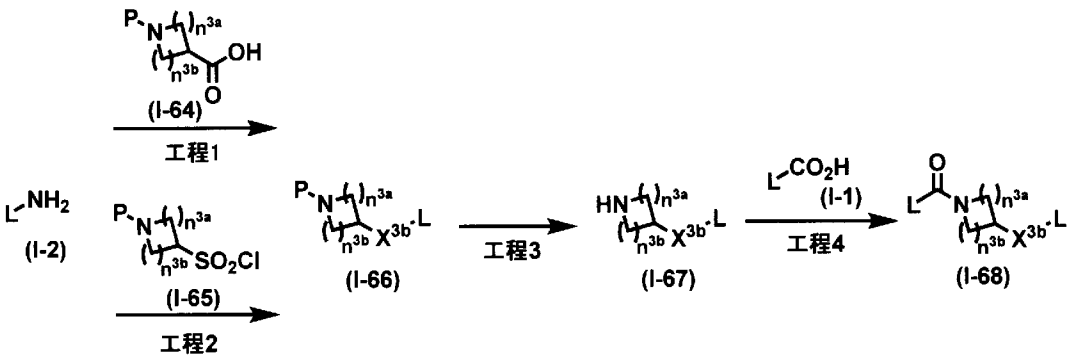
[0403] (工程6)

化合物(I-63)のうち、$X^{3a}$が$-NHCH_2-$である化合物は、化合物(I-62)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0404] [製造法12]

Sが式(S3)である化合物(I)のうち、$Z^3$がCHであり、$X^3$が$X^{3b}$である化合物(I-68)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化74]




(式中、$n^{3a}$および$n^{3b}$は前記と同義であり、LはL1またはL2を表し、$X^{3b}$は-C(=O)-NH-または$-SO_2-NH-$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0405] (工程1)

化合物(I-66)のうち、$X^{3b}$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-64)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0406] 化合物(I-64)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0407] (工程2)

化合物(I-66)のうち、$X^{3b}$が$-SO_2-NH-$である化合物は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-65)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0408] 化合物(I-65)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0409] (工程3)

化合物(I-67)は、化合物(I-66)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

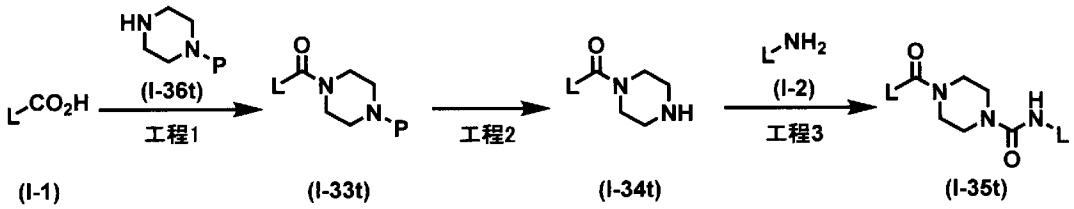
[0410] (工程4)

化合物(I-68)は、化合物(I-67)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0411] [製造法YS3]

Sが式(S3)である化合物(I)のうち、$Z^3$がNであり、$X^3$が$-C(=O)-NH-$であり、$n^{3a}$および$n^{3b}$が2である化合物(I-35t)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化75]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0412] (工程1)

化合物(I-33t)は、化合物(I-1)および1当量～10当量の化合物(I-36t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0413] 化合物(I-36t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれら

に準じた方法により得ることができる。

[0414] (工程2)

化合物(I-34t)は、化合物(I-33t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

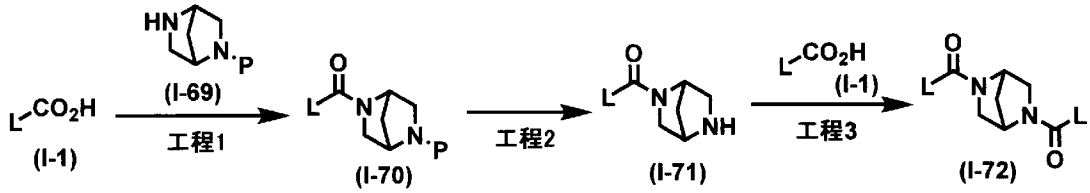
[0415] (工程3)

化合物(I-35t)は、化合物(I-34t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0416] [製造法13]

Sが式(S4)である化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化76]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0417] (工程1)

化合物(I-70)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-69)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0418] 化合物(I-69)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0419] (工程2)

化合物(I-71)は、化合物(I-70)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

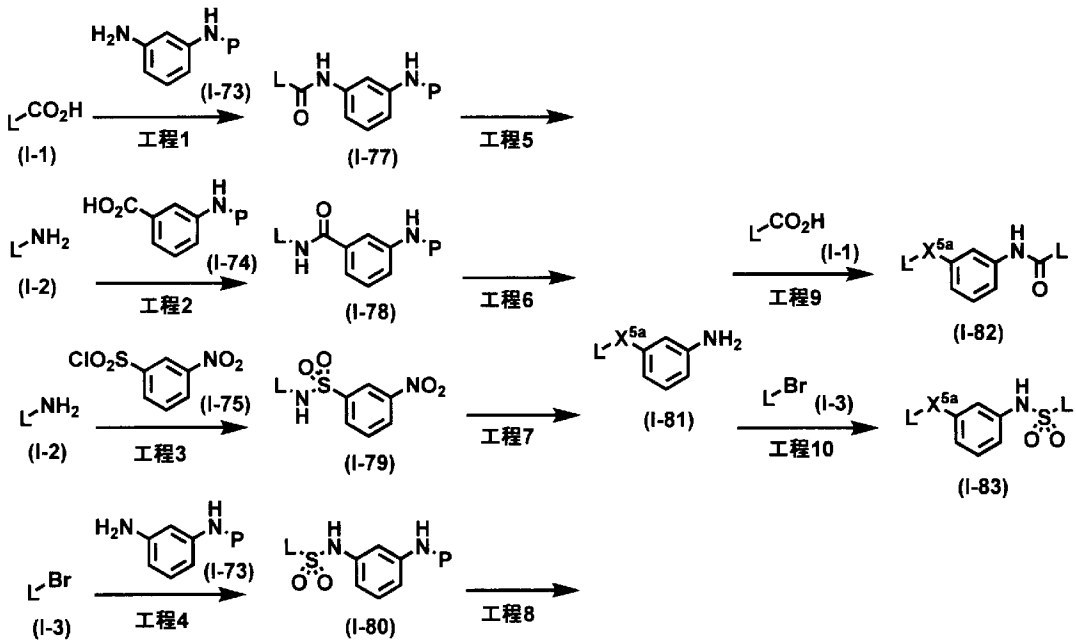
[0420] (工程3)

化合物(I-72)は、化合物(I-71)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0421] [製造法14]

Sが式(S5)である化合物(I)のうち、(i)$X^{5b}$が-NH-C(=O)-である化合物(I-82)および(ii) $X^{5b}$が-NH-$SO_2$-である化合物(I-83)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化77]




(式中、$X^{5a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0422] (工程1)

化合物(I-77)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-73)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0423] 化合物(I-73)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0424] (工程2)

化合物(I-78)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-74)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0425] 化合物(I-74)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準

じた方法により得ることができる。

[0426] (工程3)

化合物(I-79)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-75)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0427] 化合物(I-75)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0428] (工程4)

化合物(I-80)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-73)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0429] (工程5)

化合物(I-81)のうち、$X^{5a}$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-77)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0430] (工程6)

化合物(I-81)のうち、$X^{5a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-78)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0431] (工程7)

化合物(I-81)のうち、$X^{5a}$が-NH-$SO_2$-である化合物は、化合物(I-79)を用いて、製造法1の工程8と同様にして製造することができる。

[0432] (工程8)

化合物(I-81)のうち、$X^{5a}$が-$SO_2$-NH-である化合物は、化合物(I-80)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0433] (工程9)

化合物(I-82)は、化合物(I-81)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

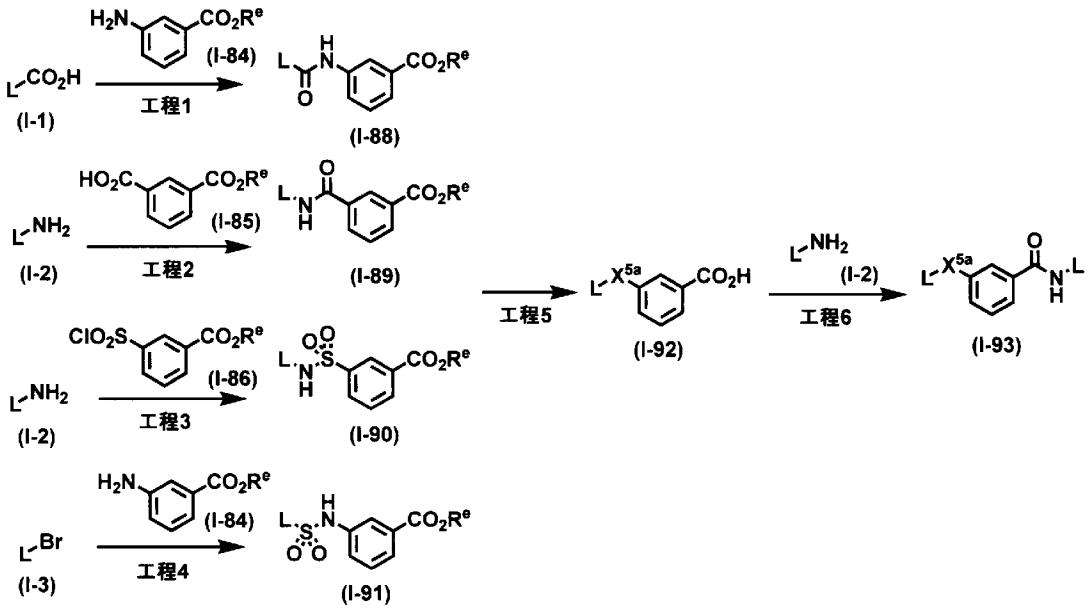
[0434] (工程10)

化合物(I-83)は、化合物(I-81)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0435] [製造法15]

Sが式(S5)である化合物(I)のうち、$X^{5b}$が-C(=O)-NH-である化合物(I-93)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化78]




(式中、$X^{5a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0436] (工程1)

化合物(I-88)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-84)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0437] 化合物(I-84)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0438] (工程2)

化合物(I-89)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-85)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0439] 化合物(I-85)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0440] (工程3)

化合物(I-90)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-86)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0441] 化合物(I-86)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0442] (工程4)

化合物(I-91)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-84)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0443] (工程5)

化合物(I-92)は、化合物(I-88)、(I-89)、(I-90)または(I-91)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

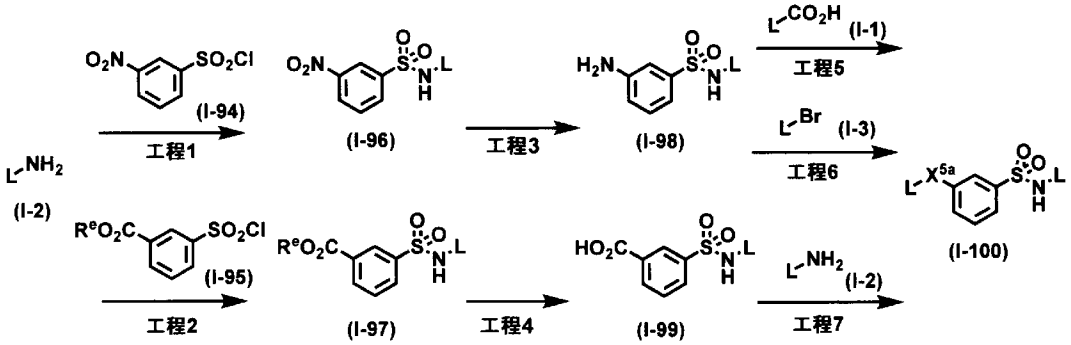
[0444] (工程6)

化合物(I-93)は、化合物(I-92)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0445] [製造法16]

Sが式(S5)である化合物(I)のうち、$X^{5b}$が$-SO_2-NH-$である化合物(I-100)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化79]




(式中、$X^{5a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0446] (工程1)

化合物(I-96)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-94)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0447] 化合物(I-94)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0448] (工程2)

化合物(I-97)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-95)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0449] 化合物(I-95)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0450] (工程3)

化合物(I-98)は、化合物(I-96)を用いて、製造法1の工程8と同様にして製造することができる。

[0451] (工程4)

化合物(I-99)は、化合物(I-97)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0452] (工程5)

化合物(I-100)のうち、$X^{5a}$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-98)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0453] (工程6)

化合物(I-100)のうち、$X^{5a}$が$-SO_2-NH-$である化合物は、化合物(I-98)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0454] (工程7)

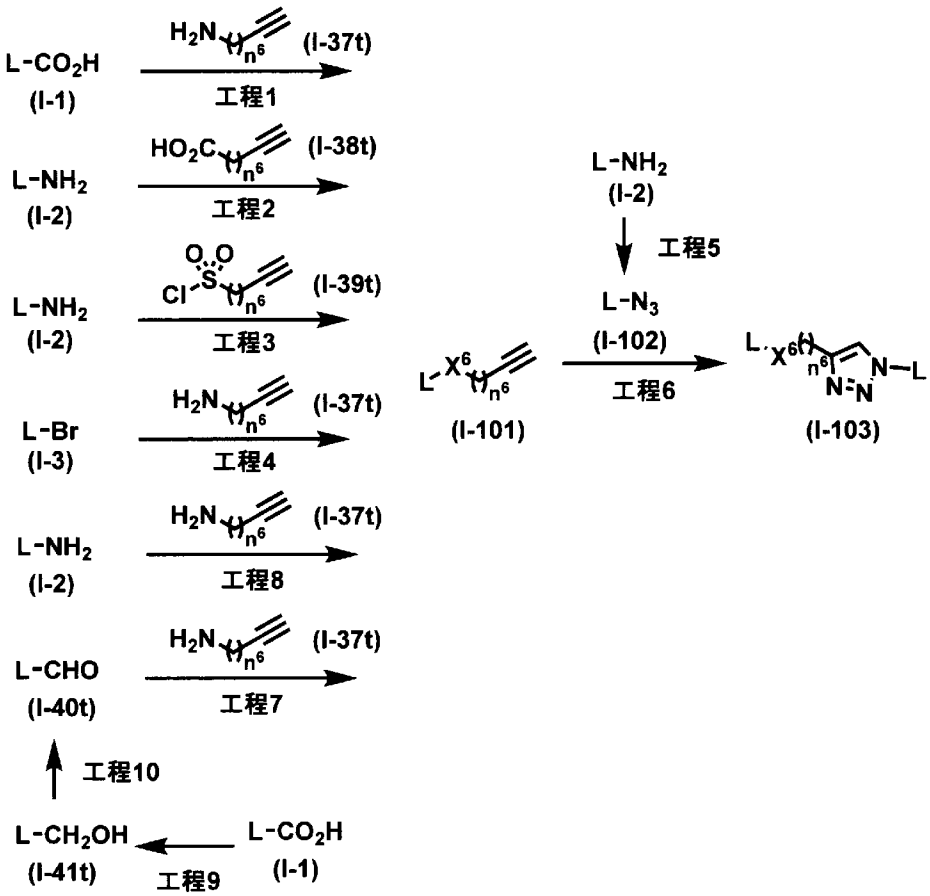
化合物(I-100)のうち、$X^{5a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-99)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造す

ることができる。

[0455] [製造法17]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$がトリアゾールである化合物(I-103)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化80]




(式中、$X^6$および$n^6$は前記と同義であり、LはL[1]またはL[2]を表す)

[0456] (工程1)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-37t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0457] 化合物(I-37t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0458] (工程2)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-38t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0459] 化合物(I-38t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0460] (工程3)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が-NH-$SO_2$-である化合物は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-39t)を用いて、製造法5の工程3と同様にして製造することができる。

[0461] 化合物(I-39t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0462] (工程4)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-37t)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0463] (工程5)

化合物(I-102)は、化合物(I-2)および1当量～5当量のアジド化剤を、必要により1当量～5当量の添加剤の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0464] アジド化剤としては、例えば2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート(ADMP)等があげられる。

[0465] 添加剤としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、トリエチルアミン等があげられる。

[0466] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、THF等があげられ,これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0467] (工程6)

化合物(I-103)は、化合物(I-101)および1当量～5当量の化合物(I-102)を、0.001当量～2当量の銅触媒および0.001当量～2当量のL-アスコルビン酸ナトリウムの存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0468] 銅触媒としては、例えば硫酸銅5水和物等があげられる。

[0469] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、水、1,4-ジオキサン、s-ブタノール等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0470] (工程7)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が$-CH_2-NH-$である化合物は、化合物(I-40t)および1当量～5当量の化合物(I-37t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0471] (工程8)

化合物(I-101)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-37t)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0472] (工程9)

化合物(I-41t)は、化合物(I-1)を、1当量～10当量の還元剤の存在下、溶媒中、-78℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0473] 還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ボランジメチルスフィド錯体、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等があげられる。

[0474] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独

でまたは混合して用いられる。

[0475] (工程10)

化合物(I-40t)は、化合物(I-41t)を、1当量～10当量の酸化剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

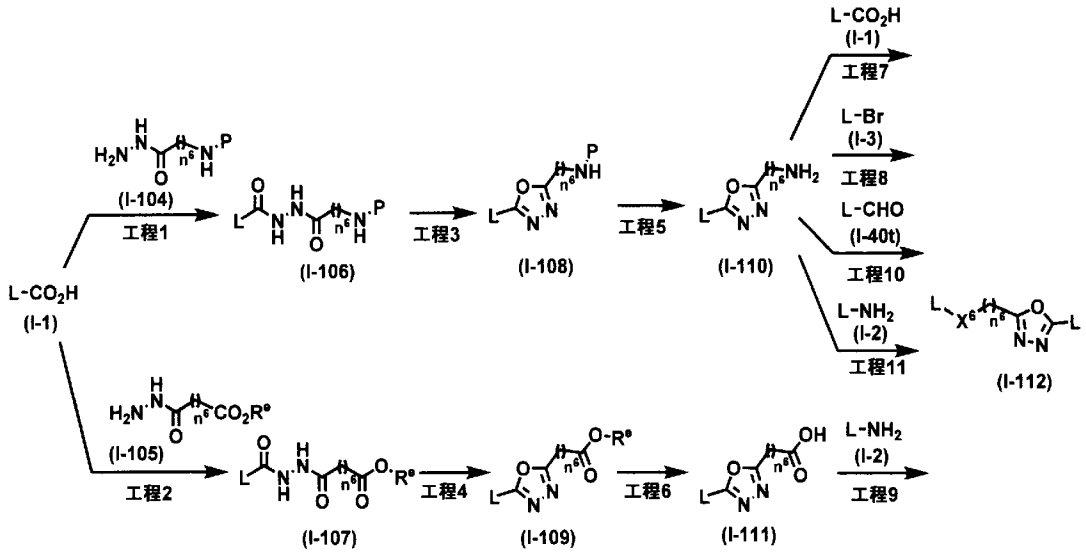
[0476] 酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、DMP、三酸化硫黄-ピリジン、DMSO／塩化オキサリル等があげられる。

[0477] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0478] [製造法18]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$が1,3,4-オキサジアゾールジイルである化合物(I-112)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化81]




(式中、$X^6$および$n^6$は前記と同義であり、LはL1またはL2を表し、Reは低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0479] (工程1)

化合物(I-106)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-104)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0480] 化合物(I-104)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実

験化学講座、第5版、14巻、p.406、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0481] (工程2)

化合物(I-107)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-105)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0482] 化合物(I-105)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.406、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0483] (工程3)

化合物(I-108)は、化合物(I-106)を用いて、1当量～5当量のトリフェニルホスフィン、1当量～5当量の四塩化炭素および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0484] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DBU, ピリジン等があげられる。

[0485] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0486] (工程4)

化合物(I-109)は、化合物(I-107)を用いて、製造法18の工程3と同様にして製造することができる。

[0487] (工程5)

化合物(I-110)は、化合物(I-108)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0488] (工程6)

化合物(I-111)は、化合物(I-109)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0489] (工程7)

化合物(I-112)のうち、$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0490] (工程8)

化合物(I-112)のうち、$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0491] (工程9)

化合物(I-112)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-111)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0492] (工程10)

化合物(I-112)のうち、$X^6$が-$CH_2$-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

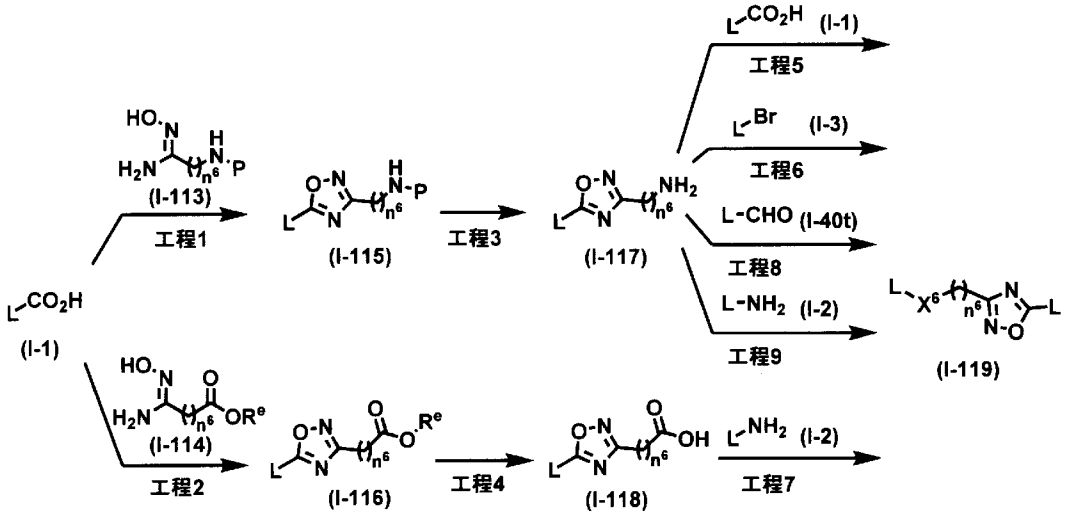
[0493] (工程11)

化合物(I-112)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0494] [製造法19]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$が1,2,4-オキサジアゾールジイルである化合物(I-119)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化82]




(式中、$X^6$および$n^6$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0495] (工程1)

化合物(I-115)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-113)を、1当量～大過剰量の縮合剤および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、60℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0496] 縮合剤としては、例えばDCC、EDC、HATU、COMU等があげられる。

[0497] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0498] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0499] 化合物(I-113)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Chemical Reviews, Volume 62, Issue 2, p.155 (1962)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0500] (工程2)

化合物(I-116)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(I-114)を用い

て、製造法19の工程1と同様にして製造することができる。

[0501] 化合物(I-114)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Chemical Reviews, Volume 62, Issue 2, p.155 (1962)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0502] (工程3)

化合物(I-117)は、化合物(I-115)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0503] (工程4)

化合物(I-118)は、化合物(I-116)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0504] (工程5)

化合物(I-119)のうち、$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-117)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0505] (工程6)

化合物(I-119)のうち、$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物は、化合物(I-117)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0506] (工程7)

化合物(I-119)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-118)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0507] (工程8)

化合物(I-119)のうち、$X^6$が-$CH_2$-NH-である化合物は、化合物(I-117)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0508] (工程9)

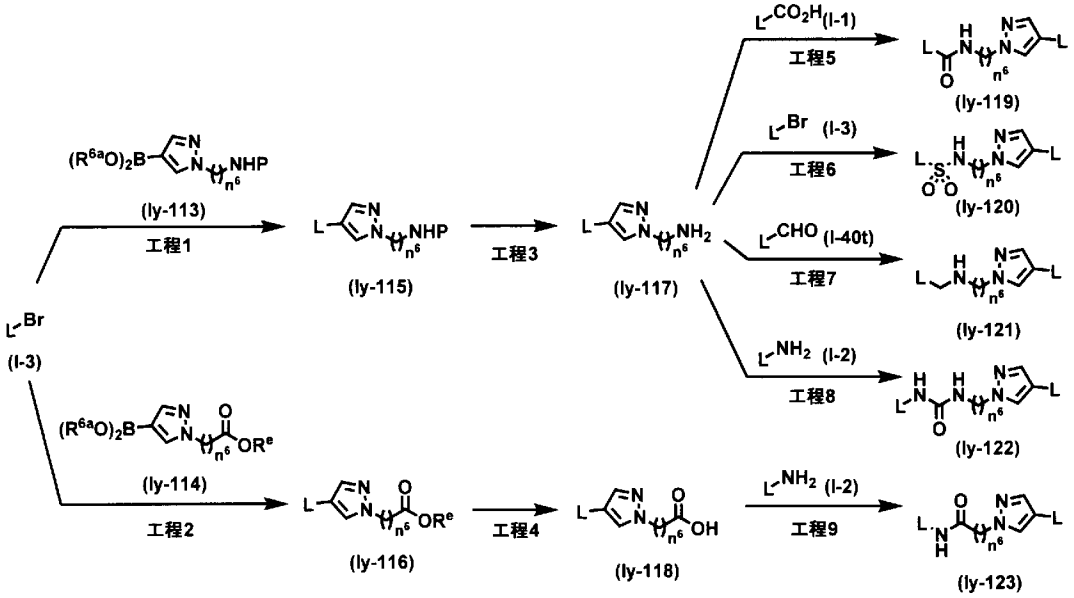
化合物(I-119)のうち、$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-117)

および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0509] [製造法YS6-1]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$がピラゾールジイルであり、(i)$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-119)、(ii)$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物(Iy-120)、(iii)$X^6$が-$CH_2$-NH-である化合物(Iy-121)、(iv)$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-122)および(v)$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-123)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化83]




（式中、$n^6$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、$R^{6a}$は水素原子または低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す）

[0510] (工程1)

化合物(Iy-115)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-113)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0511] 化合物(Iy-113)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0512] (工程2)

化合物(Iy-116)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-114)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0513] 化合物(Iy-114)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0514] (工程3)

化合物(Iy-117)は、化合物(Iy-115)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0515] (工程4)

化合物(Iy-118)は、化合物(Iy-116)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0516] (工程5)

化合物(Iy-119)は、化合物(Iy-117)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0517] (工程6)

化合物(Iy-120)は、化合物(Iy-117)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0518] (工程7)

化合物(Iy-121)は、化合物(Iy-117)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0519] (工程8)

化合物(Iy-122)は、化合物(Iy-117)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

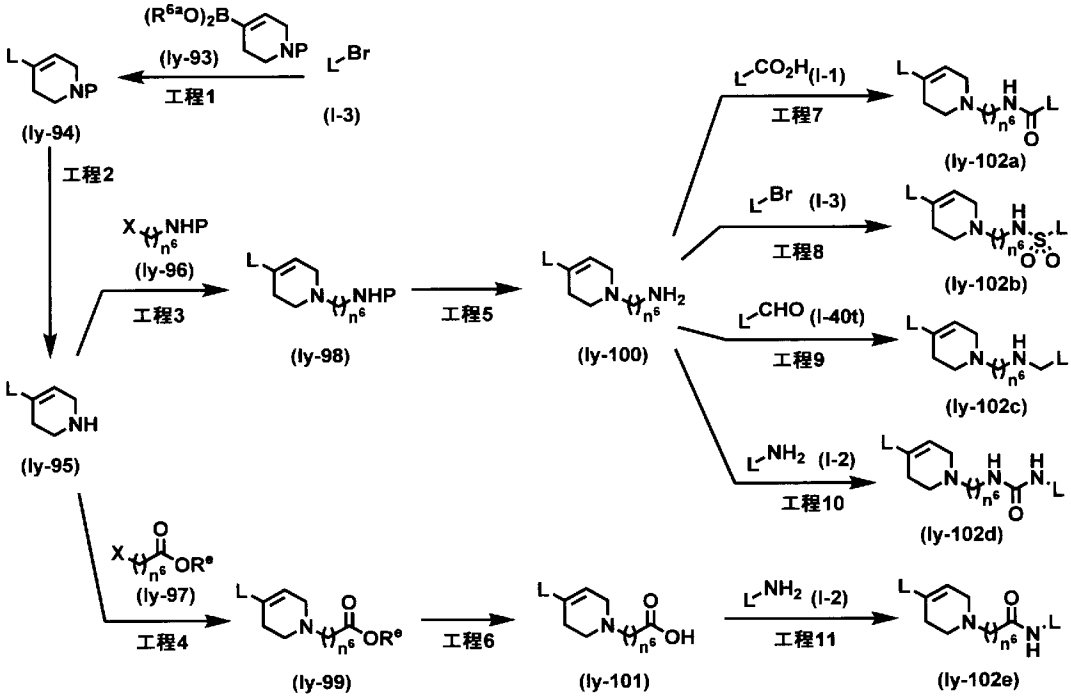
[0520] (工程9)

化合物(Iy-123)は、化合物(Iy-118)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0521] [製造法YS6-2]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$がテトラヒドロピリジンジイルであり、(i)$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-102a)、(ii)$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物(Iy-102b)、(iii)$X^6$が-$CH_2$-NH-である化合物(Iy-102c)、(iv)$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-102d)および(v)$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-102e)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化84]




(式中、$n^6$は前記と同義であり、LはL1またはL2を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、$R^{6a}$は水素原子または低級アルキルを表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0522] (工程1)

化合物(Iy-94)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-93)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0523] 化合物(Iy-93)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0524] (工程2)

化合物(Iy-95)は、化合物(Iy-94)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0525] (工程3)

化合物(Iy-98)は、化合物(Iy-95)および1当量～5当量の化合物(Iy-96)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0526] 化合物(Iy-96)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0527] (工程4)

化合物(Iy-99)は、化合物(Iy-95)および1当量～5当量の化合物(Iy-97)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0528] 化合物(Iy-97)は、市販品として得られるか、または公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0529] (工程5)

化合物(Iy-100)は、化合物(Iy-98)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0530] (工程6)

化合物(Iy-101)は、化合物(Iy-99)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0531] (工程7)

化合物(Iy-102a)は、化合物(Iy-100)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0532] (工程8)

化合物(Iy-102b)は、化合物(Iy-100)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0533] (工程9)

化合物(Iy-102c)は、化合物(Iy-100)および1当量～5当量の化合物(I-40t)

を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0534] (工程10)

化合物(Iy-102d)は、化合物(Iy-100)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

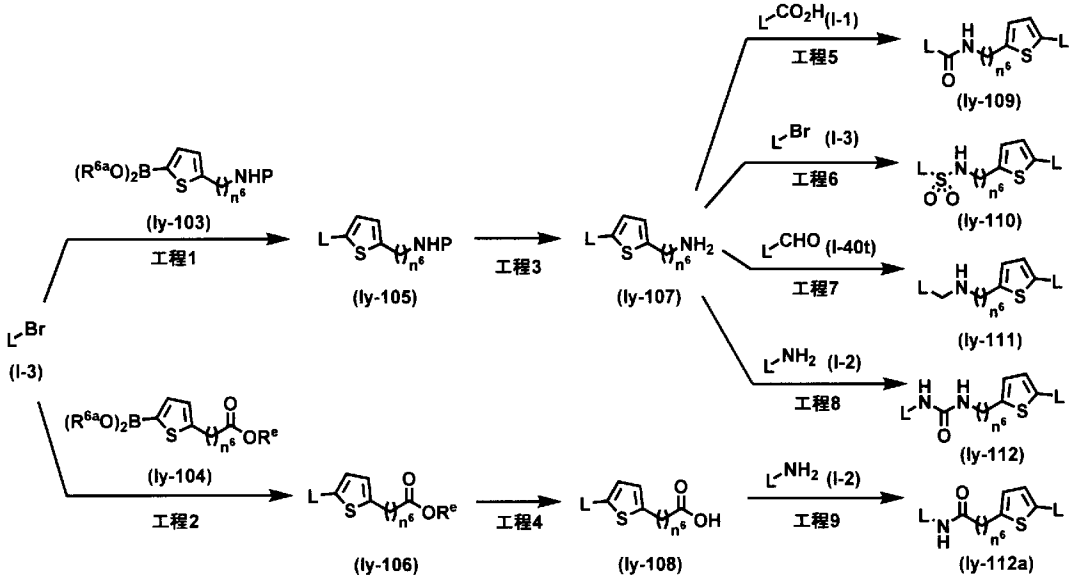
[0535] (工程11)

化合物(Iy-102e)は、化合物(Iy-101)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0536] [製造法YS6-3]

Sが式(S6)である化合物(I)のうち、$Ar^6$がチオフェンジイルであり、(i)$X^6$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-109)、(ii)$X^6$が-$SO_2$-NH-である化合物(Iy-110)、(iii)$X^6$が-$CH_2$-NH-である化合物(Iy-111)、(iv)$X^6$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-112)および(v)$X^6$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-112a)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化85]




(式中、$n^6$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、$R^{6a}$は水素原子または低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0537] (工程1)

化合物(Iy-105)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-103)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0538] 化合物(Iy-103)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0539] (工程2)

化合物(Iy-106)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-104)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0540] 化合物(Iy-104)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0541] (工程3)

化合物(Iy-107)は、化合物(Iy-105)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0542] (工程4)

化合物(Iy-108)は、化合物(Iy-106)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0543] (工程5)

化合物(Iy-109)は、化合物(Iy-107)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0544] (工程6)

化合物(Iy-110)は、化合物(Iy-107)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0545] (工程7)

化合物(Iy-111)は、化合物(Iy-107)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0546] (工程8)

化合物(Iy-112)は、化合物(Iy-107)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用

いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

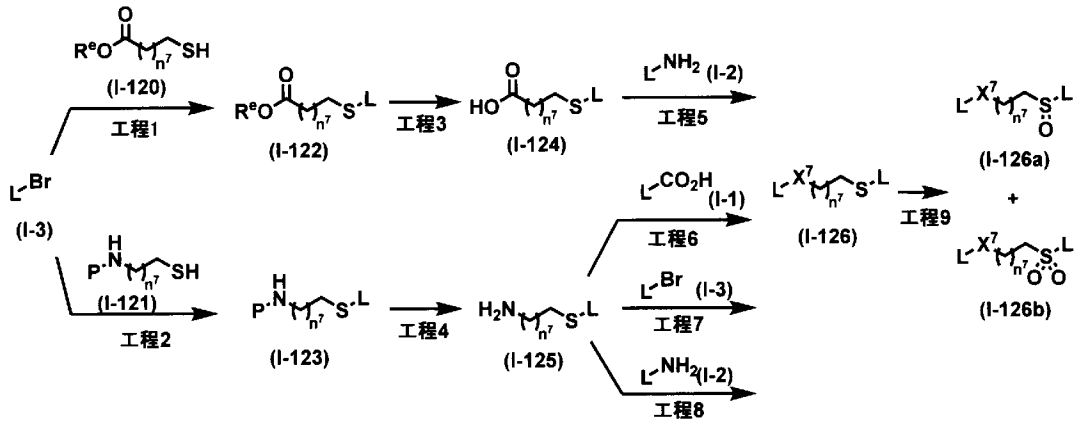
[0547] (工程9)

化合物(Iy-112a)は、化合物(Iy-108)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0548] [製造法20]

化合物(I)のうち、Sが式(S7)である化合物(I-126)、化合物(I-126a)および化合物(I-126b)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化86]




(式中、$X^7$および$n^7$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0549] (工程1)

化合物(I-122)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-120)を、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0550] パラジウム触媒としては、例えば$Pd_2(dba)_3$等があげられる。

[0551] リン配位子としては、例えばキサントホス等があげられる。

[0552] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム tert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等があげられる。

[0553] 溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DM

SO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

[0554] 化合物(I-120)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.363 (1955)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0555] (工程2)

化合物(I-123)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(I-121)を用いて、製造法20の工程1と同様にして得ることができる。

[0556] 化合物(I-121)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.3, p.363 (1955)等]もしくはそれらに準じた方法により製造することができる。

[0557] (工程3)

化合物(I-124)は、化合物(I-122)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0558] (工程4)

化合物(I-125)は、化合物(I-123)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0559] (工程5)

化合物(I-126)のうち、$X^7$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(I-124)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0560] (工程6)

化合物(I-126)のうち、$X^7$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-125)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0561] (工程7)

化合物(I-126)のうち、$X^7$が-$SO_2$-NH-である化合物は、化合物(I-125)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造する

ことができる。

[0562] (工程8)

化合物(I-126)のうち、$X^7$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-125)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0563] (工程9)

化合物(I-126a)および(I-126b)は、化合物(I-126)を、1当量～10当量の酸化剤存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0564] 酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸(m-CPBA)、過酸化ベンゾイル、過酢酸、過酸化水素水、過ヨウ素酸ナトリウム等があげられる。

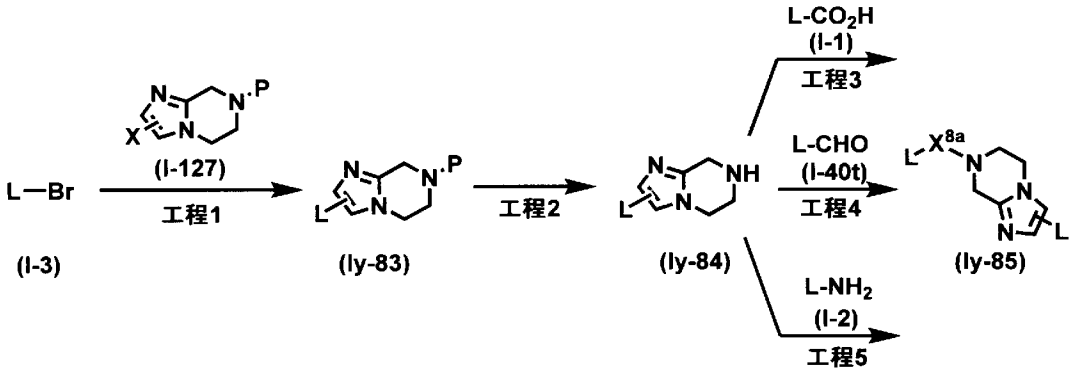
[0565] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0566] なお、化合物(I-126a)および(I-126b)は、例えば酸化剤の当量数、温度等の反応条件等を調節することにより一方が選択的に得られることも、それらが混合物として得られることもある。

[0567] [製造法YS-8-1]

Sが式(S8)である化合物(I)のうち、$X^{8b}$が結合である化合物(Iy-85)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化87]




(式中、$X^{8a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0568] (工程1)

化合物(Iy-83)は、(i)化合物(I-3)を、1当量～5当量のビス(ピナコラト)ジボロン、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、必要により0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させ、次いで、(ii)得られた化合物を、1当量～5当量の化合物(I-127)、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、必要により0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0569] (i)で用いるパラジウム触媒としては、例えば$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$等があげられる。

[0570] (i)で用いるリン配位子としては、例えばトリシクロヘキシルホスフィン等があげられる。

[0571] (i)で用いる塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等があげられる。

[0572] (i)で用いる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0573] (ii)で用いるパラジウム触媒としては、例えば$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$等があげられる。

[0574] (ii)で用いるリン配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等があげられる。

[0575] (ii)で用いる塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等があげられる。

[0576] (ii)で用いる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0577] 化合物(I-127)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実

験化学講座、第5版、13巻、p.341、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0578] (工程2)

化合物(Iy-84)は、化合物(Iy-83)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0579] (工程3)

化合物(Iy-85)のうち、$X^{8a}$が-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-84)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0580] (工程4)

化合物(Iy-85)のうち、$X^{8a}$が$-CH_2-$である化合物は、化合物(Iy-84)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

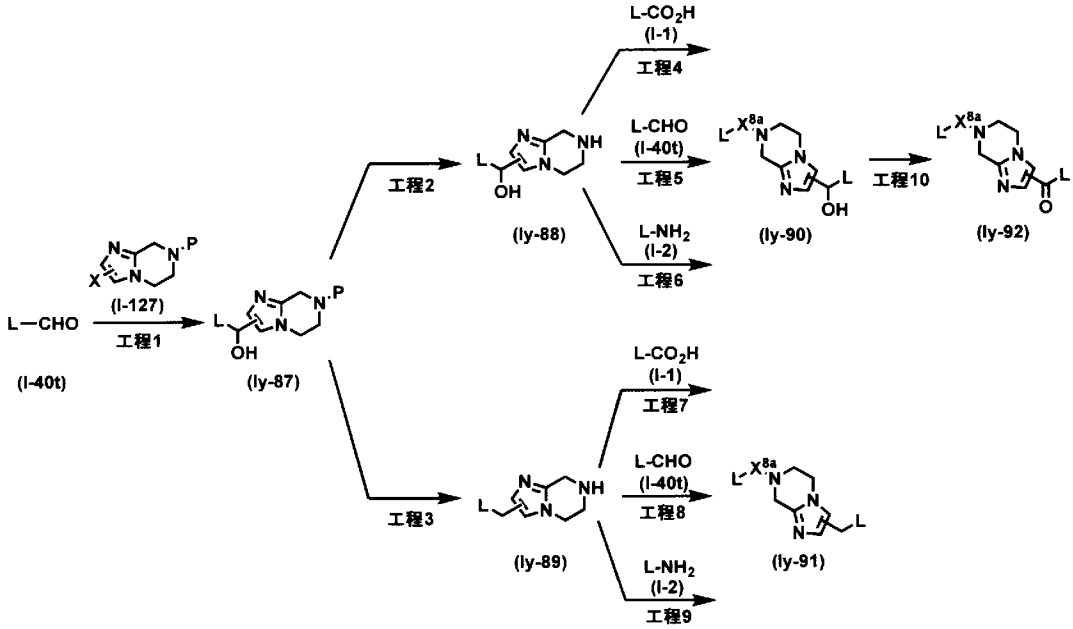
[0581] (工程5)

化合物(Iy-85)のうち、$X^{8a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-84)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0582] [製造法YS-8-2]

Sが式(S8)である化合物(I)のうち、(i)$X^{8b}$が-C(=O)-である化合物(Iy-92)、(ii)$X^{8b}$が$-CH_2-$である化合物(Iy-91)および(iii)$X^{8b}$が-CH(OH)-である化合物(Iy-90)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化88]




(式中、$X^{8a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz等のアミンの保護基を表す)

[0583] (工程1)

化合物(Iy-87)は、1当量～10当量の化合物(I-127)および1当量～10当量の有機金属試薬を、溶媒中、-78℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で5分間～24時間反応させた後、反応混合物に化合物(I-40t)を加え、-78℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0584] 有機金属試薬としては、例えばn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム等があげられる。これら有機金属試薬は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.7(Li)、p.59(Mg)、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0585] 溶媒としては、例えばトルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、ヘキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0586] (工程2)

化合物(Iy-88)は、化合物(Iy-87)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0587] (工程3)

化合物(Iy-89)は、化合物(Iy-87)におけるPが例えばBocの場合、化合物(Iy-87)を、1当量～大過剰量の酸および1当量～大過剰量の還元剤存在下、無溶媒でまたは溶媒中、室温と150℃との間の温度で5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0588] 酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等があげられる。

[0589] 還元剤としては、例えばトリエチルシラン、ジエチルシラン、トリフェニルシラン等があげられる。

[0590] 溶媒としては、例えばトルエン、ジクロロメタン、THF、DME、1,4-ジオキサン、ジクロロエタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0591] また、化合物(Iy-89)は、化合物(Iy-87)におけるPが例えばCbzの場合、化合物(Iy-87)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒および1当量～大過剰量の酸存在下、水素雰囲気下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0592] パラジウム触媒としては、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム等があげられる。

[0593] 酸としては、例えば塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等があげられる。

[0594] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0595] (工程4)

化合物(Iy-90)のうち、$X^{8a}$が-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-88)および

1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0596] (工程5)

化合物(Iy-90)のうち、$X^{8a}$が$-CH_2-$である化合物は、化合物(Iy-88)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0597] (工程6)

化合物(Iy-90)のうち、$X^{8a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-88)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0598] (工程7)

化合物(Iy-91)のうち、$X^{8a}$が-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-89)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0599] (工程8)

化合物(Iy-91)のうち、$X^{8a}$が$-CH_2-$である化合物は、化合物(Iy-89)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0600] (工程9)

化合物(Iy-91)のうち、$X^{8a}$が-NH-C(=O)-である化合物は、化合物(Iy-89)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

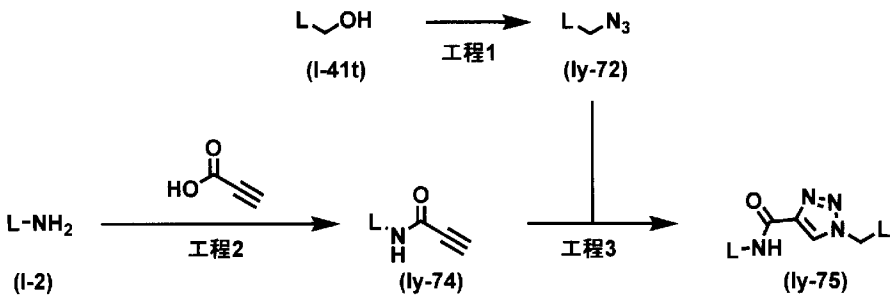
[0601] (工程10)

化合物(Iy-92)は、化合物(Iy-90)を用いて、製造法Y6の工程2と同様にして製造することができる。

[0602] [製造法YS9-1]

Sが式(S9)である化合物(I)のうち 、$Ar^9$がトリアゾールジイルであり、$Z^9$が$-CH_2-$である化合物(Iy-75)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化89]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表す)

[0603] (工程1)

化合物(Iy-72)は、化合物(I-41t)を1当量～10当量のジフェニルリン酸アジドおよび大過剰量の塩基存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点との間の温度で5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0604] 塩基としては、例えばカリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。

[0605] 溶媒としては、例えばトルエン、ジクロロエタン、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0606] (工程2)

化合物(Iy-74)は、化合物(I-2)および1当量～10当量のプロピオール酸を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

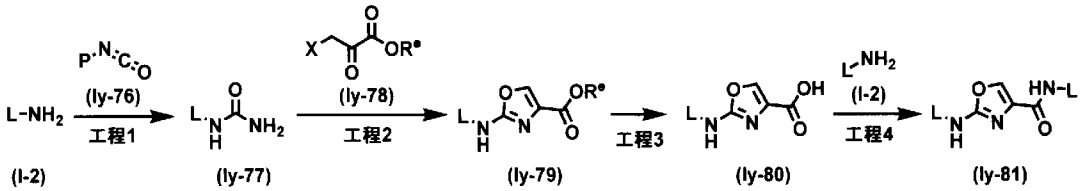
[0607] (工程3)

化合物(Iy-75)は、化合物(Iy-74)および1当量～5当量の化合物(Iy-72)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

[0608] [製造法YS9-2]

Sが式(S9)である化合物(I)のうち 、Ar[9]がオキサゾールジイルであり、Z[9]が-NH-である化合物(Iy-81)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化90]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、Xはハロゲンを表し、R[e]は低級アルキルを表し、Pはトリメチルシリル、-C(=O)-$CCl_3$等のアミンの保護基を表す)

[0609] (工程1)

化合物(Iy-77)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(Iy-76)を、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0610] 化合物(Iy-76)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第4版、20巻、p.473、丸善株式会社(2001年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0611] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、THF、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0612] (工程2)

化合物(Iy-79)は、化合物(Iy-77)および1当量～10当量の化合物(Iy-78)を、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0613] 化合物(Iy-78)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、15巻、p.153、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0614] 溶媒としては、例えばトルエン、アセトニトリル、エタノール、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0615] (工程3)

化合物(Iy-80)は、化合物(Iy-79)を用いて、製造法1の工程6と同様にして

製造することができる。

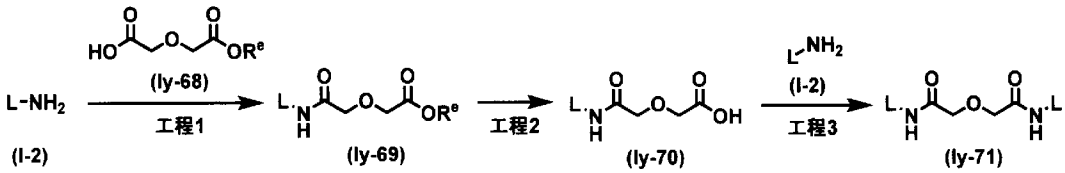
[0616] (工程4)

化合物(Iy-81)は、化合物(Iy-80)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0617] [製造法YS10-1]

Sが式(S10)である化合物(I)のうち、$Z^{10}$が-O-である化合物(Iy-71)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化91]




(式中、Lは$L^1$または$L^2$を表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0618] (工程1)

化合物(Iy-69)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(Iy-68)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0619] 化合物(Iy-68)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0620] (工程2)

化合物(Iy-70)は、化合物(Iy-69)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

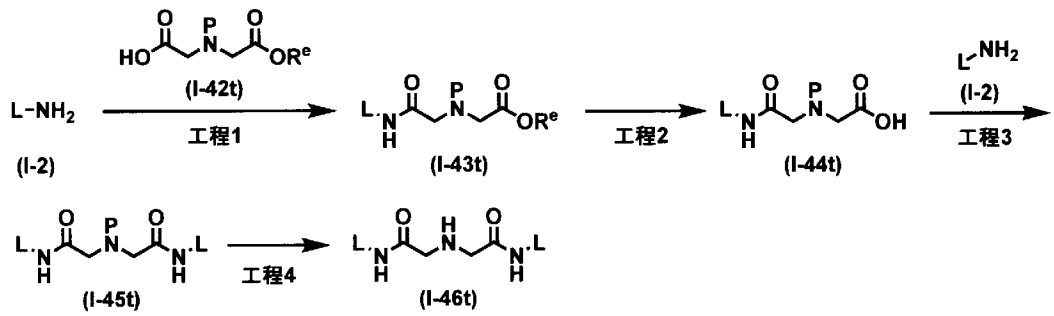
[0621] (工程3)

化合物(Iy-71)は、化合物(Iy-70)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0622] [製造法YS10-2]

Sが式(S10)である化合物(I)のうち 、$Z^{10}$が-NH-である化合物(I-46t)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化92]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、R[e]は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB、Fmoc等のアミンの保護基を表す)

[0623] (工程1)

化合物(I-43t)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-42t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0624] 化合物(I-42t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0625] (工程2)

化合物(I-44t)は、化合物(I-43t)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0626] (工程3)

化合物(I-45t)は、化合物(I-44t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0627] (工程4)

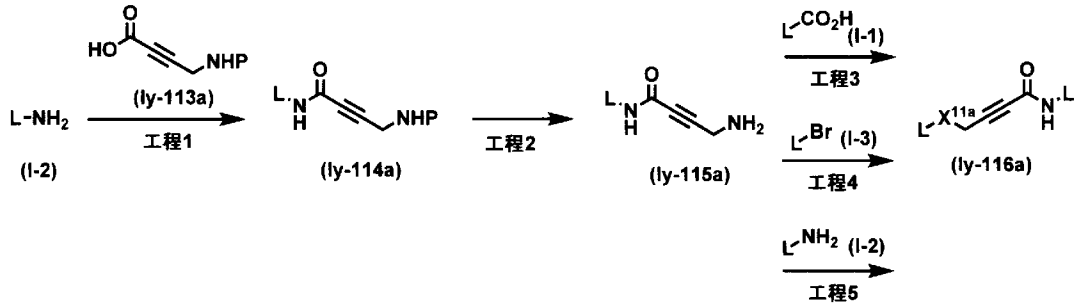
化合物(I-46t)は、化合物(I-45t)におけるPが例えばBoc、Cbz、PMBの場合、化合物(I-45t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができ、化合物(I-45t)におけるPが例えばFmocの場合、化合物(I-45t)を用いて、製造法2の工程3と同様にして製造することができる。

[0628] [製造法YS11-1]

Sが式(S11)である化合物(I)のうち、X[11b]が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-116a

)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化93]




(式中、$X^{11a}$は前記と同義であり、Lは$L^1$または$L^2$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0629] (工程1)

化合物(Iy-114a)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(Iy-113a)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0630] 化合物(Iy-113a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0631] (工程2)

化合物(Iy-115a)は、化合物(Iy-114a)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0632] (工程3)

化合物(Iy-116a)のうち、$X^{11a}$が-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(Iy-115a)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0633] (工程4)

化合物(Iy-116a)のうち、$X^{11a}$が$-SO_2-NH-$である化合物は、化合物(Iy-115a)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

[0634] (工程5)

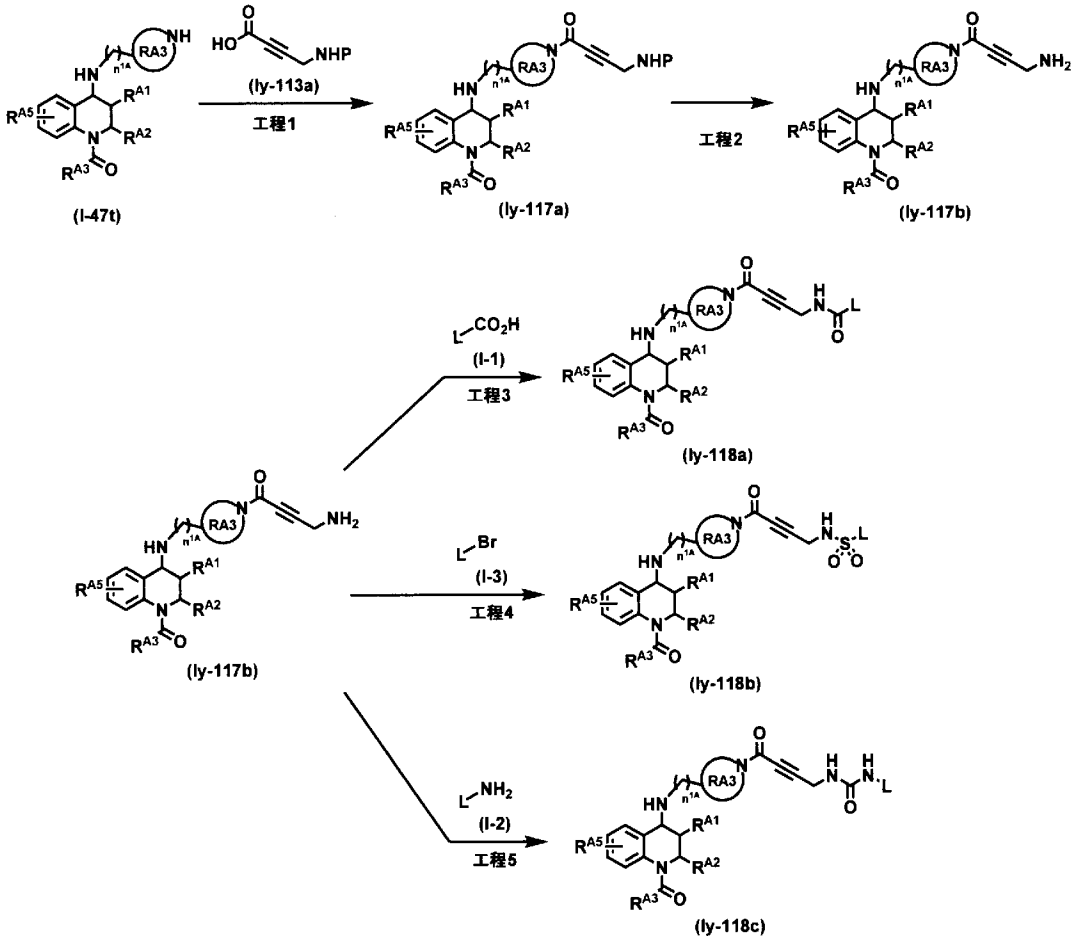
化合物(Iy-116a)のうち、$X^{11a}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(Iy-1

15a)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0635] [製造法YS11-2]

$L^1$が(A)であり、Sが式(S11)である化合物(I)のうち 、環RAが環RA3であり、$X^{11b}$が-C(=O)-であり、(i)$X^{11a}$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-118a)、(ii)$X^{11a}$が$-SO_2-NH-$である化合物(Iy-118b)、および(iii)$X^{11a}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-118c)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化94]




(式中、$R^{A1}$、$R^{A2}$、$R^{A3}$、$R^{A5}$、$n^{1A}$および環RA3は前記と同義であり、L は$L^2$を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す。なお、環RA3を形成する一つの二級アミンが、化合物(Iy-113a)との反応点となる)

[0636] (工程1)

化合物(Iy-117a)は、化合物(I-47t)および1当量～5当量の化合物(Iy-113a)

を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0637] 化合物(I-47t)は、製造法1-3の工程6にて得られる化合物(a-32)および製造法1-4の工程6で得られる化合物(a-41)をまとめて、化合物(I-47t)と表すことにする。

[0638] 化合物(Iy-113a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0639] (工程2)

化合物(Iy-117b)は、化合物(I-117a)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0640] (工程3)

化合物(Iy-118a)は、化合物(Iy-117b)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0641] (工程4)

化合物(Iy-118b)は、化合物(Iy-117b)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

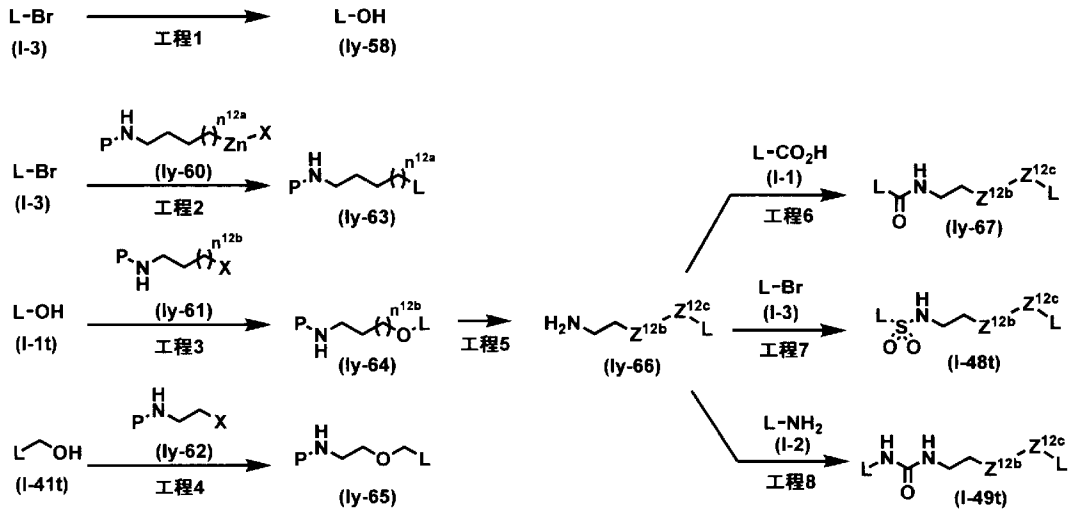
[0642] (工程5)

化合物(Iy-118c)は、化合物(Iy-117b)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0643] [製造法YS12-1]

Sが式(S12)である化合物(I)のうち 、$Z^{12a}$が$CH_2$であり、(i)$X^{12}$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-67)、(ii)$X^{12}$が-$SO_2$-NH-である化合物(I-48t)、および(iii)$X^{12}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(I-49t)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化95]




(式中、$Z^{12b}$および$Z^{12c}$は前記と同義であり、$n^{12a}$および$n^{12b}$はそれぞれ同一または異なって、0または1を表し、Lは$L^1$または$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0644] (工程1)

化合物(Iy-58)は、(i)化合物(I-3)を、1当量～5当量のビス(ピナコラト)ジボロン、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、必要により0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させ、次いで、(ii)得られた化合物を、1当量～大過剰量の酸化剤の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0645] (i)で用いるパラジウム触媒としては、例えば$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$等があげられる。

[0646] (i)で用いるリン配位子としては、例えばトリシクロヘキシルホスフィン等があげられる。

[0647] (i)で用いる塩基としては、例えば酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等があげられる。

[0648] (i)で用いる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、DMF、D

MA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0649] (ii)で用いる酸化剤としては、例えば過酸化水素水、過ホウ素酸ナトリウム等があげられる。

[0650] (ii)で用いる溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0651] (工程2)

化合物(Iy-63)は、化合物(I-3)および1当量～10当量の化合物(Iy-60)を、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、および必要により0.001当量～3当量のリン配位子存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0652] 化合物(Iy-60)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.77、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0653] パラジウム触媒としては、例えば$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_4$等があげられる。

[0654] リン配位子としては、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、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(SPhos) 等があげられる。

[0655] 溶媒としては、THF、DMF、DMA、NMP等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0656] (工程3)

化合物(Iy-64)は、化合物(I-1t)を1当量～5当量の化合物(Iy-61)および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0657] 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU、炭酸カリウム、炭酸セシウム等があげられる。

[0658] 溶媒としては、例えばトルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオ

キサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

化合物(Iy-61)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0659] 化合物(I-1t)は、工程1にて得られる化合物(Iy-58)および製造法Y6の工程1で得られる化合物(f-1)をまとめて、化合物(I-1t)と表すことにする。

[0660] (工程4)

化合物(Iy-65)は、化合物(I-41t)をおよび1当量～10当量の化合物(Iy-62)を1当量～10当量の塩基の存在下、溶媒中、-20℃と150℃との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0661] 化合物(Iy-62)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0662] 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU等があげられる。

[0663] 溶媒としては、例えばトルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ピリジン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0664] 化合物(I-41t)は、製造法17の工程9により得ることができる。

[0665] (工程5)

化合物(Iy-66)は、化合物(Iy-63)、化合物(Iy-64)または化合物(Iy-65)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0666] (工程6)

化合物(Iy-67)は、化合物(Iy-66)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0667] (工程7)

化合物(I-48t)は、化合物(Iy-66)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

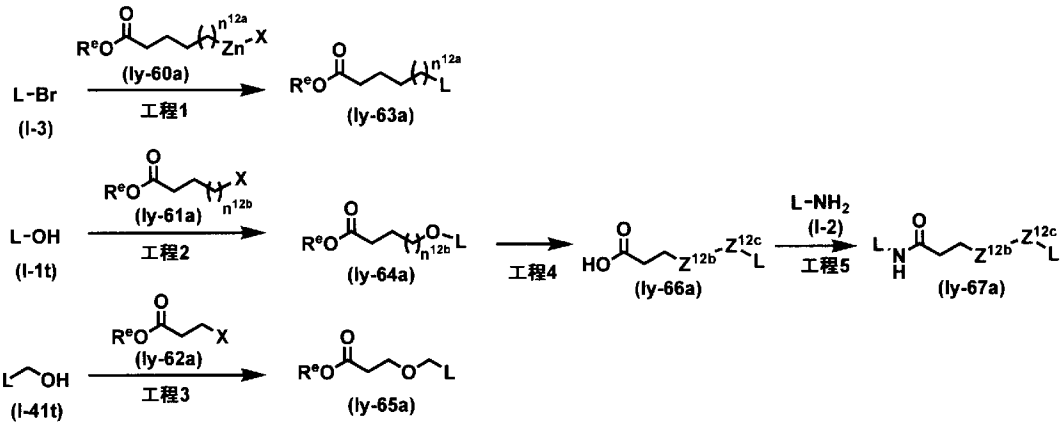
[0668] (工程8)

化合物(I-49t)は、化合物(Iy-66)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0669] [製造法YS12-2]

Sが式(S12)である化合物(I)のうち、$Z^{12a}$が$CH_2$であり、$X^{12}$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-67a)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化96]




(式中、$Z^{12b}$および$Z^{12c}$は前記と同義であり、$n^{12a}$および$n^{12b}$はそれぞれ同一または異なって、0または1を表し、Lは$L^1$または$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0670] (工程1)

化合物(Iy-63a)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-60a)を用いて、製造法YS12-1の工程2と同様にして製造することができる。

[0671] 化合物(Iy-60a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.77、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0672] (工程2)

化合物(Iy-64a)は、化合物(I-1t)および1当量～5当量の化合物(Iy-61a)を用いて、製造法YS12-1の工程3と同様にして製造することができる。

[0673] 化合物(Iy-61a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0674] 化合物(I-1t)は、製造法YS12-1の工程1にて得られる化合物(Iy-58)および製造法Y6の工程1で得られる化合物(f-1)をまとめて、化合物(I-1t)と表すことにする。

[0675] (工程3)

化合物(Iy-65a)は、化合物(I-41t)および1当量～5当量の化合物(Iy-62a)を用いて、製造法YS12-1の工程4と同様にして製造することができる。

[0676] 化合物(Iy-62a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0677] 化合物(I-41t)は、製造法17の工程9により得ることができる。

[0678] (工程4)

化合物(Iy-66a)は、化合物(Iy-63a)、化合物(Iy-64a)または化合物(Iy-65a)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

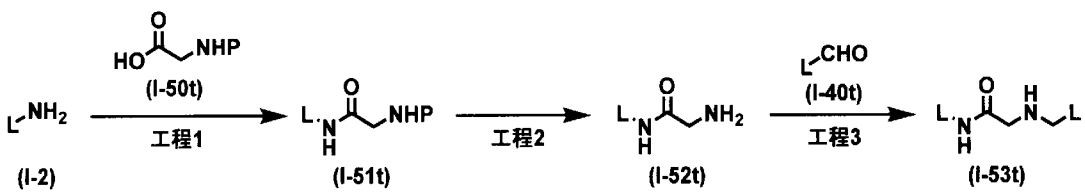
[0679] (工程5)

化合物(Iy-67a)は、化合物(Iy-66a)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0680] [製造法YS12-3]

Sが式(S12)である化合物(I)のうち 、$Z^{12a}$がNHである化合物(I-53t)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化97]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

(工程1)

[0681] 化合物(I-51t)は、化合物(I-2)および1当量～5当量の化合物(I-50t)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0682] 化合物(I-50t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.175、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0683] (工程2)

化合物(I-52t)は、化合物(I-51t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

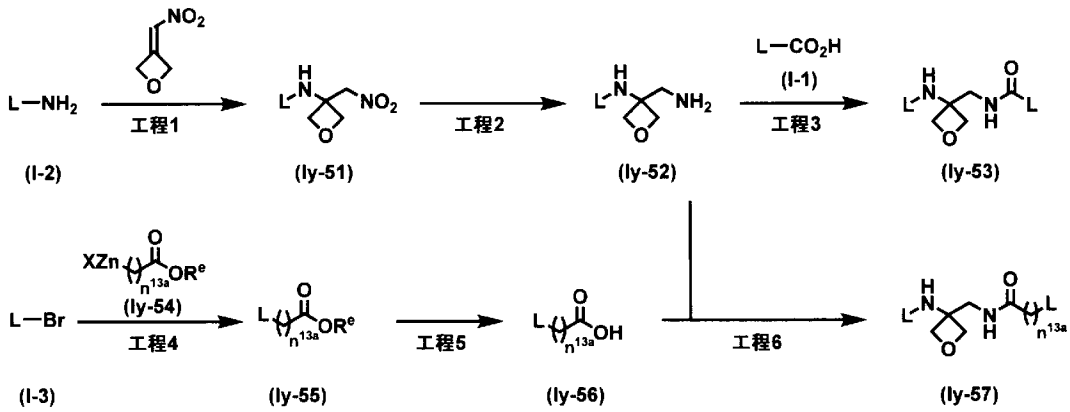
[0684] (工程3)

化合物(I-53t)は、化合物(I-52t)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

[0685] [製造法YS13]

Sが式(S13)である化合物(I)のうち、(i)$n^{13}$が0である化合物(Iy-53)および(ii)$n^{13}$が$n^{13a}$である化合物(Iy-57)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化98]




(式中、$n^{13a}$は1または2を表し、Lは$L^1$または$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、$R^e$は低級アルキルを表す)

[0686] (工程1)

化合物(Iy-51)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の3-(ニトロメチレン)オキセタンを、大過剰量の塩基存在下、溶媒中、-20℃と150℃との間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0687] 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU等があげられる。

[0688] 溶媒としては、例えばトルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

[0689] (工程2)

化合物(Iy-52)は、化合物(Iy-51)を用いて、製造法1の工程8と同様にして製造することができる。

[0690] (工程3)

化合物(Iy-53)は、化合物(Iy-52)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0691] (工程4)

化合物(Iy-55)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-54)を用いて、製造法YS12-1の工程2と同様にして製造することができる。

[0692] 化合物(Iy-54)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.77、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0693] (工程5)

化合物(Iy-56)は、化合物(Iy-55)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

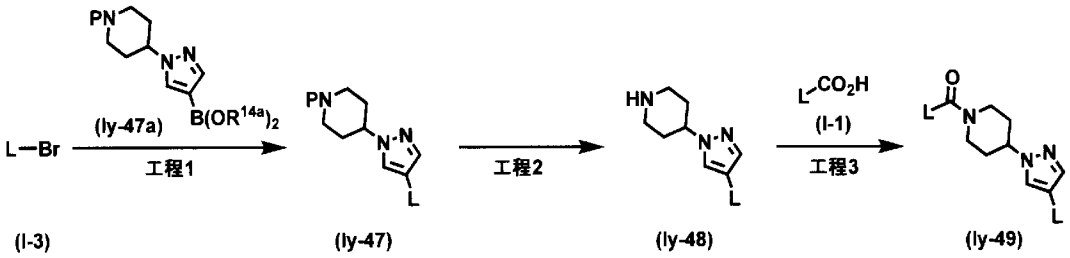
[0694] (工程6)

化合物(Iy-57)は、化合物(Iy-52)および1当量～5当量の化合物(Iy-56)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0695] [製造法YS14]

化合物(I)のうち、Sが式(S14)である化合物(Iy-49)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化99]




(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、R[14a]は水素原子または低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0696] (工程1)

化合物(Iy-47)は、化合物(I-3)および1当量～5当量の化合物(Iy-47a)を用いて、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

[0697] 化合物(Iy-47a)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、18巻、p.95、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0698] (工程2)

化合物(Iy-48)は、化合物(Iy-47)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

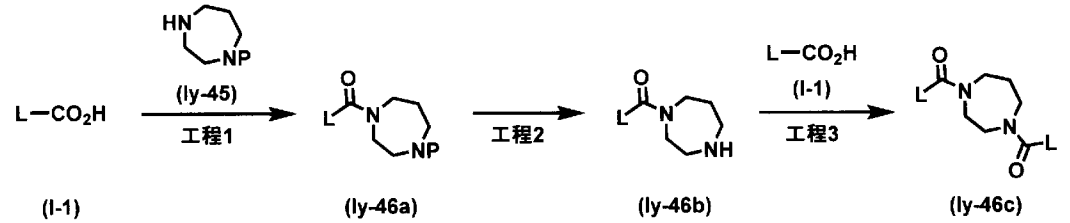
[0699] (工程3)

化合物(Iy-49)は、化合物(Iy-48)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0700] [製造法YS15]

化合物(I)のうち、Sが式(S15)で表される化合物(Iy-46c)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化100]



(式中、LはL[1]またはL[2]を表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0701] (工程1)

化合物(Iy-46a)は、化合物(I-1)および1当量～5当量の化合物(Iy-45)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0702] 化合物(Iy-45)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0703] (工程2)

化合物(Iy-46b)は、化合物(Iy-46a)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

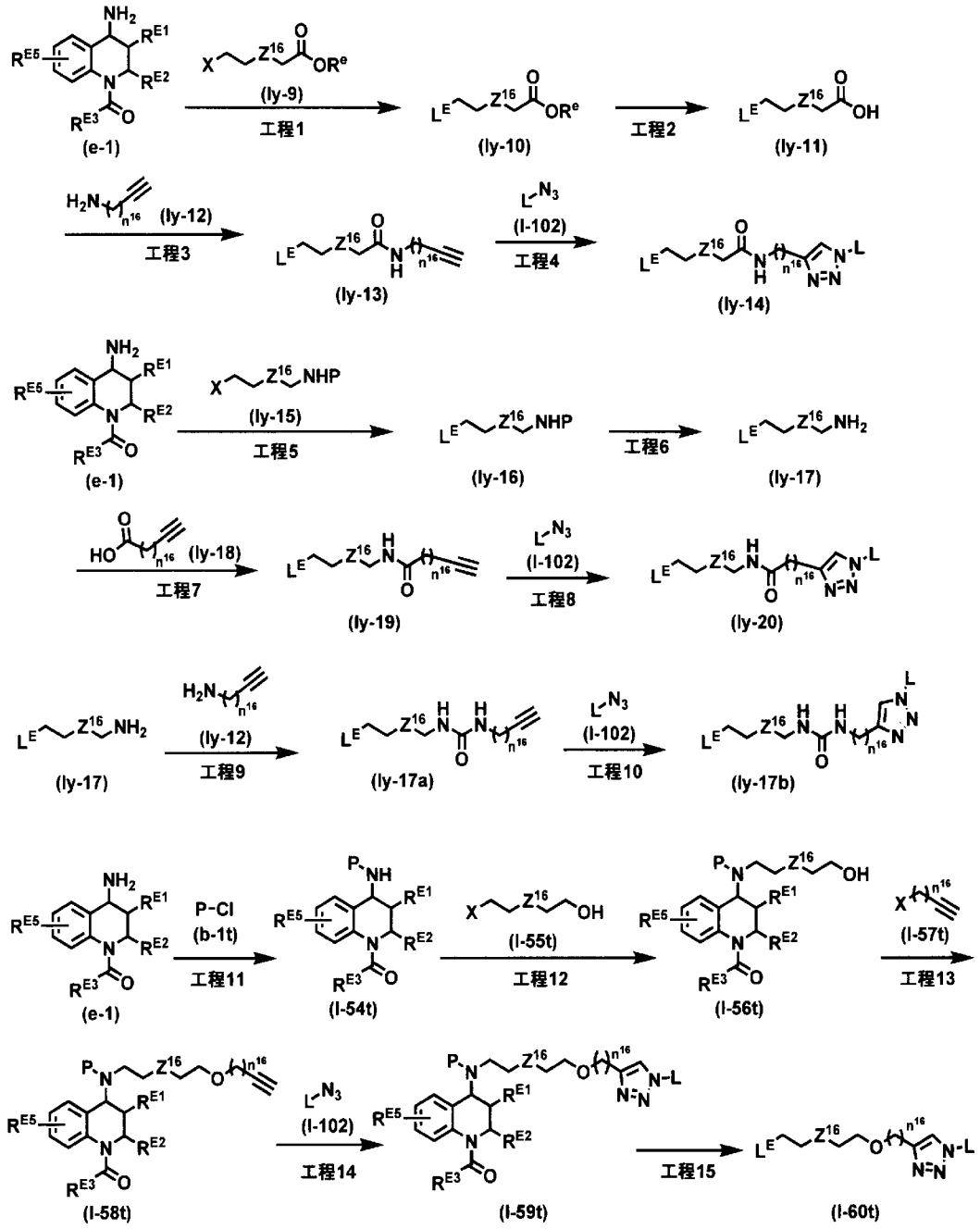
[0704] (工程3)

化合物(Iy-46c)は、化合物(Iy-46b)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0705] [製造法YS16-1-2]

L[1]がL[E]であり、Sが式(S16)である化合物(I)のうち、Ar[16]がトリアゾールジイルであり、(i)X[16]が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-14)、(ii)X[16]が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-20)、(iii)X[16]が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-17b)、および(iv)X[16]が$-CH_2-O-$である化合物(I-60t)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化101]




（式中、$R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$、$R^{E5}$、$n^{16}$および$Z^{16}$は前記と同義であり、$L^E$は式(E)で表される基であり、Lは$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB、2-ニトロベンゼンスルホニル(Ns)等のアミンの保護基を表す）

[0706]（工程1）

化合物(Iy-10)は、化合物(e-1)および1当量～5当量の化合物(Iy-9)を用い

て、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

化合物(e-1)は、製造法1の工程4と同様にして得ることができる。

[0707] 化合物(Iy-9)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0708] (工程2)

化合物(Iy-11)は、化合物(Iy-10)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0709] (工程3)

化合物(Iy-13)は、化合物(Iy-11)および1当量～5当量の化合物(Iy-12)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0710] 化合物(Iy-12)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、14巻、p.351、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0711] (工程4)

化合物(Iy-14)は、化合物(Iy-13)および1当量～5当量の化合物(I-102)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

[0712] (工程5)

化合物(Iy-16)は、化合物(e-1)および1当量～5当量の化合物(Iy-15)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0713] 化合物(Iy-15)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0714] (工程6)

化合物(Iy-17)は、化合物(Iy-16)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0715] (工程7)

化合物(Iy-19)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(Iy-18)を用

いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0716] 化合物(Iy-18)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.1、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0717] (工程8)

化合物(Iy-20)は、化合物(Iy-19)および1当量～5当量の化合物(I-102)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

[0718] (工程9)

化合物(Iy-17a)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(Iy-12)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0719] (工程10)

化合物(Iy-17b)は、化合物(Iy-17a)および1当量～5当量の化合物(I-102)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

[0720] (工程11)

化合物(I-54t)は、化合物(e-1)および1当量～5当量の化合物(b-1t)を用いて、製造法T2の工程6と同様にして製造することができる。

[0721] (工程12)

化合物(I-56t)は、化合物(I-54t)および1当量～10当量の化合物(I-55t)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0722] 化合物(I-55t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0723] (工程13)

化合物(I-58t)は、化合物(I-56t)および1当量～10当量の化合物(I-57t)を用いて、製造法YS12-1の工程4と同様にして製造することができる。

[0724] 化合物(I-57t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0725] (工程14)

化合物(I-59t)は、化合物(I-58t)および1当量～5当量の化合物(I-102)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

[0726] (工程15)

化合物(I-60t)は、化合物(I-59t)におけるPが例えばNsの場合、化合物(I-59t)を、1当量～10当量のチオールおよび1当量～大過剰量の塩基存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

[0727] チオールとしては、例えばチオフェノール、メルカプト酢酸、2-メルカプトエタノール等があげられる。

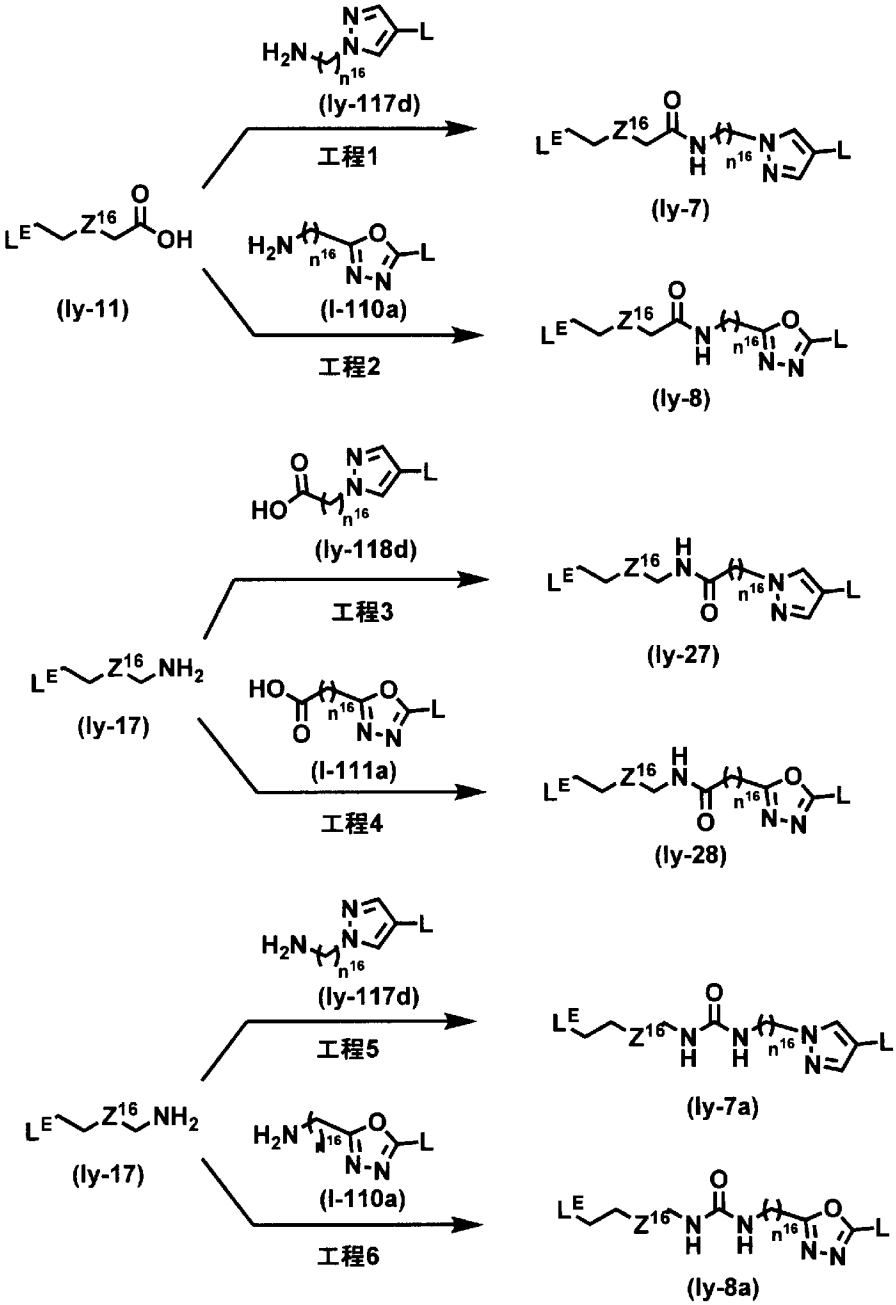
[0728] 塩基としては、例えば炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等があげられる。

[0729] 溶媒としては、例えばアセトニトリル、DMF、DMSO等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0730] [製造法YS16-2-2]

Sが式(S16)である化合物(I)のうち、$Ar^{16}$がピラゾールジイルであり、(i)$X^{16}$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-7)、(ii)$X^{16}$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-27)、および(iii)$X^{16}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-7a)、並びに$Ar^{16}$がオキサジアゾールジイルであり、(i)$X^{16}$が-C(=O)-NH-である化合物(Iy-8)、(ii)$X^{16}$が-NH-C(=O)-である化合物(Iy-28)および(iii)$X^{16}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(Iy-8a)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化102]




(式中、$n^{16}$および$Z^{16}$は前記と同義であり、$L^E$は式(E)で表される基であり、LはL$^2$を表す)

[0731] (工程1)

化合物(Iy-7)は、化合物(Iy-11)および1当量～5当量の化合物(Iy-117d)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0732] 化合物(Iy-117d)は、製造法YS6-1の工程3と同様にして得ることができる。

[0733] (工程2)

化合物(Iy-8)は、化合物(Iy-11)および1当量～5当量の化合物(I-110a)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0734] 化合物(I-110a)は、製造法18の工程5と同様にして得ることができる。

[0735] (工程3)

化合物(Iy-27)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(Iy-118d)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0736] 化合物(Iy-118d)は、製造法YS6-1の工程4と同様にして得ることができる。

[0737] (工程4)

化合物(Iy-28)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(I-111a)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0738] 化合物(I-111a)は、製造法18の工程6と同様にして得ることができる。

[0739] (工程5)

化合物(Iy-7a)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(Iy-117d)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

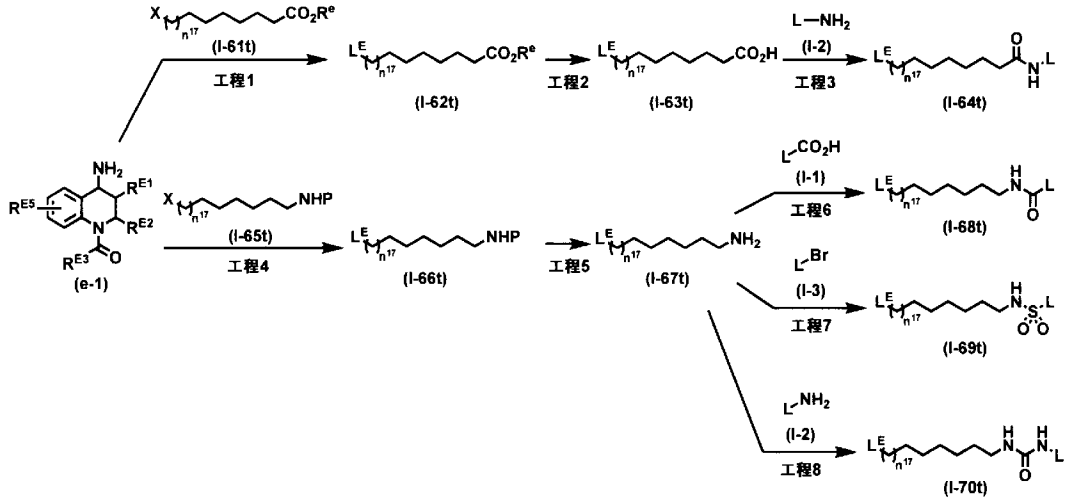
[0740] (工程6)

化合物(Iy-8a)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(I-110a)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0741] [製造法YS17]

$L^1$が$L^E$であり、Sが式(S17)である化合物(I)のうち、(i)$X^{17}$が-C(=O)-NH-である化合物(I-64t)、(ii)$X^{17}$が-NH-C(=O)-である化合物(I-68t)、(iii)$X^{17}$が-NH-$SO_2$-である化合物(I-69t)および(iv)$X^{17}$が-NH-C(=O)-NH-である化合物(I-70t)は、それぞれ以下の工程に従い製造することができる。

[化103]




(式中、$R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$、$R^{E5}$、$n^{17}$は前記と同義であり、$L^E$は式(E)で表される基であり、Lは$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、$R^e$は低級アルキルを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

[0742] (工程1)

化合物(I-62t)は、化合物(e-1)および1当量～10当量の化合物(I-61t)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0743] 化合物(I-61t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0744] (工程2)

化合物(I-63t)は、化合物(I-62t)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

[0745] (工程3)

化合物(I-64t)は、化合物(I-63t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0746] (工程4)

化合物(I-66t)は、化合物(e-1)および1当量～10当量の化合物(I-65t)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0747] 化合物(I-65t)は市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0748] (工程5)

化合物(I-67t)は、化合物(I-66t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0749] (工程6)

化合物(I-68t)は、化合物(I-67t)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

[0750] (工程7)

化合物(I-69t)は、化合物(I-67t)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

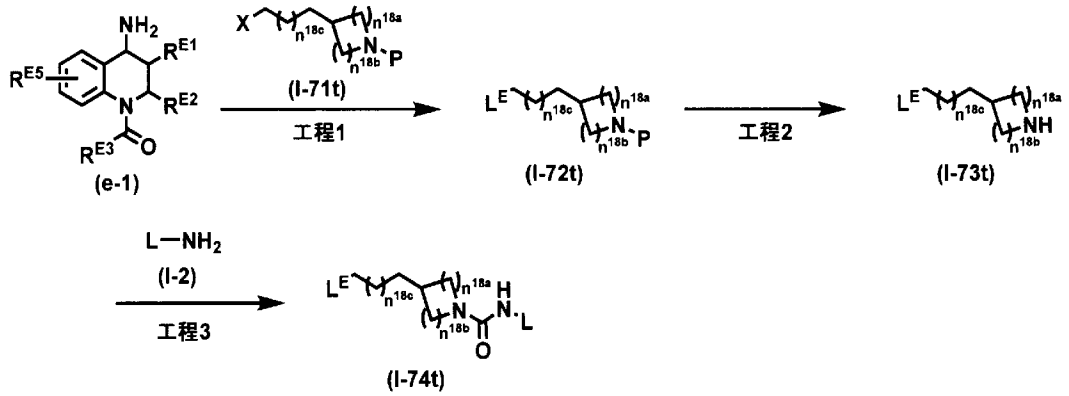
[0751] (工程8)

化合物(I-70t)は、化合物(I-67t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0752] [製造法YS18]

$L^1$が$L^E$であり、Sが式(S18)である化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

[化104]




(式中、$R^{E1}$、$R^{E2}$、$R^{E3}$、$R^{E5}$、$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は前記と同義であり、$L^E$は式(E)で表される基であり、Lは$L^2$を表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz、PMB等

のアミンの保護基を表す)

[0753] (工程1)

化合物(I-72t)は、化合物(e-1)および1当量～10当量の化合物(I-71t)を用いて、製造法1-2の工程1と同様にして製造することができる。

[0754] 化合物(I-71t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、13巻、p.374、丸善株式会社(2004年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

[0755] (工程2)

化合物(I-73t)は、化合物(I-72t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

[0756] (工程3)

化合物(I-74t)は、化合物(I-73t)および1当量～5当量の化合物(l-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

[0757] 上記化合物(I)の製造法における各種官能基の変換は、公知の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C. ラロック(Larock)著、Vch Verlagsgesellschaft Mbh(1999年)等に記載の方法]でまたはそれらに準じて行うこともできる。

[0758] 上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0759] 化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。例えば、下記表２の化合物番号２ｃおよび２ｄはそれぞれ光学異性体であるが、これらはいずれも本発明の化合物(I)の範囲に含まれる。

[0760] 化合物(I)中の各原子の一部またはすべては、それぞれ対応する同位体原子

で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物(I)中の水素原子の一部またはすべては、原子量2の水素原子(重水素原子)であってもよい。

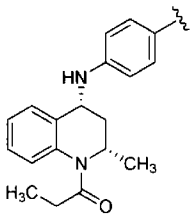
[0761] 化合物(I)中の各原子の一部またはすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、上記各製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物(I)中の水素原子の一部またはすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、1)過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸等を重水素化する方法(米国特許第3849458号明細書参照)、2)イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸等を重水素化する方法[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ(J. Am. Chem. Soc. ), Vol. 124, No. 10, 2092(2002)参照]、3)パラジウムカーボンを触媒として用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法[リピッズ(LIPIDS), Vol. 9, No. 11, 913(1974)参照]、4)白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム等の金属を触媒として用い、重水または重水および重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法(特公平5－19536号公報、特開昭61－277648号公報および特開昭61－275241号公報参照)、5)パラジウム、ニッケル、銅または亜クロム酸銅等の触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチル等を重水素化する方法(特開昭63－198638号公報参照)等を用いて合成することもできる。

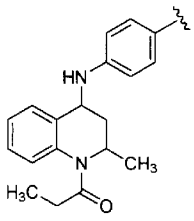
[0762] 化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

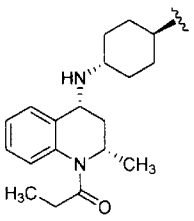
[0763] また、化合物(I)およびその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

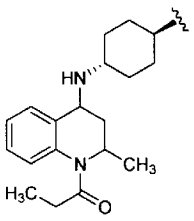
[0764] 化合物(I)は、好ましくは、下記表1～15で記載された化合物である。なお、表中、$L^1$または$L^2$として記載されているA1、A2、A5、A6、A9、A10、A11、A12、A14、A15、A16、A17、A18、A19、A20、A21、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、C1、C2、D1、D2、D3、D4、E1、F1およびF2は、それぞれ以下の構造である。

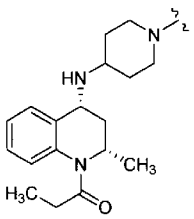
[化105]

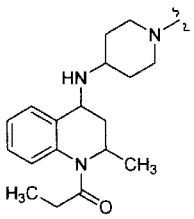

(A1)

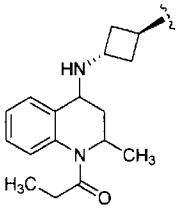

(A2)

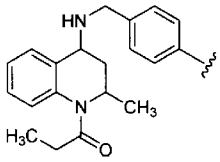

(A5)

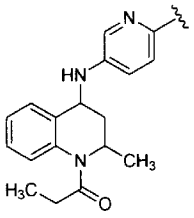

(A6)

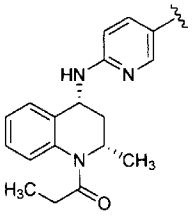

(A9)

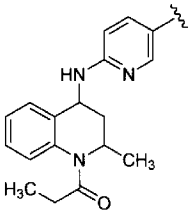

(A10)

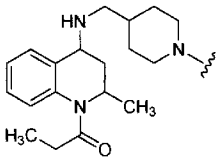

(A11)

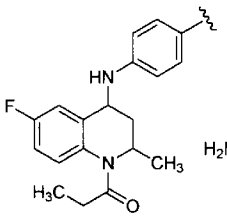

(A12)

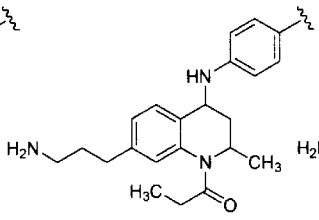

(A14)

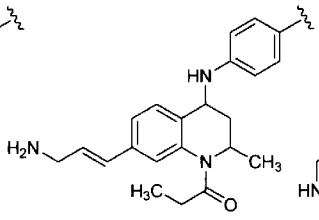

(A15)

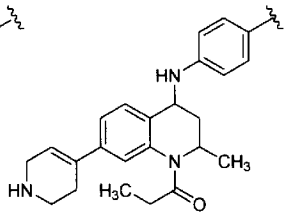

(A16)


(A17)

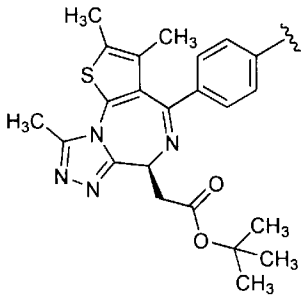

(A18)


(A19)

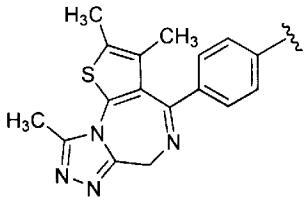

(A20)


(A21)

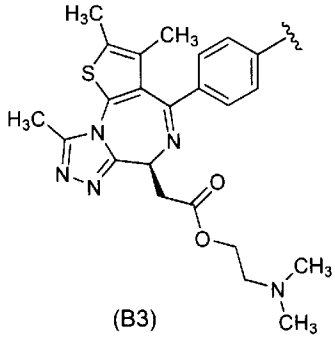
[化106]



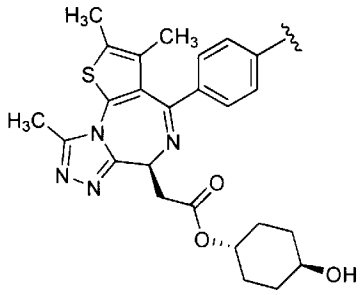
(B1)



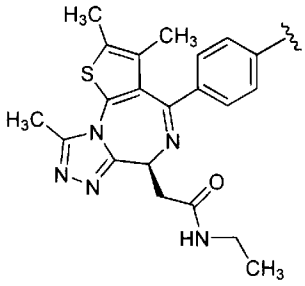
(B2)



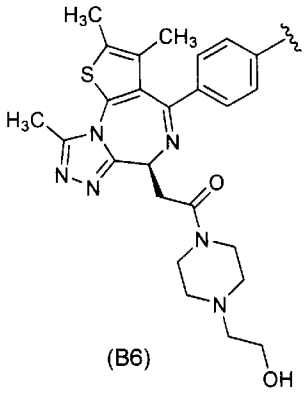
(B3)



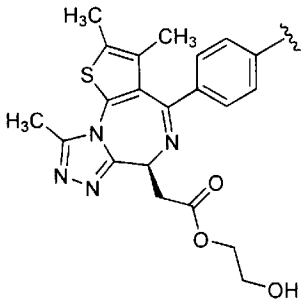
(B4)



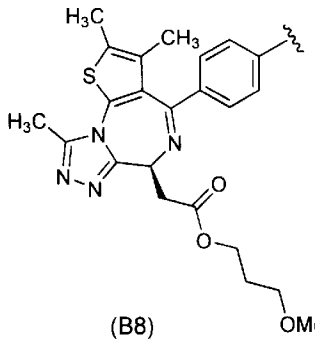
(B5)



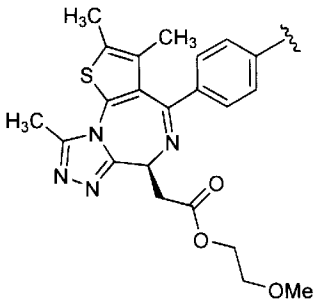
(B6)



(B7)

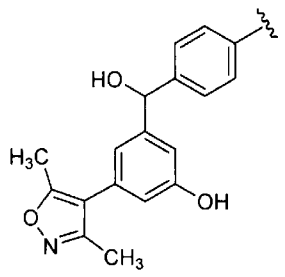


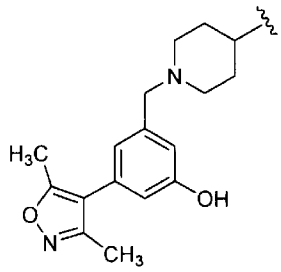
(B8)

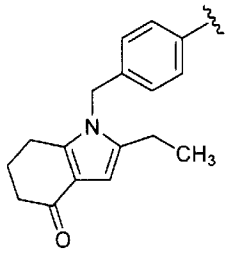


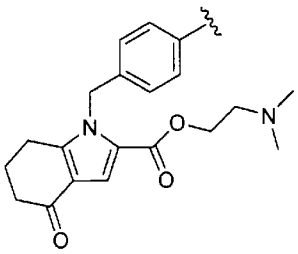
(B9)

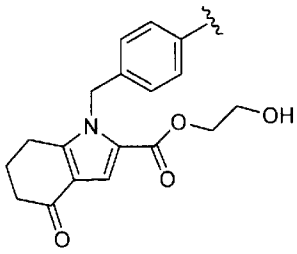
[化107]

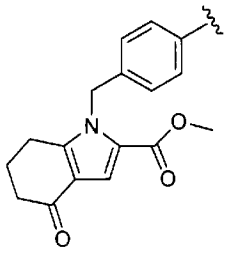

(C1)

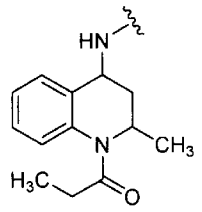

(C2)

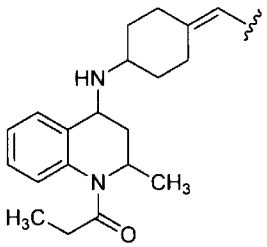

(D1)

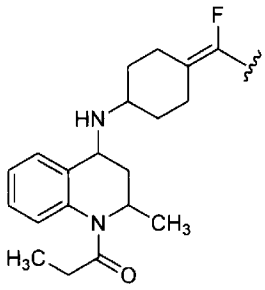

(D2)


(D3)


(D4)


(E1)

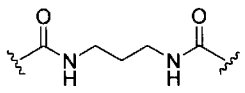
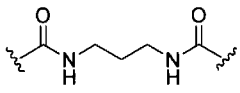
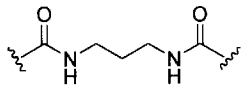
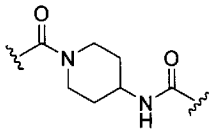
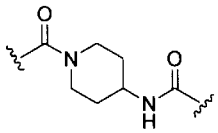
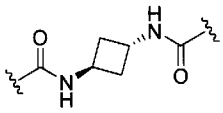
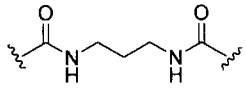
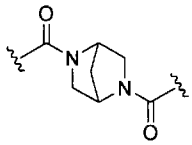
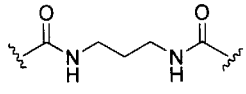
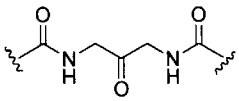
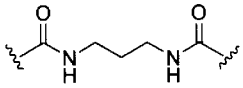
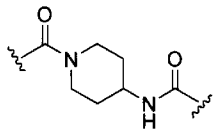
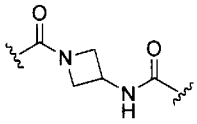
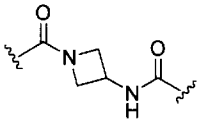
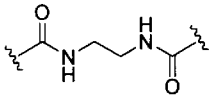

(F1)


(F2)

[0765]

[表1]

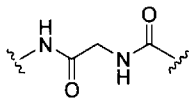
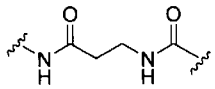
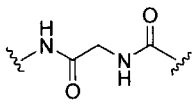
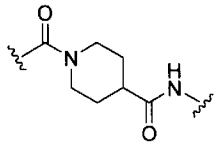
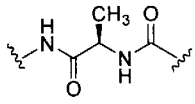
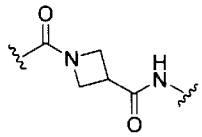
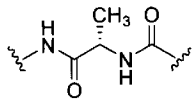
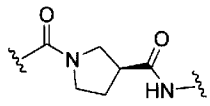
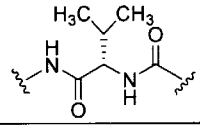
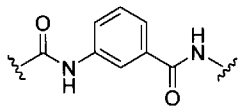
表 1

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1a | A1 | A1 |  | 1h | A1 | B1 |  |
| 1b | B1 | B1 |  | 1i | B1 | B1 |  |
| 1c | A2 | A2 |  | 1j | A1 | A1 |  |
| 1d | A2 | C1 |  | 1k | A1 | A1 |  |
| 1e | A2 | D1 |  | 1l | A1 | A1 |  |
| 1f | A2 | B2 |  | 1m | B2 | A1 |  |
| 1g | A2 | A2 |  | 1n | A1 | B1 |  |
| | | | | 1o | A1 | B1 |  |

[0766]

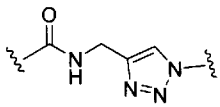
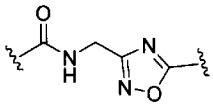
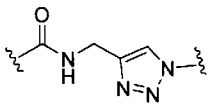
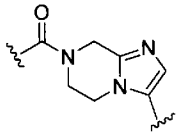
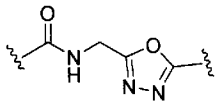
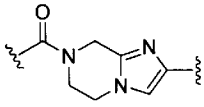
[表2]

表2

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2a | A2 | A2 |  | 2f | A2 | A1 |  |
| 2b | B1 | B1 |  | 2g | A1 | A2 |  |
| 2c | A2 | A1 |  | 2h | A1 | A2 |  |
| 2d | A2 | A1 |  | 2i | A1 | A2 |  |
| 2e | A2 | A1 |  | 2j | A1 | A2 |  |

[0767] [表3]

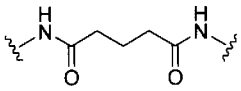
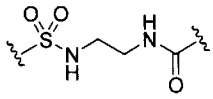
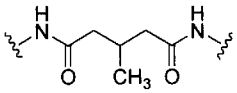
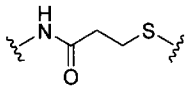
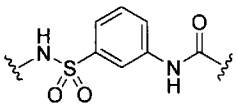
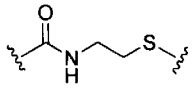
表3

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3a | A1 | A1 |  | 3d | A1 | A1 |  |
| 3b | B1 | B1 |  | 3e | A1 | A1 |  |
| 3c | A1 | A1 |  | 3f | A1 | A1 |  |

[0768]

[表4]

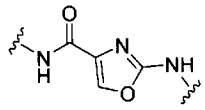
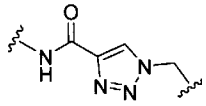
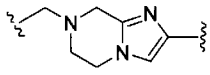
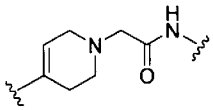
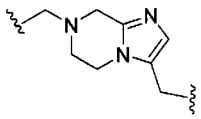
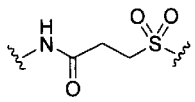
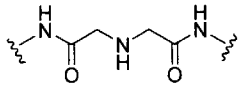
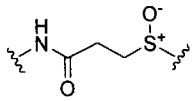
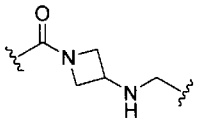
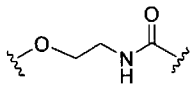
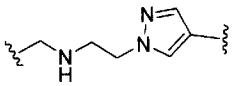
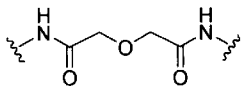
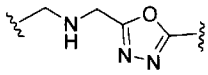
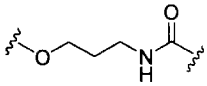
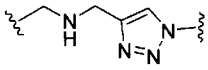
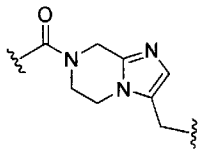
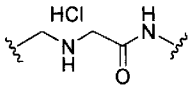
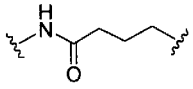
表４

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4a | A2 | A2 |  | 4d | A1 | A1 |  |
| 4b | A2 | A2 |  | 4e | A2 | A1 |  |
| 4c | A2 | A1 |  | 4f | A1 | A1 |  |

[0769]

[表5]

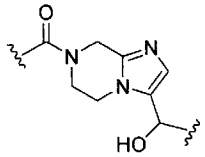
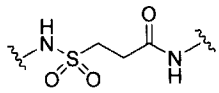
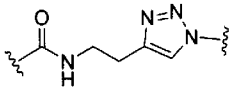
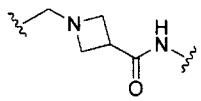
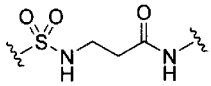
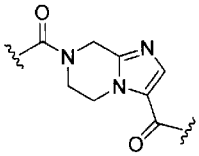
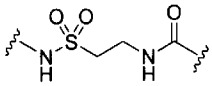
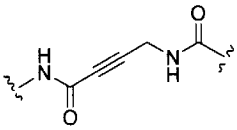
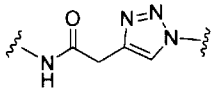
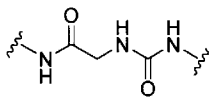
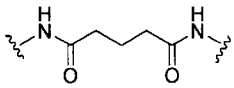
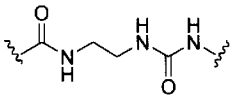
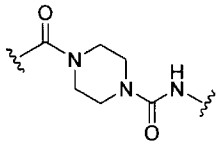
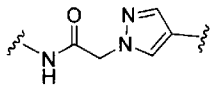
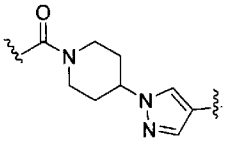
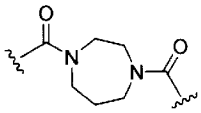
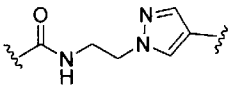
表5

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5a | A1 | A1 |  | 5j | A1 | A1 |  |
| 5b | A1 | A1 |  | 5k | A1 | A1 |  |
| 5c | A1 | A1 |  | 5l | A1 | A1 |  |
| 5d | A1 | A1 |  | 5m | A1 | A1 |  |
| 5e | A1 | A1 |  | 5n | A1 | A1 |  |
| 5f | A1 | A1 |  | 5o | A1 | A1 |  |
| 5g | A1 | A1 |  | 5p | A1 | A1 |  |
| 5h | A1 | A1 |  | 5q | A1 | A1 |  |
| 5i | A1 | A1 |  | 5r | A1 | A1 |  |

[0770]

[表6]

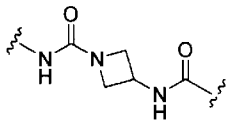
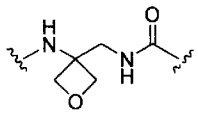
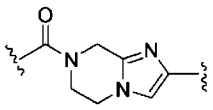
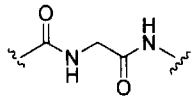
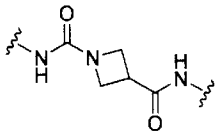
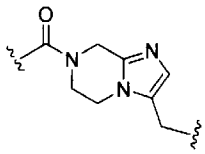
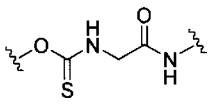
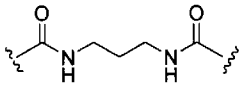
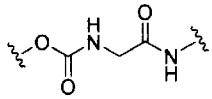
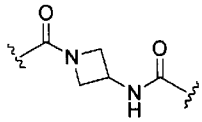
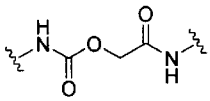
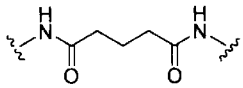
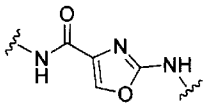
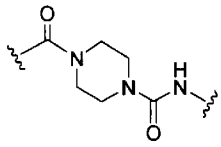
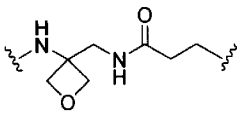
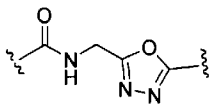
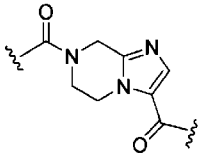
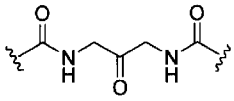
表6

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 6a | A1 | A1 |  |
| 6b | A1 | A1 |  |
| 6c | A1 | A1 |  |
| 6d | A1 | A1 |  |
| 6e | A1 | A1 |  |
| 6f | A1 | A1 |  |
| 6g | A1 | A1 |  |
| 6h | A1 | A1 |  |
| 6i | A2 | A2 |  |
| 6j | A2 | A2 |  |
| 6k | A1 | A1 |  |
| 6l | A1 | A2 |  |
| 6m | A1 | A2 |  |
| 6n | A2 | A1 |  |
| 6o | A1 | A1 |  |
| 6p | A1 | A1 |  |
| 6q | A1 | A1 |  |

[0771]

[表7]

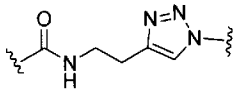
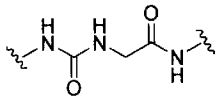
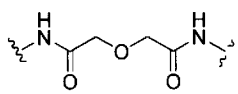
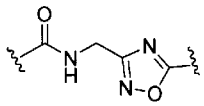
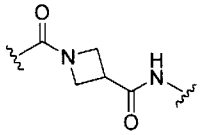
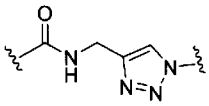
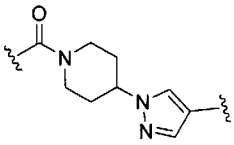
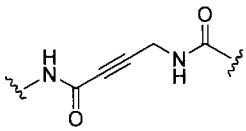
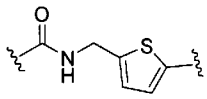
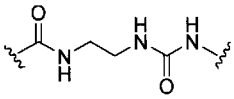
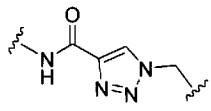
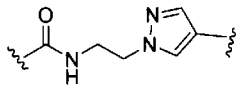
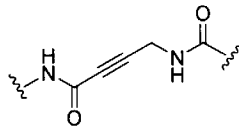
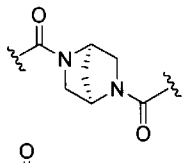
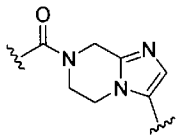
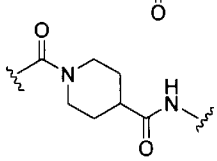
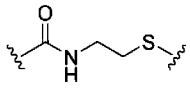
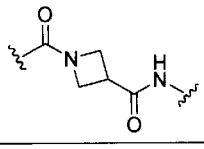
表7

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7a | A1 | A5 |  | 7j | A5 | A1 |  |
| 7b | A6 | A1 |  | 7k | A6 | A1 |  |
| 7c | A5 | A1 |  | 7l | A6 | A1 |  |
| 7d | A6 | A1 |  | 7m | A6 | A1 |  |
| 7e | A6 | A1 |  | 7n | A6 | A1 |  |
| 7f | A5 | A1 |  | 7o | A5 | A1 |  |
| 7g | A1 | A5 |  | 7p | A5 | A1 |  |
| 7h | A5 | A1 |  | 7q | A5 | A1 |  |
| 7i | A6 | A1 |  | 7r | A6 | A1 |  |

[0772]

[表8]

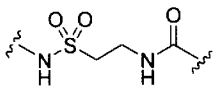
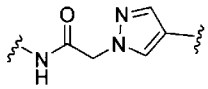
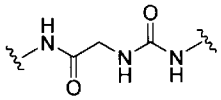
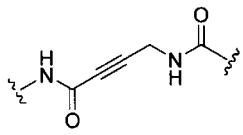
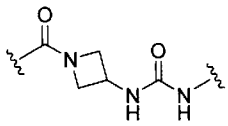
表8

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S | 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8a | A5 | A1 |  | 8j | A5 | A1 |  |
| 8b | A5 | A1 |  | 8k | A6 | A1 |  |
| 8c | A5 | A1 |  | 8l | A6 | A1 |  |
| 8d | A6 | A1 |  | 8m | A5 | A1 |  |
| 8e | A6 | A1 |  | 8n | A6 | A1 |  |
| 8f | A6 | A1 |  | 8o | A6 | A1 |  |
| 8g | A1 | A6 |  | 8p | A5 | A1 |  |
| 8h | A6 | A1 |  | 8q | A6 | A1 |  |
| 8i | A6 | A1 |  | 8r | A1 | A5 |  |

[0773]

[表9]

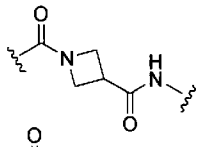
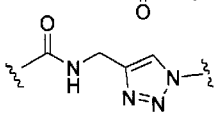
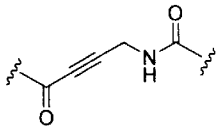
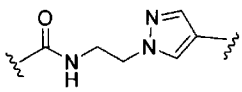
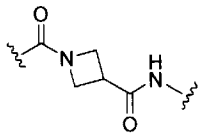
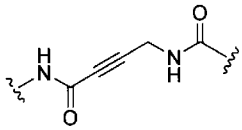
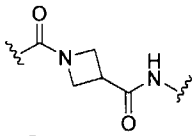
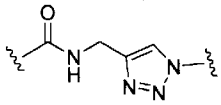
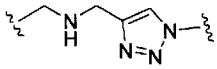
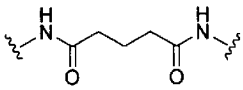
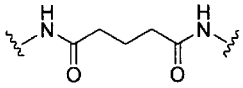
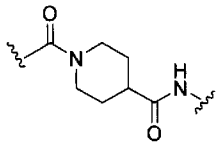
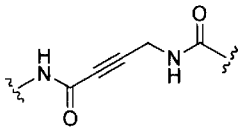
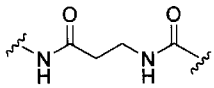
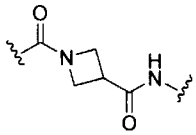
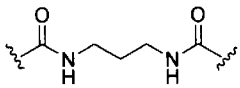
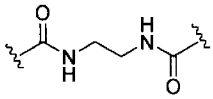
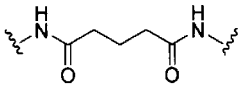
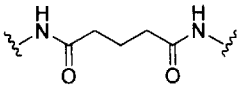
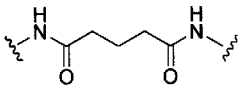
表9

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 9a | A6 | A1 |  |
| 9b | A6 | A1 |  |
| 9c | A6 | A1 |  |
| 9d | A5 | A6 |  |
| 9h | A5 | A1 |  |

[0774]

[表10]

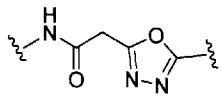
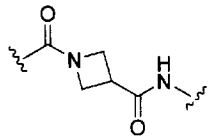
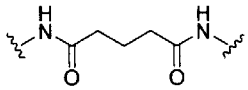
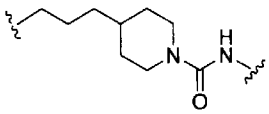
表１０

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 10a | A9 | A1 |  |
| 10b | A10 | A1 |  |
| 10c | A9 | A1 |  |
| 10d | A10 | A1 |  |
| 10e | A10 | A1 |  |
| 10f | A11 | A1 |  |
| 10g | A12 | A1 |  |
| 10h | A12 | A1 |  |
| 10j | A1 | A16 |  |
| 10k | A15 | A1 |  |
| 10l | A14 | A1 |  |
| 10m | A1 | A16 |  |
| 10n | A16 | A1 |  |
| 10o | A16 | A1 |  |
| 10p | A17 | A1 |  |
| 10q | A18 | A18 |  |
| 10r | A18 | A18 |  |
| 10s | A19 | A1 |  |
| 10t | A20 | A1 |  |
| 10u | A21 | A1 |  |

[0775]

[表11]

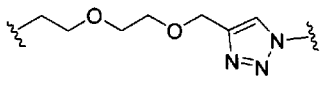
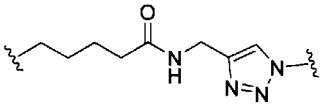
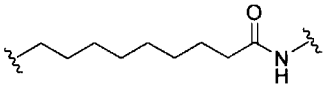
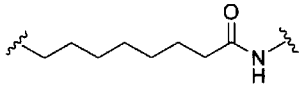
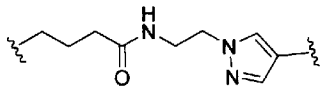
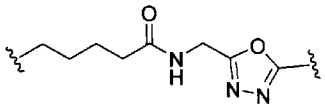
表１１

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 12a | C2 | A1 |  |
| 12b | C2 | A1 |  |
| 12c | C2 | A1 |  |
| 12d | E1 | A1 |  |

[0776]

[表12]

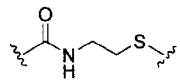
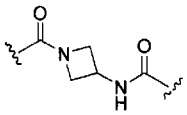
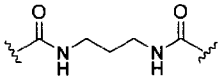
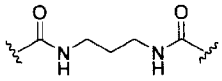
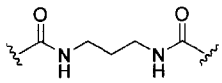
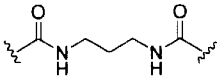
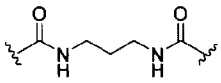
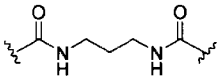
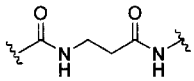
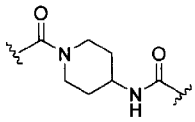
表１２

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 12e | E1 | A1 |  |
| 12f | E1 | A1 |  |
| 12g | E1 | A1 |  |
| 12h | E1 | A1 |  |
| 12i | E1 | A1 |  |
| 12j | E1 | A1 |  |

[0777]

[表13]

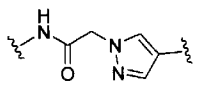
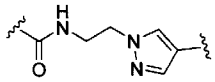
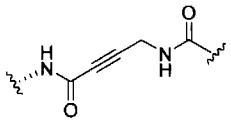
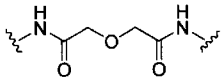
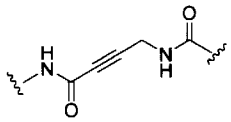
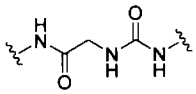
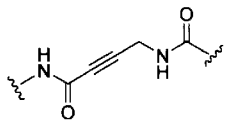
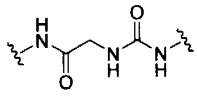
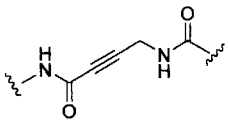
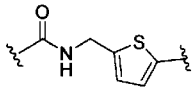
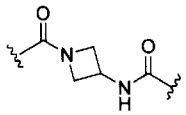
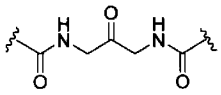
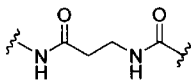
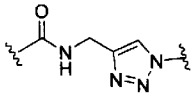
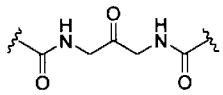
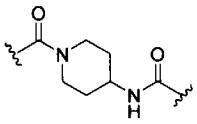
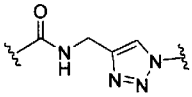
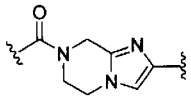
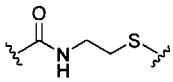
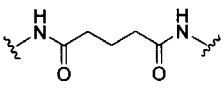
表１３

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 13a | B3 | A1 |  |
| 13b | B3 | A1 |  |
| 13c | B3 | A1 |  |
| 13d | B4 | A1 |  |
| 13e | B5 | A1 |  |
| 13f | B6 | A1 |  |
| 13g | B7 | A1 |  |
| 13h | B8 | A1 |  |
| 13i | B1 | A2 |  |
| 13j | B1 | A1 |  |

[0778]

[表14]

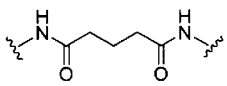
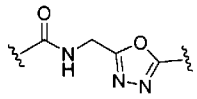
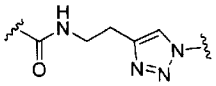
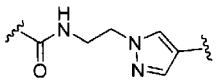
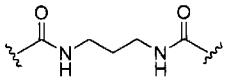
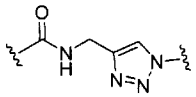
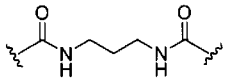
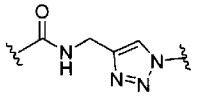
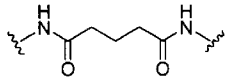
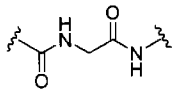
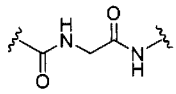
表１４

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 14a | B2 | A1 |  |
| 14b | B2 | A1 |  |
| 14c | A6 | B2 |  |
| 14d | B2 | A1 |  |
| 14e | B2 | B2 |  |
| 14f | A1 | B2 |  |
| 14g | B2 | A1 |  |
| 14h | B2 | A1 |  |
| 14i | A1 | B2 |  |
| 14j | A1 | B2 |  |
| 14k | B2 | A1 |  |
| 14l | B2 | A1 |  |
| 14m | B2 | A1 |  |
| 14n | B2 | A1 |  |
| 14o | B2 | B2 |  |
| 14p | B2 | B1 |  |
| 14q | A1 | B2 |  |
| 14r | B2 | A1 |  |
| 14s | B2 | A1 |  |
| 14t | B2 | A2 |  |

[0779]

[表15]

表１５

| 化合物番号 | $L^1$ | $L^2$ | S |
|---|---|---|---|
| 15a | D2 | A1 |  |
| 15b | D2 | A1 |  |
| 15c | D2 | A1 |  |
| 15d | D2 | A1 |  |
| 15e | D2 | A1 |  |
| 15f | D1 | A1 |  |
| 15g | D4 | A1 |  |
| 15h | A1 | D1 |  |
| 15i | D1 | A2 |  |
| 15j | F1 | A1 |  |
| 15k | F2 | A1 |  |

[0780] 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人、好ましくは人に使用されるものである。

[0781] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0782] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口をあげることができる。

[0783] 投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等が挙げられる。

[0784] 経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0785] 非経口投与に適当な、例えば注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤または溶剤等を用いて製造できる。

[0786] 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01～1000 mg、好ましくは0.05～100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人あたり0.001～1000 mg、好ましくは0.01～100 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0787] 本発明の別の態様によれば、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供され、この医薬組成物には担体を含んでいてもよい。本発明の医薬組成物は、上記医薬製剤と同様の投与経路、投与形態等として用いられる。また、本発明の医薬組成物に含まれてもよい担体は、上記医薬製剤と同様に、希釈剤、溶剤、賦形剤等であってもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、好ましくは、ＢＥＴを阻害するために、がんの治療または予防のためにまたは用いられ、より好ましくはがんの治療または予防のために用いられる。ここで、予防とは、疾患の病態またはその生物学的徴候の見込みまたは重篤度を実質的に減少させる、またはそのような病態またはその生物学的徴候の発症を遅延させること等をいう。以下の予防においても同様である。

[0788] 本発明の別の態様によれば、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩（好ましくは、予防上または治療上安全かつ有効な量の化合物(I)またはその薬学的に許容される塩）を、対象(好ましくは、それを必要とする対象)に投与することを含む治療または予防方法が提供される。この対象には、人以外の

動物も包含されるが、好ましくは人である。以下の対象においても同様である。本発明の治療または予防方法は、好ましくは、ＢＥＴを阻害するために、またはがんの治療もしくは予防のために用いられ、より好ましくはがんの治療または予防のために用いられる。

[0789] 本発明の別の態様によれば、医薬として使用するための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0790] 本発明の別の態様によれば、ＢＥＴ阻害に使用するための、またはがんの治療もしくは予防に使用するための（好ましくは、がんの治療または予防に使用するための）、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[0791] 本発明の別の態様によれば、ＢＥＴを阻害するための、またはがんの治療もしくは予防のための（好ましくは、がんの治療または予防のための）薬剤の製造のための、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

[0792] 本発明の別の態様によれば、ＢＥＴを阻害するための、またはがんの治療もしくは予防のための（好ましくは、がんの治療または予防のための）、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

[0793] 本発明の別の態様によれば、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬が提供される。

[0794] 本発明の別の態様によれば、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、ＢＥＴ阻害剤またはがんの予防もしくは治療剤（好ましくは、がんの予防または治療剤）が提供される。

## 実施例

[0795] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0796] 化合物(I)のうち、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

[0797] [試験例1] 細胞生存阻害効果

SU-DHL-4細胞(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)は、37℃、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% $CO_2$)を用い、終濃度10 vol%となる量の非働化ウシ胎児血清(FBS： Code No. 10099-148、Thermo Fisher Scientific)および終濃度1 vol%となる量のペニシリン/ストレプトマイシン溶液（PS： Code No. 15140-122、Thermo Fisher Scientific）を添加したRPMI1640培地(Code No. 11875-093、Thermo Fisher Scientific)で培養した。20-40 mLの容量で$1\times10^6$ cells/mL以下の細胞濃度を保つように、週に2回の間隔で継代した。

[0798] 培養したSU-DHL-4細胞を透明な384-wellプレート(Code No. 781182, Greiner bio-one)に2000 cells/wellで播種した。播種後に、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で18～25時間前培養した。次に、被験化合物の1、0.1または0.01 mmol/L DMSO溶液を調製し、上記FBSとPSを含むRPMI1640培地中で終濃度の200倍になるように9段階の希釈系列を作製し、各ウェルに1/200容量添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調整した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で72時間培養した。次に、各ウェルに、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で2倍または4倍希釈したCell Counting Kit-8（Code No. CK04、DOJINDO）溶液を0.020 mLずつ 添加した。37℃、炭酸ガスインキュベーター内で2～3時間呈色反応させ、SpectraMax 340PC(Molecular Devices)を用いて、波長450 nmにおける吸光度を測定した。以下の式により、細胞生存阻害率を算出し、90%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度($IC_{90}$値)を算出した。

細胞生存阻害率（%）= 100 - (A-B)/(C-B)×100

A: 被験化合物を添加したウェルの吸光度

B: 細胞を添加しなかったウェルの吸光度

C: 被験化合物を添加しなかったウェルの吸光度

[0799] その結果は、以下の表に示す通りであった。

[表16]

| 化合物番号 | SU-DHL-4 細胞生存阻害率 $IC_{90}$ (nmol/L) |
|---|---|
| 1a | 5.21 |
| 1b | 1.78 |
| 1c | 7.85 |
| 1d | 38.0 |
| 1e | 39.8 |
| 1f | 4.78 |
| 1g | 10.6 |
| 1h | 0.27 |
| 1i | 0.54 |
| 1j | 33.1 |
| 1k | 0.55 |
| 1l | 0.04 |
| 1m | 0.53 |
| 1n | 0.49 |
| 1o | 3.18 |
| 2a | 2.12 |
| 2b | 1.52 |
| 2c | 29.1 |
| 2d | 26.6 |
| 2e | 16.3 |
| 2f | 0.23 |
| 2g | 0.63 |
| 2h | 0.03 |
| 2i | 1.84 |
| 2j | 0.36 |
| 3a | 0.04 |
| 3b | 0.18 |
| 3c | 0.11 |
| 3d | 0.11 |
| 3e | 0.12 |
| 3f | 0.33 |
| 4a | 0.45 |
| 4b | 5.87 |

| | |
|---|---|
| 4c | 4.03 |
| 4d | 13.0 |
| 4e | 0.34 |
| 4f | 1.19 |
| 5a | 2.15 |
| 5b | 39.56 |
| 5c | 63.60 |
| 5d | 0.67 |
| 5e | 5.93 |
| 5f | 24.73 |
| 5g | 2.53 |
| 5h | 0.12 |
| 5i | 4.49 |
| 5j | 0.08 |
| 5k | 7.48 |
| 5l | 36.95 |
| 5m | 0.59 |
| 5n | 8.83 |
| 5o | 0.14 |
| 5p | 2.68 |
| 5q | 0.11 |
| 5r | 1.78 |
| 6a | 0.89 |
| 6b | 0.10 |
| 6c | 0.83 |
| 6d | 5.08 |
| 6e | 4.31 |
| 6f | 0.11 |
| 6g | 0.31 |
| 6h | 0.003 |
| 6i | 0.11 |
| 6j | 0.13 |
| 6k | 0.15 |
| 6l | 0.35 |
| 6m | 0.12 |

| | |
|---|---|
| 6n | 0.13 |
| 6o | 0.14 |
| 6p | 41.54 |
| 6q | 0.45 |
| 7a | 10.83 |
| 7b | 1.51 |
| 7c | 7.00 |
| 7d | 25.87 |
| 7e | 20.42 |
| 7f | 3.20 |
| 7g | 7.56 |
| 7h | 5.47 |
| 7i | 0.33 |
| 7j | 63.96 |
| 7k | 0.62 |
| 7l | 0.28 |
| 7m | 20.30 |
| 7n | 13.86 |
| 7o | 1.15 |
| 7p | 0.79 |
| 7q | 0.24 |
| 7r | 0.38 |
| 8a | 0.87 |
| 8b | 13.90 |
| 8c | 0.26 |
| 8d | 0.14 |
| 8e | 0.20 |
| 8f | 1.14 |
| 8g | 0.01 |
| 8h | 1.14 |
| 8i | 2.69 |
| 8j | 0.50 |
| 8k | 0.26 |
| 8l | 0.04 |
| 8m | 0.11 |

| | |
|---|---|
| 8n | 1.17 |
| 8o | 0.49 |
| 8p | 14.99 |
| 8q | 19.01 |
| 8r | 0.47 |
| 9a | 1.68 |
| 9b | 3.18 |
| 9c | 12.36 |
| 9d | 0.93 |
| 9h | 7.16 |
| 10a | 2.40 |
| 10b | 0.60 |
| 10c | 0.13 |
| 10d | 3.42 |
| 10e | 3.59 |
| 10f | 0.92 |
| 10g | 1.15 |
| 10h | 0.35 |
| 10j | 1.73 |
| 10k | 0.93 |
| 10l | 1.08 |
| 10m | 30.87 |
| 10n | 0.01 |
| 10o | 1.48 |
| 10p | 47.49 |
| 10q | 9.88 |
| 10r | 9.16 |
| 10s | 21.69 |
| 10t | 26.33 |
| 10u | 15.92 |
| 12a | 1.01 |
| 12b | 4.35 |
| 12c | 0.56 |
| 12d | 34.92 |
| 12e | 73.65 |

| | |
|---|---|
| 12f | 0.42 |
| 12g | 31.08 |
| 12h | 3.92 |
| 12i | 3.68 |
| 12j | 17.40 |
| 13a | 0.49 |
| 13b | 3.50 |
| 13c | 7.36 |
| 13d | 1.19 |
| 13e | 3.33 |
| 13f | 11.62 |
| 13g | 1.70 |
| 13h | 0.34 |
| 13i | 3.37 |
| 13j | 0.31 |
| 14a | 0.04 |
| 14b | 0.12 |
| 14c | 0.34 |
| 14d | 0.16 |
| 14e | 0.26 |
| 14f | 0.31 |
| 14g | 0.03 |
| 14h | 0.34 |
| 14i | 0.03 |
| 14j | 0.74 |
| 14k | 1.80 |
| 14l | 0.60 |
| 14m | 1.45 |
| 14n | 0.05 |
| 14o | 30.87 |
| 14p | 1.27 |
| 14q | 0.17 |
| 14r | 1.47 |
| 14s | 2.20 |
| 14t | 1.17 |

| | |
|---|---|
| 15a | 0.34 |
| 15b | 1.07 |
| 15c | 0.30 |
| 15d | 0.16 |
| 15e | 33.97 |
| 15f | 0.04 |
| 15g | 5.03 |
| 15h | 2.32 |
| 15i | 0.88 |
| 15j | 0.52 |
| 15k | 0.32 |
| 比較化合物1 | 2557.75 |
| 比較化合物2 | >10000 |

[0800] 以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物(I)は、SU-DHL-4細胞に対して、強い細胞生存阻害効果を示した。また、その阻害率は、公知の比較化合物1および2と比べ、はるかに強かった。従って、本発明の化合物(I)は、がんを予防または治療するために有用であることがわかった。

[0801] なお、比較化合物1とは、特許文献2にexample 14として記載されている化合物であり、比較化合物2とは、特許文献3にMT1として記載されている化合物である。該比較化合物は、それぞれの特許文献に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。

[0802] [試験例2] MYC mRNAの発現抑制効果

SU-DHL-4細胞は、37℃、炭酸ガスインキュベーター(95% air、5% $CO_2$)を用い、終濃度10 vol%となる量のFBSおよび終濃度1 vol%となる量のPSを添加したRPMI1640培地で培養した。20-40 mLの容量で$1\times10^6$ cells/mL以下の細胞濃度を保つように、週に2回の間隔で継代した。

培養したSU-DHL-4細胞を透明な6-wellプレート(Code No. 140675, Thermo Fisher Scientific)に$6\times10^5$ cells/wellで播種した。播種後に、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で18～25時間前培養した。次に、被検化合物の0.1 mmol/L DMSO溶液を調製し、上記FBSとPSを含むRPMI1640培地中で終濃度の200

倍になるように希釈し、各ウェルに1/200容量添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調整した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で6時間培養した。

[0803] 次に、遠心分離をして細胞を回収し、mRNAの抽出に用いた。細胞からのmRNA抽出は、Maxwell(R) 16 LEV simplyRNA Purification Kits(Code No. AS1270, Promega)を用いて行った。mRNA回収プロトコルはキット添付のメーカー推奨プロトコルに従って行った。

回収したmRNA 0.001 mgをSuperScript IV VILO Master Mix with ezDNase Enzyme(Code No. 11766050, Thermo Fisher Scientific)によりcDNA化した。cDNA化はキット添付のメーカー推奨プロトコルに従って、0.020 mLの反応液中で行い、GeneAmp(R) PCR System 9700(Applied Biosystems)を用いた。cDNA化したサンプルは、RNase Free Water(Code No. 10977-023、Thermo Fisher Scientific)を0.180 mL添加することで10倍希釈し、定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応(qRT-PCR)に用いた。qRT-PCRの検量線用には、DMSOを被験化合物としたcDNAサンプルに、RNase Free Waterを0.08 mL添加することで5倍希釈した。さらに段階的に5倍希釈を2点作製し、この3サンプルを検量線用サンプルとした。

[0804] qRT-PCRには、以下の試薬を用いた。TaqMan Gene Expression Assays, Inventoried(Primer probe: Code. No. 4331182、Thermo Fisher Scientific、Assay ID: (i) MYC: Hs00153408_m1, (ii) ACTB: Hs01060665_g1, (iii) GAPDH: Hs04420697_g1, (iv) HPRT1: Hs02800695_m1)、2X TaqManR Fast Universal PCR Master Mix, no AmpEraseR UNG(Master Mix: Code. No. 4367846、Thermo Fisher Scientific)。

[0805] Primer probe(0.001 mL)、Master Mix(0.010 mL)、水(0.004 mL)および上記の希釈済みcDNAサンプル(0.005 mL)を混合し、qRT-PCR解析を行った。qRT-PCR解析は、QuantStudio 7 Flex(Thermo Fisher Scientific)または7500 Fast Real-Time PCR (Applied Biosystems)を用いて、Fastモードで測定し、解析した。MYC遺伝子の発現量は、ハウスキーピング遺伝子として、ACTB、GAPD

H、HPRT1を定量し、以下の式で補正することにより、被験化合物を100 nmol/Lの濃度で作用させたときのMYC mRNAの発現抑制率(%)を算出した。

補正したMYC発現量 = A/B

A: MYCの発現量

B: ACTB、GAPDHおよびHPRT1の発現量の相乗平均

補正後の値を用いて、被験化合物を添加しなかったウェルに対するMYC発現抑制率を以下の式で算出した。

MYC発現抑制率(%) = 100 - C/D×100

C: 被験化合物を添加したウェルの補正したMYC発現量

D: 被験化合物を添加しなかったウェルの補正したMYC発現量

[0806] その結果は、以下の表に示す通りであった。

[表17]

| 化合物番号 | MYC mRNA 発現抑制率 (%) |
|---|---|
| 1a | 96.7 |
| 1b | 98.4 |
| 1c | 97.3 |
| 1k | 98.6 |
| 1l | 98.5 |
| 2d | 80.0 |
| 2f | 98.6 |
| 2h | 98.2 |
| 3a | 98.1 |
| 3e | 98.3 |
| 4a | 98.4 |
| 4d | 98.3 |
| 4e | 98.4 |
| 5d | 97.5 |
| 5h | 97.3 |
| 5j | 96.8 |
| 5q | 97.2 |
| 5r | 96.7 |
| 6h | 97.2 |
| 6k | 97.0 |
| 6m | 97.0 |
| 7h | 97.5 |
| 7o | 97.4 |
| 7p | 97.9 |
| 7q | 97.4 |
| 8g | 96.6 |
| 8j | 97.2 |
| 8r | 96.7 |
| 9d | 98.0 |
| 10b | 96.6 |
| 10g | 97.2 |
| 10k | 97.0 |
| 12a | 98.5 |

| | |
|---|---|
| 12b | 97.8 |
| 12c | 97.8 |
| 12f | 97.9 |
| 12h | 96.5 |
| 13a | 97.6 |
| 13d | 97.2 |
| 13h | 97.4 |
| 14a | 97.1 |
| 14d | 97.4 |
| 14e | 96.7 |
| 14f | 97.3 |
| 14p | 97.6 |
| 15a | 97.6 |
| 15d | 96.9 |
| 15f | 97.2 |
| 15k | 97.4 |
| 比較化合物 1 | 61.7 |
| 比較化合物 2 | 57.7 |

[0807] 以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物(I)は、MYC mRNAの発現を強く抑制した。また、その抑制率は、公知の比較化合物1および2と比べ、はるかに強かった。従って、本発明の化合物(I)は、がんを予防または治療するために有用であることがわかった。

[0808] なお、比較化合物1とは、特許文献2にexample 14として記載されている化合物であり、比較化合物2とは、特許文献3にMT1として記載されている化合物である。該比較化合物は、それぞれの特許文献に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。

[0809] [試験例3] SCIDマウスDLBCL株SU-DHL-4皮下移植モデルに対する抗腫瘍効果

PBSとmatrigel(CORNING Code No. 354234)を1:1 に混合した溶液に懸濁した$1\times10^7$ cellsのDLBCL株SU-DHL-4(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)を雄性SCIDマウスの腹側皮下に移植した。移植18日後、体重および腫瘍径を測定し、以下の式により腫瘍体

積を算出後、各群の平均腫瘍体積が同等になるように2群(n=5)に群分けを実施した。群分けおよび測定には、E-workbook software(ID Business Solusions)を用いた。

〔腫瘍体積（$mm^3$）〕＝〔腫瘍の長径（mm）〕×〔腫瘍の短径（mm）〕$^2$ ×0.5

試験は、溶媒投与群、化合物1a投与群(化合物投与群)の2群で行った。化合物1a投与群には、化合物1aを終濃度が0.6 mg/mLになるように30 % DMSO/3 % Tween 80/生理食塩水に溶解した溶液を5 mL/kgで(3 mg/kg)、週に5回、2週間尾静脈内投与した。溶媒投与群には、30 % DMSO/3 % Tween 80/生理食塩水を5 mL/kgで、化合物1a投与群と同じスケジュールで尾静脈内投与した。試験開始後、体重および腫瘍径を週2回測定した。各測定日の腫瘍体積は、上記の式で算出した。腫瘍増殖率(以下、V/V0と記す)は、各測定日の腫瘍体積Vを試験開始日(Day0)の腫瘍体積V0で割ることにより算出した。T/Cは、各群のV/V0の平均値(T)を溶媒投与群の平均値(C)で割ることにより算出した。

[0810] その結果を以下の表に示した(n=5の平均値を示した)。

[表18]

| | 腫瘍体積 ($mm^3$) | | V/V0 | |
|---|---|---|---|---|
| 測定日 | 溶媒投与群 | 化合物投与群 | 溶媒投与群 | 化合物投与群 |
| Day0 | 245.49 | 246.14 | 1.00 | 1.00 |
| Day3 | 396.59 | 284.29 | 1.62 | 1.15 |
| Day7 | 654.80 | 326.25 | 2.68 | 1.29 |
| Day10 | 923.83 | 214.74 | 3.80 | 0.85 |
| Day14 | 1288.10 | 224.55 | 5.30 | 0.89 |
| Day18 | 1951.98 | 325.61 | 8.00 | 1.30 |

| | T/C | | 体重(g) | |
|---|---|---|---|---|
| 測定日 | 溶媒投与群 | 化合物投与群 | 溶媒投与群 | 化合物投与群 |
| Day0 | 1.00 | 1.00 | 24.14 | 24.56 |
| Day3 | 1.00 | 0.71 | 23.87 | 25.36 |
| Day7 | 1.00 | 0.48 | 23.98 | 25.44 |
| Day10 | 1.00 | 0.22 | 23.66 | 25.14 |
| Day14 | 1.00 | 0.17 | 23.71 | 25.74 |
| Day18 | 1.00 | 0.16 | 23.53 | 26.23 |

[0811] 以上のように、化合物1a投与群の腫瘍体積、腫瘍増殖率およびT/Cは、溶媒投与群と比べて小さかった。一方で、化合物1a投与群による体重減少は認められなかった。即ち、化合物1aはSU-DHL-4皮下移植腫瘍に対して、強い抗腫瘍効果を示した。したがって、被験化合物に代表される本発明の化合物(I)は、がんの治療薬として有用であることがわかった。

[0812] 以下の参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル($^1H$ NMR)は、300 MHzまたは400 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。また、合成した各化合物の命名には、必要によりChemBioDraw Ultra version 14.0を用いた。

[0813] [参考例1]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸

(工程1)

アニリン(25.0 g, 268.82 mmol)をアセトニトリル(200 mL)に溶解し、アセトアルデヒド(15 mL, 268.8 mmol)、塩化ビスマス(III) (8.5 g, 26.9 mmol)および N-ビニルホルムアミド(22.67 mL, 322.6 mmol)を加え、室温で36時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、N-[(2S*,4R*)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]ホルムアミド(18.0 g)を得た。

[0814] (工程2)

工程1で得られたN-[(2S*,4R*)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]ホルムアミド(18.0 g, 94.7 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、ピリジン(30.5 mL, 379.0 mmol)、プロピオニルクロリド(8.3 mL, 94.7 mmol)を加え、0 ℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、N-[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]ホルムアミド(15.0 g)を得た。

[0815] (工程3)

工程2で得られたN-[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]ホルムアミド(15.0 g, 61.0 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、氷冷下、塩酸(5 mol/L, 18 mL)を加え、70 ℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=19/1)で精製することにより、1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(9.0 g, 3工程トータル収率15%)を得た。

[0816] (工程4)

工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(5.0 g, 22.9 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸(12.3 g, 68.8 mmol)、トリエチルアミン(12.9 mL, 91.7 mmol)および酢酸銅(II) (6.2 g, 34.4 mmol)を加え、酸素雰囲気下、室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、メチル 4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(2.1 g, 18%)を得た。

[0817] (工程5)

工程4で得られたメチル 4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(2.1 g, 5.84 mmol)を超臨界流体クロマトグラフィー(SFC) (Chiralcel OX-H (250x30mm,5u), $CO_2$/メタノール=60/40, 流速90.0 g/min, 保持時間(rt)=7.5 min)で精製することにより、メチル 4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(750 mg, 36%)を得た。

SFC(Chiralpak AD-H (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=25/75, 流速3.0 ml/min): rt=5.38 min

[0818] (工程6)

工程4で得られたメチル 4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(410 mg, 1.16 mmol)をメタノール(6.0 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4 mol/L, 1.45 mL)を加えて、50 ℃で終夜撹拌した。反応混合物に塩酸(1 mol/L)を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(390 mg, 99%)を得た。

[0819] (工程7)

工程5で得られたメチル 4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-

テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(2.0 g, 5.67 mmol)を用いて、工程6と同様にして、4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(1.92 g, 100%)を得た。

ESI-MS m/z: 337 $(M - H)^-$, $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.08-1.23 (m, 6H), 1.23-1.40 (m, 1H),

2.32-2.46 (m, 1H), 2.52-2.77 (m, 2H), 4.21-4.46 (m, 2H), 4.87-5.03 (m, 1H),

6.56-6.66 (m, 2H), 7.09-7.34 (m, 4H), 7.88-7.99 (m, 2H).

[0820] [参考例2]

1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(15.0 g, 68.8 mmol)、および(4-ブロモフェニル)ボロン酸(13.76 g, 68.81 mmol)を用いて、参考例1の工程4と同様にして、1-{(2S*,4R*)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(15.0 g)を得た。得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(15.0 g)をSFC ((R,R) Whelk-01 (250x30mm,5u), $CO_2$/メタノール=80/20, 流速100 g/min, rt=10.63 min)で精製することにより、1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(5.4 g, 21%)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 373, $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.99-1.04 (m, 6H), 1.13-1.20 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 4.14 (ddd, J = 11.98, 7.71, 4.12 Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H).

SFC((R,R) Whelk-01 (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=25/75, 流速3.0 ml/min): rt=7.29 min

[0821] [参考例3]

(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸

WO2017030814に記載の方法に従い合成したtert-ブチル 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート(5.0 g, 10.0 mmol)を、DMFおよび水の混合溶媒(70 mL, 5:2)に溶解し、炭酸カリウム(2.1 g, 15.0 mmol)、酢酸パラジウム(0.67 g, 1.0 mmol)およびビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(0.82 g, 2.0 mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、100 ℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液に水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層にクエン酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=1/1)で精製することにより、4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(2.75 g)を得た。得られた4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(2.75 g)をSFC (Chiralpak AD-H (250x30mm,5u), $CO_2$/メタノール=70/30, 流速90 g/min, rt=3.89 min)で精製することにより、(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(1.68 g, 36%)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 467, $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.43 (s, 9H), 1.60 (d, J = 0.61 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 0.61 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 8.24, 6.41 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 13.14 (brs, 1H).

SFC(Chiralpak AD-H (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=25/75, 流速3.0 ml/min): rt=3.62 min

[0822] [参考例4]

4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(79 mg, 0.451 mmol)をDMF(1.6 mL)に溶解し、HATU(184 mg, 0.484 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11 mL, 0.645 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。 反応混合物に、WO2017030814に記載の方法で合成した(2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-イル)(4-ブロモフェニル)メタノン(100 mg, 0.322 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=100/0～80/20)で精製することにより、tert-ブチル (2-{[3-(4-ブロモベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]アミノ}-2-オキソエチル)カルバマート(110 mg, 73%)を得た。

[0823] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-{[3-(4-ブロモベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イル]アミノ}-2-オキソエチル)カルバマート(110 mg, 0.235 mmol)をジクロロメタン(0.79 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.54 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣(110 mg)をトルエン(2.0 mL)に溶解し、ピリジン(0.36 mL, 4.49 mmol)およびモレキュラーシーブス4A (300 mg)を加え、終夜、還流した。反応混合物を吸引ろ過し、得られたろ液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、5-(4-ブロモフェニル)-6,7-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オン(56 mg, 68%)を得た。

[0824] (工程3)

工程2で得られた5-(4-ブロモフェニル)-6,7-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-チ

エノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2-オン(55 mg, 0.157 mmol)をTHF(1.0 mL)に溶解し、-78 ℃に冷却した後、カリウム tert-ブトキシド(21 mg, 0.189 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を-78 ℃に冷却し、ジエチルホスホリルクロリド(0.027 mL, 0.189 mmol)を加え、-10 ℃で45分間撹拌した。反応混合物にアセトヒドラジン(18 mg, 0.236 mmol)および1-ブタノール(1.0 mL)を加え、90 ℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(24 mg, 39%)を得た。

[0825] (工程4)

工程3で得られた4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(160 mg, 0.413 mmol)を、DMFおよび水の混合溶媒(2.2 mL, 10:1)に溶解し、酢酸パラジウム(9.3 mg, 0.041 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(34 mg, 0.083 mmol)および炭酸カリウム(120 mg, 0.868 mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、80 ℃で終夜撹拌した。反応混合物に塩酸(1 mol/L)を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルでスラリーすることにより、4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(170 mg, 100%)を得た。

ESI-MS m/z: 351 $(M - H)^-$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 2.40 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 2H).

[0826] [参考例5]

4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸

(工程1)

文献(Eur. J. of Org. Chem. 2016, 5169-5179)に記載の方法に従い合成した2-(2-オキソブチル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(150 mg, 0.823 mmol)をトルエン(1.2 ml)に溶解し、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩(174 mg, 0.864 mmol)およびトリエチルアミン(0.23 ml, 1.65 mmol)を加え、室温で15分間撹拌した後、7時間還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、メチル 4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンゾエート(120 mg, 47%)を得た。

[0827] (工程2)

工程1で得られたメチル 4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンゾエート(230 mg, 0.739 mmol)を用いて、参考例1の工程6と同様にして、4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸(170 mg, 77%)を得た。

ESI-MS m/z: 296 $(M - H)^-$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ):1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

[0828] [参考例6]

4-{[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシフェニル](ヒドロキシ)メチル}安息香酸

(工程1)

3-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(3.7 g, 18.41 mmol)をDMF(100 mL)に溶解し、tert-ブチルジメチルクロロシラン(3.33 g, 22.09 mmol)およびイミダゾール(1.38 g, 20.25 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(石油エーテル/酢酸エチル=100/0～90/10)で精製することにより、3-ブロモ-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ベンズアルデヒド(4.6 g, 79%)を得た。

[0829] (工程2)

工程1で得られた3-ブロモ-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ベンズアルデヒド(800 mg, 2.54 mmol)および[4-(エトキシカルボニル)フェニル](ヨード)亜鉛(0.5 mol/L in THF, 30.4 mL, 15.20 mmol)を混合し、室温で24時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=95/5～50/50)で精製することにより、エチル 4-({3-ブロモ-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル}(ヒドロキシ)メチル)ベンゾエート(570 mg, 45%)を得た。

[0830] (工程3)

工程2で得られたエチル 4-({3-ブロモ-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル}(ヒドロキシ)メチル)ベンゾエート(550 mg, 1.18 mmol)を、1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(24 mL, 5:1)に溶解し、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)イソキサゾール(343 mg, 1.54 mmol)、炭酸カリウム(490 mg, 3.54 mmol)および Pd(dppf)$Cl_2$ (87 mg, 0.12 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=67/33)で精製することにより、エチル 4-({3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル}(ヒドロキシ)メチル)ベンゾエート(570 mg, 95%)を得た。

[0831] (工程4)

工程3で得られたエチル 4-({3-[(tert-ブチルジメチルシリルl)オキシ]-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル}(ヒドロキシ)メチル)ベンゾ

エート(570 mg, 1.18 mmol)を用いて、参考例1の工程6と同様にして、4-{[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシフェニル](ヒドロキシ)メチル}安息香酸(400 mg, 98%)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 340, $^1H$ NMR ($CD_3OD$, $\delta$): 2.20 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 6.65-6.61 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.84 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[0832] [参考例7]

1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(10.0 g, 45.87 mmol)をDMF(150 mL)に溶解し、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(9.7 mL, 91.74 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.0 mL, 45.87 mmol)および炭酸カリウム(19 g, 137.61 mmol)を加え、100 ℃で48時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=92/8～90/10)で精製することにより、1-{(2S*,4R*)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ)]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(4.7 g, 30%)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 340.

[0833] (工程2)

工程1で得られた1-{(2S*,4R*)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(2.6 g, 7.66 mmol)を、エタノール、水およびTHFの混合溶媒(45 mL, 1:1:1)に溶解し、鉄(2.13 g, 38.3 mmol)および塩化アンモニウム(0.6 g, 11.50 mmol)を加え、70 ℃で2時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=60/40～50/50)で精製することにより、1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(1.65 g, 70%)を得た。

ESI-MS (M+H)+: 310: 1H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.97-1.03 (m, 6H), 1.06-1.08 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.29 (brs, 2H), 4.68-4.70 (m, 1H), 5.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41-6.46 (m, 4H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H)

[0834] (工程3)

工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(530 mg)をSFC (Chiralcel OJ-H (250x21mm,5u), $CO_2$/メタノール=85/15, 流速70 g/min, rt=6.36 min)により精製することにより、1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(180 mg, 34%)を得た。

ESI-MS (M+H)+: 310: 1H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.12-1.19 (m, 7H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 3.49 (brs, 2H), 4.08 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

SFC(Chiralcel OJ-H (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=20/80, 流速3.0 ml/min): rt=6.51 min

[0835] [参考例8]

tert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート

(工程1)

参考例1の工程5で得られたメチル 4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-

1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(0.5 g, 1.42 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、DMAP(0.693 g, 5.68 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.24 g, 5.68 mmol)を加え、70 ℃で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾエート(0.5 g, 77%)を得た。

ESI-MS m/z: 453 $(M + H)^+$

[0836] (工程2)

工程1で得られたメチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾエート(0.50 g, 1.1 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、80 ℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた水溶液が約pH5になるまでクエン酸水溶液を加えた。生じた固体を吸引ろ過することにより、4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.4 g, 83%)を得た。

ESI-MS m/z: 439 $(M + H)^+$

[0837] (工程3)

工程2で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.40 g, 0.91 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、クロロギ酸エチル(0.10 mL, 1.1 mmol)およびトリエチルアミン(0.38 mL, 2.74 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール(5 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.069 g, 1.83 mmol)を0 ℃で加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、tert-ブチル (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.28 g, 72%)を得た。

ESI-MS m/z: 425 $(M + H)^+$

[0838] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.400 g, 0.94 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、DMP(0.480 g, 1.13 mmol)を0 ℃で加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトろ過した。得られたろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、tert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.26 g, 65 %)を得た。

ESI-MS m/z: 423 $(M + H)^+$:$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$, $\delta$):0.92-0.99(m, 6H), 1.34(s, 9H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.36 (brs, 1H), 2.47-2.48 (m, 1H), 2.51-2.52 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.86 (brs, 1H), 7.34 (brs, 4H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H), 9.97 (s, 1H).

[0839] [参考例9]

1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン二塩酸塩

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(50.0 g, 230 mmol)をメタノール(600 mL)に溶解し、酢酸(68.80 mL, 1147 mmol)、tert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル)カルバマート(68.4 g, 344 mmol)および水素化ほう素ナトリウム(2

6.0 g, 689 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/7)で精製することにより、tert-ブチル (4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの粗生成物(17 g)を得た。得られた粗生成物をSFC (Chiralpak IA (250x30mm,5u), $CO_2$/メタノール=85/15, 流速90.0g/min,保持時間(rt)=6.7 min)で精製することにより、tert-ブチル ((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(6.0 g, 6.2%)を得た。

SFC(Chiralpak AD-H (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=15/85, 流速3.0 ml/min): rt=6.7 min

ESI-MS m/z: 416.3 $(M + H)^+$

[0840] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(6.0 g, 14 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(5.0 g, 89%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 316.41. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.38-1.54 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 3H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.21-3.22 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 6.52 (brs, 1H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.56 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 8.18 (brs, 3H), 9.63-9.93 (m, 2H).

[0841] [参考例10]

1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-

ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩

(工程1)

参考例9の工程1で得られたtert-ブチル (4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマートの粗生成物(8.0 g)を用いて、SFC (Chiralpak IA (250x30mm,5u), $CO_2$/メタノール=85/15, 流速90.0 g/min, 保持時間(rt)= 7.62, 11.0 min)で精製することにより、tert-ブチル ((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(3.0 g, 2工程トータル収率6.7%)を得た。

SFC(Chiralpak AD-H (250x4.6mm,5u), メタノール/$CO_2$=15/85, 流速3.0 ml/min): rt=7.62, 11.0 min

$^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 0.88-0.91 (m, 1H), 1.07 -1.12 (m, 6H), 1.16-1.40 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 2.01-2.06 (m, 4H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 4.36 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H).

[0842] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート(3.0 g, 7.23 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(2.5 g, 90%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 316.3. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23-1.25 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (brs, 3H), 9.82-9.88 (m, 2H).

[0843] [参考例11]

(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(2.0 g, 9.2 mmol)、およびメチル 4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシラート(2.86 g, 18.35 mmol)を用いて、参考例9の工程1と同様にして、メチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシラートの粗生成物を得た。粗生成物をSFC (Chiralpak IA (250x30mm,5um), $CO_2$/メタノール=90/10, 流速90.0 g/min)で精製することにより、メチル (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシラート(0.240 g, 7.3%)を得た。

SFC(Chiralpak IA (250x4.6mm,5um), $CO_2$/メタノール=90/10, 流速3 mL/min, 保持時間(rt)=8.0 min)

$^1$H NMR ($CD_3OD$, δ): 0.89-1.01 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 6H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.39-1.57 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 4H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 3H), 4.76-4.79 (m, 1H), 7.21-7.46 (m, 4H).

[0844] (工程2)

工程1で得られたメチル (1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシラート(0.05 g, 0.14 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.040 g, 83%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 345.60.

[0845] (工程3)

工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(250 mg, 0.725 mmol)をSFC (Lux Cellulose-2 (250x30mm,5um), $CO_2$/メタノール=75/25, 流速90.0 g/min, 保持時間(rt)=2.3 min)で精製することにより、(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(65 mg, 26%)を得た。

SFC (Lux Cellulose-2 (250x4.6mm,5um), $CO_2$/メタノール=55/45, 流速3.0 mL/min, 保持時間(rt)=2.3 min)

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 345.35. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.81-0.84 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 6H), 1.03-1.26 (m, 2H), 1.34 (qd, J = 12.72, 2.75 Hz, 2H), 1.85-2.02 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.53 (brs, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 11.90, 3.97 Hz, 1H), 4.56-4.68 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 1H).

[0846] [参考例12]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(1.5 g, 6.9 mmol)、およびtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(2.73 g, 13.76 mmol)を用いて、参考例9の工程1と同様にしてtert-ブチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.4 g, 87%)を得た。

ESI-MS m/z: 402 $(M + H)^+$

[0847] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(2.4 g, 5.98 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-

メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(1.9 g, 86%)を得た。

ESI-MS m/z: 302.23 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.36 Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 2.01-2.23 (m, 3H), 2.39 (t, J = 15.16 Hz, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.82-3.02 (m, 3H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.57 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 9.07-9.09 (m, 1H), 9.30 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 10.16-10.21 (m, 2H).

[0848] [参考例13]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩

(工程1)

参考例12の工程1で得られたtert-ブチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(3.0 g, 7.47 mmol)をSFC (Chiralpak IG (30x250 mm), 5$\mu$, $CO_2$/メタノール=75/25, 流速90 g/min, rt=2.4 min)で精製することにより、tert-ブチル 4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.900 g, 30%)を得た。

SFC(Chiralpak IC-3 (150x4.6mm,3um), メタノール/$CO_2$=35/65, 流速3.0 ml/min): rt=2.4 min

ESI-MS m/z: 402.35 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 3H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 3H), 3.55-3.61 (m, 1H), 4.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.58 (brs, 1H).

[0849] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.800 g, 1.99 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.4 g, 53%)を得た。

ESI-MS m/z: 302 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.14 Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.96-2.25 (m, 3H), 2.39 (t, J = 15.13 Hz, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 3H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 7.26-7.43 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.13-10.18 (m, 2H).

[0850] [参考例14]

1-((2S*,4R*)-4-(((1r,3R)-3-アミノシクロブチル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(0.5 g, 2.29 mmol)およびtert-ブチル(3-オキソシクロブチル)カルバマート (0.678 g, 3.66 mmol)を用いて、参考例9の工程1と同様にしてtert-ブチル (3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)カルバマートの粗生成物を得た。得られた粗生成物をSFC (Chiralpak IG (30x250 mm), 5$\mu$m, $CO_2$/エタノール=75/25, 流速90 g/min)で精製することにより、tert-ブチル ((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)カルバマート(120 mg, 13%)を得た。

ESI-MS m/z: 388 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$):0.79-0.84 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.99-2.04 (m, 3H), 2.06-2.33 (m, 3H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H

), 4.57-4.63 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H).

[0851] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)カルバマート(0.25 g, 0.64 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-(((1r,3R)-3-アミノシクロブチル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.21 g, 90%)を得た。

ESI-MS m/z: 288 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.10-1.23 (m, 1H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 3H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (brs, 3H), 10.36 (brs, 1H), 10.44 (brs, 1H).

[0852] [参考例15]

4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)安息香酸

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(1.0 g, 4.6 mmol)をDMF(3 mL)に溶解し、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(1.56 g, 6.88 mmol)および炭酸カリウム(1.89 g, 13.8 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物を水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=1/1)で精製することにより、メチル 4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾエート(1.0 g, 60%)を得た。

ESI-MS m/z: 367 (M + H)$^+$

[0853] (工程2)

工程1で得られたメチル 4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾエート(1.0 g, 2.73 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)安息香酸(0.6 g, 62%)を得た。

ESI-MS m/z: 353.34 $(M + H)^+$

[0854] [参考例16]

1-((2S*,4R*)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(1.0 g, 4.6 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、2-フルオロ-5-ニトロピリジン(0.488 g, 3.44 mmol)および炭酸カリウム(0.94 g, 6.88 mmol)を加え、70 ℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体を吸引ろ過することにより、1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.55 g, 71%)を得た。

ESI-MS m/z: 341 $(M + H)^+$

[0855] (工程2)

工程1で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.55 g, 1.61 mmol)を、THF(3 mL)、エタノール(3 mL)および水(3 mL)の混合溶媒に溶解し、鉄粉末(0.452 g, 8.08 mmol)および塩化アンモニウム(0.128 g, 2.42 mmol)を加え、60 ℃で1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((2S*,4R*)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.45 g,

90%)を得た。

ESI-MS m/z: 311 (M + H)$^+$

[0856] [参考例17]

1-((2S,4R)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン

(工程1)

参考例16の工程1で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(940 mg, 2.76 mmol) をSFC(CHIRALPAK IB, $CO_2$/メタノール = 94/6, 30 mL/min, rt = 12.38 min)で精製することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (230 mg, 24%) を得た。

ESI-MS, (M+H)$^+$, m/z: 341. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10-1.20 (m, 6H), 1.33-1.44 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 1H), 5.69-5.96 (m, 1H), 6.48-6.59 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 9.00-9.04 (m, 1H).

[0857] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(90 mg, 0.264 mmol)を、エタノール(2 mL)および水(2 mL)の混合溶媒に溶解し、亜鉛粉末 (173 mg, 2.64 mmol)および塩化ナトリウム(141 mg, 2.64 mmol)を加え、還流下、1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、珪素土ろ過したのち、ろ液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=4/6～0/10)で精製することにより、1-((2S,4R)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(52 mg, 63%)を得た。

ESI-MS, (M+H)$^+$, m/z: 311. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.12-1.17 (m, 6H), 2.27-2

.39 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.27 (br s, 2H), 4.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.87-4.95 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

[0858] [参考例18]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-[(2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(0.26 g, 1.0 mmol)をジクロロエタン(5 mL)に溶解し、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシラート(0.239 g, 1.12 mmol)、酢酸(0.029 mL, 0.510 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.433 g, 2.04 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、tert-ブチル 4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.41 g, 98%)を得た。

ESI-MS m/z: 416 $(M + H)^+$

[0859] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.41 g, 0.98 mmol)を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、塩化水素/酢酸エチル溶液(4 mol/L, 2.5 mL, 9.9 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を吸引ろ過し、得られた固体をメタノールに溶解し、減圧濃縮することにより、1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)-

3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.43 g, 定量的)を得た。

ESI-MS m/z: 316 (M + H)+

[0860] [参考例19]

4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸

(工程1)

4-フルオロアニリン(1.0 g, 9.0 mmol)を用いて、参考例1の工程1と同様にして、N-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(0.3 g, 16%)を得た。

ESI-MS m/z: 209 (M + H)+

[0861] (工程2)

工程1で得られたN-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(1.0 g, 4.81 mmol)を用いて、参考例1の工程2と同様にして、N-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(1.0 g, 79%)を得た。

ESI-MS m/z: 265 (M + H)+

[0862] (工程3)

工程2で得られたN-((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(1.0 g, 3.79 mmol)を用いて、参考例1の工程3と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.5 g, 56%)を得た。

ESI-MS m/z: 237 (M + H)+

[0863] (工程4)

工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.3 g, 1.3 mmol)を用いて、参考例1の工程4と同様にして、メチル 4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピ

オニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾエート(0.08 g, 10%)を得た。

ESI-MS m/z: 371 $(M + H)^+$

[0864] (工程5)

工程4で得られたメチル 4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾエート(0.9 g, 2.4 mmol)を用いて、参考例1の工程6と同様にして、4-(((2S*,4R*)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.65 g、75%)を得た。

ESI-MS m/z: 357 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 1.14-1.22 (m, 6H), 1.25-1.34 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.96 (brs, 1H), 6.61 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.15 (brs, 1H), 7.95 (d, J = 8.80 Hz, 2H).

[0865] [参考例20]

tert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート

(工程1)

3-ブロモアニリン(25.0 g, 145 mmol)を用いて、参考例1の工程1と同様にして、N-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(24 g, 62%)を得た。

ESI-MS m/z: 269 $(M + H)^+$

[0866] (工程2)

工程1で得られたN-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(24 g, 89 mmol)を用いて、参考例1の工程2と同様にして、N-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(5.5 g, 19%)を得た。

ESI-MS m/z: 325 $(M + H)^+$

[0867] (工程3)

工程2で得られたN-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ホルムアミド(3.0 g, 9.2 mmol)を用いて、参考例1の工程3と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-アミノ-7-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(2.0 g, 74%)を得た。

ESI-MS m/z: 297 $(M + H)^+$

[0868] (工程4)

工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-7-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(500 mg, 1.69 mmol)、および(4-ニトロフェニル)ボロン酸(422 mg, 2.53 mmol)を用いて、参考例1工程4と同様にして、1-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.18 g, 25%)を得た。

ESI-MS m/z: 418 $(M + H)^+$

[0869] (工程5)

工程4で得られた1-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.33 g, 0.79 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解し、tert-ブチル (E)-(3-(トリブチルスタニル)アリル)カルバマート(0.422 g, 0.95 mmol)および$Pd(PPh_3)_4$ (0.091 g, 0.08 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、110 ℃で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、tert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.3 g, 77%)を得た。

ESI-MS m/z: 495 $(M + H)^+$

[0870] (工程6)

工程5で得られたtert-ブチル (E)-(3-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.3 g, 0.61 mmol)を用いて、参考例16の工程2と同様に

して、tert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.25 g, 88%)を得た。

ESI-MS m/z: 465 $(M + H)^+$

[0871] [参考例21]

tert-ブチル 4-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート

(工程1)

参考例20の工程4で得られた、1-((2S*,4R*)-7-ブロモ-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.18 g, 25%)を、1,2-ジメトキシエタンおよび水の混合溶媒(6 mL, 5:1)に溶解し、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.388 g, 1.25 mmol)、塩化リチウム(0.052 g, 1.25 mmol)、炭酸ナトリウム(0.177 g, 1.67 mmol)および$Pd(PPh_3)_4$ (0.096 g, 0.08 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、100 ℃で2時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、tert-ブチル 4-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.3 g, 68%)を得た。

ESI-MS m/z: 521 $(M + H)^+$

[0872] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-ニトロフェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.3 g, 0.57 mmol)を用いて、参考例16の工程2と同様にして、tert-ブチル 4-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-

3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.25 g, 88%)を得た。

[0873] [参考例22]

4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン

参考例4の工程3で得られた4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(2.0 g, 5.17mmol)を、DMSO (30 mL)に溶解し、ヨウ化銅(0.196 g, 1.03 mmol)、1,2-ジメチルエチレンジアミン(0.136 g, 1.55 mmol)および28%アンモニア水(150 mL)を加え、130 ℃で16時間撹拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル)で精製することにより、4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン (0.850 g, 19%)を得た。

ESI-MS m/z: 324 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.71 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.00 (d, J = 12.47 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.52 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[0874] [参考例23]

1-(4-アミノベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン

(工程1)

文献(Eur. J. of Org. Chem. 2016, 5169-5179)に記載の方法に従い合成した2-(2-オキソブチル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.7 g, 9.34 mmol)をトルエン(20 ml)に溶解し、tert-ブチル (4-(アミノメチル)フェニル)カルバマート(2.49 g, 11.21 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した後、4時間還流し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=1/4～1/2)で精製することにより、tert-ブチル (4-((2-エ

チル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.550 g, 16%)を得た。

ESI-MS m/z: 369 $(M + H)^+$

[0875] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.550 g, 1.49 mmol)を用いて、実施例8hの工程1と同様にして、1-(4-アミノベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (0.350 g, 87%)を得た。

ESI-MS m/z: 269 $(M + H)^+$

[0876] [参考例24]

1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸

(工程1)

市販のエチル 3-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.25 g, 1.24 mmol)を、1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(3 mL, 2:1)に溶解し、市販の3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール(0.332 g, 1.49 mmol)、リン酸三カリウム(0.791 g, 3.73 mmol)および$Pd(dppf)Cl_2$ (0.09 g, 0.12 mmol)を加え、100 ℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=30/70)で精製することにより、3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.17 g, 63%)を得た。

ESI-MS m/z: 218 $(M + H)^+$

[0877] (工程2)

工程1で得られた3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.0 g, 9.22 mmol)、および市販のエチル ピペリジン-4-カルボキシラート(1.73 g, 11.06 mmol) を用いて、実施例7dの工程1と同様にして、エチル 1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキシラート(0.75 g, 23%)を得た。

ESI-MS m/z: 359 $(M + H)^+$

[0878] (工程3)

工程2で得られたエチル 1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキシラート(0.55 g, 1.54 mmol)を用いて、実施例3dの工程2と同様にして、1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.295 g, 58%)を得た。

ESI-MS m/z: 331 $(M + H)^+$

[0879] [参考例25]

3-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェノール二塩酸塩

(工程1)

参考例24の工程1で得られた3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.0 g, 9.22 mmol)、および市販のtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバマート(1.84 g, 9.22 mmol)を用いて、実施例7dの工程1と同様にして、tert-ブチル (1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.76 g, 21%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 402.35.

[0880] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.740 g, 1.84 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、3-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェノール 二塩酸塩(0.23 g, 7%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 302.27. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.91-2.07 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 3H), 3.96-4.11 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 3H), 9.8

9 (brs, 1H).

[0881] [参考例26]

(S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(1.0 g, 2.14 mmol)を、DMF(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.88 g, 6.44 mmol)およびベンジルブロミド(0.55 g, 3.22 mmol)を加え、100℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、ベンジル (S)-4-(6-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(1.1 g, 92%)を得た。

ESI-MS m/z: 557 $(M + H)^+$

[0882] (工程2)

工程1で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(1.1 g, 1.98 mmol)を、1,4-ジオキサン(5 mL)に溶解し、塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(4 mol/L, 5.0 mL, 20 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=95/5)で精製することにより、(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.8 g, 80%)を得た。

ESI-MS m/z: 501 $(M + H)^+$

[0883] (工程3)

工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.250 g, 0.5 mmol)、および2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オール(0.044 g, 0.5 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、ベンジル (S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエートの粗生成物(0.165 g)を得た。

ESI-MS m/z: 572 $(M + H)^+$

[0884] (工程4)

工程3で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエートの粗生成物(0.165 g)を、メタノール(5 mL)に溶解し、パラジウム炭素(0.05 g, 10% wt)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、(S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸の組成生物(0.300 g)を得た。

ESI-MS m/z: 482 $(M + H)^+$

[0885] [参考例27]

4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例26の工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.250 g, 0.5 mmol)をクロロホルム(5 mL)に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (0.019 g, 0.1 mmol)およびトランス-1,4-シクロヘキサンジオール(0.290 g, 2.5 mmol)を加え、70 ℃で36時間撹拌した。反

応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=45/55)で精製することにより、ベンジル 4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(0.110 g, 37%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 599.23.

[0886] (工程2)

工程1で得られたベンジル 4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(0.150 g, 0.25 mmol)を用いて、参考例26の工程4と同様にして、4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.115 g, 90%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 509.34: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 1.23-1.32 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.38 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 8.80, 6.36 Hz, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 2H), 4.70-4.74 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 13.17 (brs, 1H).

[0887] [参考例28]

(S)-4-(6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例26の工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.200 g, 0.4 mmol)、およびエチルアミン(2 mol/L THF溶液, 0.6 ml, 1.2 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、ベ

ンジル (S)-4-(6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート (0.180 g, 86%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 528.24.

[0888] (工程2)

工程1で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(0.180 g, 0.34 mmol)を用いて、参考例26の工程4と同様にして、(S)-4-(6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸 (0.135 g, 90%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 438.

[0889] [参考例29]

(S)-4-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例26の工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.150 g, 0.3 mmol)、および2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール(0.039 g, 0.3 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、ベンジル (S)-4-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエートの粗生成物(0.140 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 613.27.

[0890] (工程2)

工程1で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]ト

リアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエートの粗生成物(0.140 g)を用いて、参考例26の工程4と同様にして、(S)-4-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.062 g, 80%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 523.

[0891] [参考例30]

(S)-4-(6-(2-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例26の工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.3 g, 0.6 mmol)、および3-メトキシプロパン-1-オール(0.540 g, 6 mmol)を用いて、参考例27の工程1と同様にして、ベンジル (S)-4-(6-(2-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート (0.192 g, 56%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 573.31.

[0892] (工程2)

工程1で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート (0.192 g, 0.33 mmol)を用いて、参考例26の工程4と同様にして、(S)-4-(6-(2-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸 (0.130 g, 80%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 483.

[0893] [参考例31]

(S)-4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸

(工程1)

参考例26の工程2で得られた(S)-2-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(0.3 g, 0.6 mmol)、および2-メトキシエタン-1-オール(0.456 g, 6 mmol)を用いて、参考例27の工程1と同様にして、ベンジル(S)-4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(0.2 g, 59%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 559.29.

[0894] (工程2)

工程1で得られたベンジル (S)-4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾエート(0.2 g, 0.36 mmol)を用いて、参考例26の工程4と同様にして、(S)-4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.125 g, 75%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 469.

[0895] [参考例32]

4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸

(工程1)

塩化アルミニウム(4.73 g, 35.6 mmol)を、ジクロロメタン(25 mL)に溶解し、1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(2.0 g, 14.9 mmol)を加え、-40 ℃で5分間撹拌した。反応混合物にトリクロロアセチルクロリド(2.02 mL, 17.8 mmol)を加え、-40 ℃で5分間撹拌した後、室温で16時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで2

回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=7/3～6/4)で精製することにより、2-(2,2,2-トリクロロアセチル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(2.0 g, 48%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 280.03.

[0896] (工程2)

工程1で得られた2-(2,2,2-トリクロロアセチル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (2.0 g, 7.17 mmol)を、メタノール(15 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(0.425 g, 7.88 mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物を塩酸(1 mol/L)で希釈し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、メチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.0 g, 72%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 194.11.

[0897] (工程3)

工程2で得られたメチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.0 g, 5.18 mmol)を、アセトニトリル(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.43 g, 10.36 mmol)を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にtert-ブチル 4-(ブロモメチル)ベンゾエート (1.4 g, 5.18 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=1/4)で精製することにより、メチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.45 g, 73%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 384.21.

[0898] (工程4)

工程3で得られたメチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキ

ソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.45 g, 3.78 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (0.900 g, 64%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 370.22.

[0899] (工程5)

工程4で得られた1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.3 g, 0.81 mmol)、および2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オール(0.12 mL, 1.22 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(0.280 g, 81%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 441.46.

[0900] (工程6)

工程5で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(0.280 g, 0.64 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.150 g, 61%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 385: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) $\delta$ 2.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90-2.92 (m, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[0901] [参考例33]

4-((2-((2-ヒドロキシエトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸

(工程1)

参考例32の工程4で得られた1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-

オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.3 g, 0.81 mmol)、および2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタン-1-オール(0.19 mL, 0.97 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートおよび2-ヒドロキシエチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの混合物を粗生成物として(0.350 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 528.36.

[0902] (工程2)

工程5で得られた2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートおよび2-ヒドロキシエチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(0.350 g)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-((2-((2-ヒドロキシエトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸の粗生成物(0.3 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 358.35.

[0903] [参考例34]

4-((2-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸

参考例32の工程3で得られたメチル 1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(0.145 g, 0.37 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-((2-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.1 g, 81%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 328: 1H NMR ($CDCl_3$, $\delta$) $\delta$ 2.13-2.18 (m, 2H), 2.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.69 (

s, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

[0904] [実施例1a]

N,N'-(プロパン-1,3-ジイル)ビス(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)（化合物1a）

(工程1)

参考例1の工程6で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(200 mg, 0.89 mmol)をDMF(6.0 mL)に溶解し、HATU(337 mg, 0.89 mmol)、tert-ブチル (3-アミノプロピル)カルバマート(155 mg, 0.89 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21 mL, 1.18 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトフラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、tert-ブチル [3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]カルバマート(330 mg, 75%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 495.

[0905] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル [3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]カルバマート(330 mg, 0.67 mmol)を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(4 mol/L, 5.0 mL, 20 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより、N-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(260 mg, 89%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 395.

[0906] (工程3)

工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(543 mg, 1.38 mmol)、および参考例1の工程6で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(466 mg, 1.38 mmol)を用いて、工程1と同様にして、化合物1aの粗生成物(360 mg)を得た。得られた粗生成物を逆相高速液体クロマトグラフィー(逆相HPLC) (Column:CHIRALART Cellulose-SB S-5 μm, メチルtert-ブチルエーテル(MtBE)/メタノール=80/20, 流速1 mL/min, rt=3.9 min)で精製することにより、化合物1a(34 mg, 3.4%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 715. $^1H$ NMR ($CDCl_3$, δ): 1.08-1.20 (m, 12H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.50-2.71 (m, 4H), 3.40-3.75 (m, 4H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.88-5.01 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.11-7.31 (m, 8H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 4H).

HPLC(CHIRAL Cellulose-SB (0.46x15 cm, 3 μm), MtBE(0.1%DEA)/メタノール=80/20, 流速1.0 ml/min): rt=7.9 min

[0907] [実施例1b]

ジ-tert-ブチル 2,2'-[(6S,6'S)-({[プロパン-1,3-ジイルビス(アザンジイル)]ビス(カルボニル)}ビス(4,1-フェニレン))ビス(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4,6-ジイル)]ジアセテート (化合物1b)

(工程1)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(800 mg, 1.71 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、HATU(744 mg, 1.71 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5 mL, 28.1 mmol)およびベンジル N-(3-アミノプロピル)カルバマート(464 mg, 2.23 mmol)を加え、室温で25時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=90/10～50/50)で精製するこ

とにより、tert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(910 mg)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 657.

[0908] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(900 mg, 1.37 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.20 g, 10%wt)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応混合物を吸引ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、tert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(3-アミノプロピル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテートの粗生成物(0.72 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 523.

[0909] (工程3)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(500 mg, 1.07 mmol)をDMF(45 mL)に溶解し、COMU(2g, 4.62 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5 mL, 28.0 mmol)を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物に工程2で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(3-アミノプロピル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテートの粗生成物(700 mg, 1.34 mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC (0.1%ギ酸/アセトニトリル=53/47～43/57)で精製することにより、化合物1b(285 mg, 3工程トータル収率18%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 971. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.58 (s, 18H), 1.75 (s,

6H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.61 (s, 6H), 3.20-3.40 (m, 8H), 4.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

[0910] [実施例1c]

4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-[1-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド（化合物1c）

(工程1)

参考例1の工程6で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)、およびtert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート(30 mg, 0.148 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル 4-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシラート(62 mg, 80%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 521.

[0911] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシラート(66 mg, 0.127 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド塩酸塩(55 mg, 92%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 421.

[0912] (工程3)

工程2で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド塩酸塩(49 mg, 0.144 mmol)を用いて、実施例1aの工程3と同様にして、化合物1c(30 m

g, 28%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 741. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.10-1.20 (m, 12H), 1.24-1.36 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.51-2.75 (m, 4H), 2.93-3.19 (m, 5H), 4.18-4.32 (m, 4H), 4.87-5.02 (m, 2H), 5.91-5.99 (m, 1H), 6.56-6.64 (m, 5H), 7.14-7.35 (m, 11H), 7.58-7.68 (m, 2H).

[0913] [実施例1d]

4-{[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシフェニル](ヒドロキシ)メチル}-N-[3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]ベンズアミド (化合物1d)

実施例1aの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(123 mg, 0.32 mmol)をDMF(6.0 mL)に溶解し、参考例6で得られた4-{[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシフェニル](ヒドロキシ)メチル}安息香酸(110 mg, 0.32 mmol)、EDCI(124 mg, 0.65 mmol)、HOBt(88 mg, 0.65 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23 mL, 1.30 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=63/37～59/41)で精製することにより、化合物1d(39 mg, 17%)を得た。

ESIMS, (M + H)$^+$, m/z: 716. $^1$H NMR ($CD_3OD$, δ): 1.08-1.19 (m, 6H), 1.23-1.38 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 4H), 4.25 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.61-6.70 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[0914] [実施例1e]

4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチ

ル]-N-[3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]ベンズアミド（化合物1e）

実施例1aの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(40 mg, 0.093 mmol)、および参考例5で得られた4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸(28 mg, 0.093 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物1e(15 mg, 24 %)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 674. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10-1.22 (m, 9H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 3H), 2.51-2.72 (m, 6H), 3.44-3.59 (m, 4H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H).

[0915] [実施例1f]

4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{3-[4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド]プロピル}ベンズアミド(化合物1f)

実施例1aの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(35 mg, 0.081 mmol)、および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(29 mg, 0.081 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物1f(20 mg, 34%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 729. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.11-1.21 (m, 6H), 1.28-1.37 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.53-2.74 (m, 6H), 3.48-3.61 (m, 4H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.89-5.01 (m, 1H), 5

.47-5.55 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H).

[0916] [実施例1g]

4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-[1-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)アゼチジン-3-イル]ベンズアミド（化合物1g）

(工程1)

参考例1の工程6で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(40 mg, 0.118 mmol)、およびtert-ブチル 4-アミノアゼチジン-1-カルボキシラート(20 mg, 0.118 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル 3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)アゼチジン-1-カルボキシラート(47 mg, 80%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 493.

[0917] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)アゼチジン-1-カルボキシラート(39 mg, 0.079 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(アゼチジン-3-イル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(34 mg, 100%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 393.

[0918] (工程3)

工程2で得られたN-(アゼチジン-3-イル)-4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(34 mg, 0.079 mmol)を用いて、実施例1aの工程3と同様にして、化合物1g(12

mg, 21%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 713. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.09-1.19 (m, 12H), 1.23-1.35 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.51-2.72 (m, 4H), 4.16-4.29 (m, 4H), 4.58-4.72 (m, 2H), 4.82-5.03 (m, 3H), 6.49-6.63 (m, 4H), 7.14-7.25 (m, 8H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H).

[0919] [実施例1h]

tert-ブチル 2-[(S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-{[3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]カルバモイル}フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート（化合物1h）

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(350 mg, 1.03 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル [3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]カルバマート(512 mg, 100%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 495.

[0920] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル [3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロピル]カルバマート(320 mg, 0.647 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(279 mg, 100%)を得た。

ESIMS, (M + H)$^+$, m/z: 395.

[0921] (工程3)

工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(50 mg, 0.116 mmol)、および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-

2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(54 mg, 0.116 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物1h(35 mg, 36%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 843. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ):1.10-1.18 (m, 6H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.30-2.46 (m, 4H), 2.52-2.73 (m, 5H), 3.45-3.59 (m, 6H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.83-5.01 (m, 1H), 6.51-6.66 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.84-7.98 (m, 3H).

[0922] [実施例1i]

tert-ブチル 2-((S)-4-{4-[4-(4-{(S)-6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物1i)

(工程1)

tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート(1.0 g, 5.0 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.61 mL, 15 mmol)、クロロギ酸ベンジル(0.78 mL, 5.5 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=85/15～80/20)で精製することにより、tert-ブチル 4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシラート(1.17 g, 70%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 335.

[0923] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシラート(1.17 g, 3.50 mmol)を用いて、実施例1aの工

程2と同様にして、ベンジル ピペリジン-4-イルカルバマート(0.80 g, 85%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 235.

[0924] (工程3)

工程2で得られたベンジル ピペリジン-4-イルカルバマート(69 mg, 0.25 mmol)、および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(104 mg, 0.21 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-2-(4-[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(105 mg, 72 %)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 683.

[0925] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(105 mg, 0.15 mmol)をメタノール(3.0 mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム(50 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をペンタンでスラリー精製することにより、tert-ブチル (S)-2-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(70 mg, 83%)得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 549.

[0926] (工程5)

工程4で得られたtert-ブチル (S)-2-{4-[4-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(105 mg, 0.19 mmol)、および参考例

3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(89 mg, 0.19 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物1i(80 mg, 42%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 997. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.44 (s, 19H), 1.58 (s, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.75 (brs, 1H), 1.91 (brs, 1H), 2.36-2.42 (m, 6H), 2.60-2.64 (m, 6H), 2.95 (brs, 1H), 3.15-3.16 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.08 (brs, 1H), 4.44 (q, J = 6.5 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

[0927] [実施例1j]

N,N'-[(1r,3r)-シクロブタン-1,3-ジイル]ビス(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)(化合物1j)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)、およびtert-ブチル [(1r,3r)-3-アミノシクロブチル]カルバマート(28 mg, 0.148 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル [(1R,3r)-3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)シクロブチル]カルバマート(70 mg, 94%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 507.

[0928] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル [(1R,3r)-3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)シクロブチル]カルバマート(70 mg, 0.138 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様に、N-[(1r,3R)-3-アミノシクロブチル]-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(60

mg, 98%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 407.

[0929] (工程3)

工程2で得られたN-[(1r,3R)-3-アミノシクロブチル]-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(60 mg, 0.137 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(42 mg, 0.124 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物1j(25 mg, 28%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 727. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.11-1.19 (m, 12H), 1.23-1.37 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.53-2.75 (m, 4H), 4.16-4.33 (m, 4H), 4.59-4.75 (m, 2H), 4.90-5.02 (m, 2H), 6.24-6.29 (m, 2H), 6.59-6.64 (m, 4H), 7.14-7.32 (m, 10H), 7.63-7.69 (m, 4H).

[0930] [実施例1k]

1,1'-{(2S,2'S,4R,4'R)-{[(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,5-ジカルボニル)ビス(4,1-フェニレン)]ビス(アザネジイル)}ビス[2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-4,1(2H)-ジイル]}ビス(プロパン-1-オン) (化合物1k)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)、およびtert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート(35.2 mg, 0.177 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル 5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート(38 mg, 49%)を得た。

ESIMS, (M+H)$^+$, m/z: 519.

[0931] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,

2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート(38 mg, 0.073 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-[(2S,4R)-4-{[4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(38 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 419.

[0932] (工程3)

工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-{[4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(38 mg)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物1k(17 mg, 32%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 739. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.12-1.19 (m, 12H), 1.26-1.36 (m, 4H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.53-2.72 (m, 4H), 3.67-3.83 (m, 4H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 6.54-6.66 (m, 4H), 7.14-7.33 (m, 9H), 7.39-7.49 (m, 3H).

[0933] [実施例1l]

N,N'-(2-オキソプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド) (化合物1l)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(500 mg, 1.47 mmol)、および1,3-ジアミノプロパン-2-オール(66 mg, 0.73 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、N,N'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-{[(2S

,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)(200 mg, 19%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 731.

[0934] (工程2)

工程1で得られたN,N'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)(50 mg, 0.068 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、DMP(58 mg, 0.136 mmol)を加え、50 ℃で2時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/10 mM重炭酸アンモニウム水溶液=42/58)で精製することにより、化合物1l(22 mg, 22%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 729. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.00-1.06 (m, 12H), 1.18-1.25 (m, 2H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 4H), 4.10 (d, J = 5.49 Hz, 4H), 4.29 (t, J = 11.60 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 6.71 Hz, 2H), 6.63-6.68 (m, 6H), 7.10 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.54 Hz, 4H), 8.41 (t, J = 5.49 Hz, 2H).

[0935] [実施例1m]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{1-[4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}ベンズアミド (化合物1m)

(工程1)

参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(150 mg, 0.420 mmol)、およびtert-ブチル (ピペリジン-4-イル)カルバマート(93 mg, 0.460 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル {1-[4-(2,3,9-トリメチル-6H

-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}カルバマート(200 mg, 88%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 535.

[0936] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {1-[4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}カルバマート(110 mg, 0.200 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(4-アミノピペリジン-1-イル)[4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル]メタノン塩酸塩の粗生成物(65 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 435.

[0937] (工程3)

工程2で得られた(4-アミノピペリジン-1-イル)[4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル]メタノン塩酸塩の粗生成物(196 mg)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(120 mg, 0.350 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物1m(25 mg, 2工程トータル収率9%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 755. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 6H), 1.17-1.24 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 2.25 (dd, J = 15.72, 7.48 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 5H), 2.95 (s, 1H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.49-3.50 (m, 1H), 4.03 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.82 Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.74 (d, J = 6.10 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 12.51 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.63 Hz, 1H).

[0938] [実施例1n]

tert-ブチル 2-[(S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-{[1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)アゼチジン-3-イル]カルバモイル}フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート（化合物1n）

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(150 mg, 0.440 mmol)、およびtert-ブチル（アゼチジン-3-イル)カルバマート(76 mg, 0.440 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル [1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)アゼチジン-3-イル]カルバマート(170 mg, 81%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 493.

[0939] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル [1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)アゼチジン-3-イル]カルバマート(170 mg, 0.340 mmol)をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(150 mg, 89%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 393.

[0940] (工程3)

工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(100 mg, 0.190 mmol)、および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(92 mg, 0

.190 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物1n(69 mg, 39%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 841. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 6H), 1.20-1.25 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 5H), 3.34-3.36 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.23-4.28 (m, 3H), 4.43 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.53-4.75 (m, 3H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.91 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 9.12 (d, J = 7.02 Hz, 1H).

[0941] [実施例1o]

tert-ブチル 2-[(S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-{[2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)エチル]カルバモイル}フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート（化合物1o）

(工程1)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(300 mg, 0.64 mmol)、およびベンジル (2-アミノエチル)カルバマート(249 mg, 1.29 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(290 mg, 70%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 643.

[0942] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(290 mg, 0.45 mmol)を用いて、実施例1iの工程4と同様にして、tert-ブチル (S)-2

-(4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(200 mg, 87%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 509.

[0943] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-{4-[(2-アミノエチル)カルバモイル]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(200 mg, 0.39 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(133 mg, 0.39 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物1o(220 mg, 67%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 829. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (m, 6H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 5H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.40 (s, 4H), 4.27 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73-4.74 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.21 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H).

[0944] [実施例2a]

4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}ベンズアミド (化合物2a)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(100 mg, 0.323 mmol)、および{[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ]カルボニル}グリシン(144

mg, 0.485 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル {2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマートの粗生成物(263 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 589.

[0945] (工程2)

工程1で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル {2-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバマート粗生成物(263 mg)をDMF(1.6 mL)に溶解し、ピペリジン(0.160 mL, 1.62 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、ろ過し、ろ液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/0～9/1)で精製することにより、2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アセトアミド(50.7 mg, 2工程トータル収率43%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 367.

[0946] (工程3)

工程2で得られた2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アセトアミド(19.5 mg, 0.053 mmol)、および参考例1の工程6で得られた4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(21.4 mg, 0.063 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物2a(3.2 mg, 9%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 687 $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 1.10-1.20 (m, 12H), 1.24-1.33 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 2.51-2.73 (m, 4H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 4H), 4.88-5.00 (m, 2H), 5.32-5.37 (m, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13-7.30 (m, 8H), 7.33 (d, J

= 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

[0947] [実施例2b]

tert-ブチル 2-[(S)-4-{4-[2-(4-{(S)-6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}ベンズアミド)アセトアミド]フェニル}-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート（化合物2b）

(工程1)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(200 mg, 0.430 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、DPPA(124 mg, 0.450 mmol)およびトリエチルアミン(104 mg, 1.03 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水(3 mL)を加え、70 ℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC（アセトニトリル/10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液=42/58)で精製することにより、tert-ブチル (S)-2-{4-(4-アミノフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(45 mg, 22%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 438.

[0948] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-{4-(4-アミノフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(60 mg, 0.140 mmol)、および2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸(34.4 mg, 0.160 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-2-{4-[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}アセトアミド)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(70 mg, 74%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 629.

[0949] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (S)-2-{4-[4-(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}アセトアミド)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(70 mg, 0.110 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、パラジウム炭素(70 mg, 10% wt)を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、tert-ブチル (S)-2-{4-[4-(2-アミノアセトアミド)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(50 mg, 84%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 495.

[0950] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル (S)-2-{4-[4-(2-アミノアセトアミド)フェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(53 mg, 0.110 mmol)、および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(50 mg, 0.110 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物2b(17 mg, 17%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 943. $^1$H NMR ($CD_3OD$, $\delta$): 1.53 (s, 18H), 1.73 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 2.48 (s, 6H), 2.80-2.70 (m, 6H), 3.52-3.40 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.64-4.51 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[0951] [実施例2c]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{(R)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}ベンズアミド (化合物2c)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(150 mg, 0.480 mmol)、および(tert-ブトキシカルボニル)-D-アラニン(92 mg, 0.480 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル {(R)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カルバマート(160 mg, 68%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 481.

[0952] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {(R)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カルバマート(200 mg, 0.410 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(R)-2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)プロパンアミド塩酸塩(160 mg, 92%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 381.

[0953] (工程3)

工程2で得られた(R)-2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)プロパンアミド塩酸塩(160 mg, 0.380 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(130 mg, 0.380 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物2c(86 mg, 32%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 701. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.11-1.23 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 4.12 (brs, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71-4.73 (m, 2H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57-6.67 (m, 5H), 7.09-7.18 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 6H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d,

J = 7.6 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H)

[0954] [実施例2d]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{(S)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}ベンズアミド（化合物2d）

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(150 mg, 0.480 mmol)、および(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(92 mg, 0.480 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル {(S)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カルバマート(155 mg, 67%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 481.

[0955] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {(S)-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル}カルバマート(155 mg, 0.320 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(S)-2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)プロパンアミド塩酸塩(120 mg, 90%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 381.

[0956] (工程3)

工程2で得られた(S)-2-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)プロパンアミド塩酸塩(120 mg, 0.310 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安

息香酸(106 mg, 0.310 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物2d(55 mg, 27%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 701. $^1H$ NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.71-4.75 (m, 2H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56-6.60 (m, 3H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 6H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H)

[0957] [実施例2e]

N-{(S)-3-メチル-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソブタン-2-イル}-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド (化合物2e)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(150 mg, 0.480 mmol)、および(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(105 mg, 0.480 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル {(S)-3-メチル-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソブタン-2-イル}カルバマート(160 mg, 67%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 509.

[0958] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {(S)-3-メチル-1-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-1-オキソブタン-2-イル}カルバマート(160 mg, 0.314 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}

フェニル)ブタンアミド塩酸塩(125 mg, 92%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 409.

[0959] (工程3)

工程2で得られた(S)-2-アミノ-3-メチル-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ブタンアミド塩酸塩(125 mg, 0.280 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(95 mg, 0.280 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物2e(55 mg, 27%)を得た。

ESIMS, $(M-H)^-$, m/z: 727. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.93-1.06 (m, 18H), 1.11-1.26 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 4H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 2H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58-6.67 (m, 4H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.25-7.33 (m, 5H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H).

[0960] [実施例2f]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{3-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-3-オキソプロピル}ベンズアミド (化合物2f)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(150 mg, 0.44 mmol)、およびエチル 3-アミノプロパノエート塩酸塩(0.102 g, 0.66 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、エチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロパノエート(150 mg, 77%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 438.

[0961] (工程2)

工程1で得られたエチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)プロパノエート(150 mg, 0.34 mmol)を、THFおよび水の混合溶媒(5.0 mL, 4:1)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(0.029 g, 0.69 mmol)を加えて、室温で3 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を氷水に希釈し、0 ℃にて酸性になるまでクエン酸水溶液を加えた。析出した固体をろ取し、減圧乾燥することにより、3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ]ベンズアミド}プロパン酸の粗生成物(100 mg)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 410.

[0962] (工程3)

工程2で得られた3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ]ベンズアミド}プロパン酸の粗生成物(100 mg, 0.24 mmol)、および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(75.0 mg, 0.24 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物2f(65 mg, 2工程トータル収率27%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 701. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01-1.05 (m, 12H), 1.13-1.24 (m, 2H), 2.21-2.23 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 6H), 3.48 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.25-4.26 (m, 1H), 4.72-4.74 (m, 2H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56-6.65 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 6H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.14 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).

[0963] [実施例2g]

1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド (化合物2g)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)、および1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.074 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 4-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.12 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 521.

[0964] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.17 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の粗生成物(0.15 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 421.

[0965] (工程3)

工程2で得られたN-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の粗生成物(0.15 g, 0.32 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.11 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物2g(0.032 g, 3工程トータル収率9%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 741.61. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 12H), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.77 (d, J =11.60 Hz, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 5H), 2.92 (s, 2H), 4.09-4.22 (m, 4H), 4.73 (t, J = 7.25 Hz, 2H), 5.87 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.14-7

.31 (m, 12H), 9.54 (s, 1H).

[0966] [実施例2h]

1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド（化合物2h）

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)、および1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(0.065 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 3-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.12 g, 75%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 493.

[0967] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.12 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド塩酸塩の粗生成物(0.1 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 393.

[0968] (工程3)

工程2で得られたN-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド塩酸塩の粗生成物(0.1 g, 0.23 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]ア

ミノ}安息香酸(0.078 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物2h(0.03 g, 3工程トータル収率18%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 713.53. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.00-1.05 (m, 12H), 1.14-1.22 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.59 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 3.50 (s, 1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 4.26-4.45 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 5.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 5H), 7.01-7.19 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 6H), 7.45 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 9.70 (s, 1H).

[0969] [実施例2i]

(R)-1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド (化合物2i)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(40 mg, 0.129 mmol)、および(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(28 mg, 0.129 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (R)-3-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラート(55 mg, 84%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 507.

[0970] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (R)-3-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラート(65 mg, 0.128 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(R)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(57 mg, 100%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 407.

[0971] (工程3)

工程2で得られた(R)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(55 mg, 0.124 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(42 mg, 0.124 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物2i(25 mg, 28%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 727. $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ): 1.07-1.20 (m, 12H), 1.20-1.33 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 3H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.86-3.14 (m, 1H), 3.36-3.66 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 2H), 4.07-4.25 (m, 2H), 4.82-5.02 (m, 2H), 6.52-6.66 (m, 4H), 7.11-7.49 (m, 13H), 7.99-8.19 (m, 1H).

[0972] [実施例2j]

3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ベンズアミド (化合物2j)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.1 g, 0.29 mmol)、および3-アミノ安息香酸メチル(0.045 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、メチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)ベンゾエートの粗生成物(0.12 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 472.

[0973] (工程2)

工程1で得られたメチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)ベンゾエートの粗生成

物(0.12 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)安息香酸(0.1 g, 87%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 458.

[0974] (工程3)

工程2で得られた3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド)安息香酸(0.1 g, 0.21 mmol)、および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.068 g, 0.218 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物2j(0.037 g, 19%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 749. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.07 (m, 12H), 1.56-1.25 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 4H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

[0975] [実施例3a]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{[1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンズアミド (化合物3a)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)、およびプロパルギルアミン(0.014 mL, 0.222 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロ

キノリン-4-イル]アミノ}-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(52 mg, 96%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 376.

[0976] (工程2)

参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(6 mg, 0.019 mmol)をアセトニトリルに溶解し、ADMP(6.6 mg, 0.023 mmol)およびDMAP(2.8 mg, 0.023 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(15 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 336.

[0977] (工程3)

工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(15 mg)、および工程1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(6.7 mg, 0.018 mmol)を、エタノールおよび水の混合溶媒(0.6 mL, 1:1)に溶解させ、L-アスコルビン酸ナトリウム(1.8 mg, 0.0089 mmol)および硫酸銅五水和物(4.5 mg, 0.018 mmol)を加え、60 ℃で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/0.1%TFA水溶液=45/55～50/50)で精製することにより、化合物3a(4 mg, 2工程トータル収率9%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 711. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.12-1.21 (m, 12H), 1.23-1.37 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 4H), 4.01 (brs, 2H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.95-4.97 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14-7.37 (m, 8H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H).

[0978] [実施例3b]

tert-ブチル 2-[(S)-4-(4-{4-[(4-{(S)-6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}ベンズアミド)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート（化合物3b）

(工程1)

WO2017/030814に記載の方法に従い合成したtert-ブチル (S)-2-[4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート(5.0 g, 10.0 mmol)をエタノールと水の混合溶媒(2.0 mL, 3:1)に溶解し、アジ化ナトリウム(26 mg, 0.399 mmol)、(1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.00473 mL, 0.030 mmol)、(R)-アスコルビン酸ナトリウム(2.4 mg, 0.012 mmol)およびヨウ化銅(3.8 mg, 0.02 mmol)を加え、3時間還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=100/0～60/40)で精製することにより、tert-ブチル (S)-2-[4-(4-アジドフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート(60 mg, 65%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 464.

[0979] (工程2)

参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(90 mg, 0.193 mmol)、およびプロプ-2-イン-1-アミン(0.0183 mL, 0.289 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (S)-2-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(プロプ-2-イン-1-イルカルバモイル)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(90 mg, 93%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 504.

[0980] (工程3)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-[4-(4-アジドフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]アセテート(21 mg, 0.045 mmol)、および工程2で得られたtert-ブチル (S)-2-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(プロプ-2-イン-1-イルカルバモイル)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート(27 mg, 0.054 mmol)を、s-ブタノールおよび水の混合溶媒(1.5 mL, 3:2)に溶解し、(R)-アスコルビン酸ナトリウム(2.4 mg, 0.012 mmol)および硫酸銅(II)5水和物(5.7 mg, 0.023 mmol)を加え、50 ℃で6時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/50～40/60)で精製することにより、化合物3b(14 mg, 32%)を合成した。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 967. $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 1.24-1.27 (m, 3H), 1.48-1.53 (m, 18H), 1.61-1.63 (m, 3H), 2.36-2.48 (m, 6H), 2.63-2.78 (m, 6H), 3.49-3.60 (m, 4H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.75-4.85 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.69-7.84 (m, 4H), 8.13 (s, 1H).

[0981] [実施例3c]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{[5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}ベンズアミド (化合物3c)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(80 mg, 0.236 mmol)、およびtert-ブチル (2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)カルバマート(67.1 mg, 0.

355 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、tert-ブチル {2-[2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)ヒドラジニル]-2-オキソエチル}カルバマート(30 mg, 25%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 510.

[0982] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {2-[2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)ヒドラジニル]-2-オキソエチル}カルバマート(15 mg, 29 μmol)をアセトニトリル(0.3 mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(15 mg, 0.059 mmol)、四塩化炭素(0.011 mL, 0.118 mmol)およびトリエチルアミン(0.0082 mL, 0.059 mmol)を加え、80 ℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC (アセトニトリル/0.1%TFA水溶液=40/60～50/50)で精製することにより、tert-ブチル {[5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}カルバマート(10 mg, 収率69%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 492.

[0983] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル {[5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}カルバマート(10 mg, 0.020 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(8 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 392.

[0984] (工程4)

工程3で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(8 mg)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(10.3 mg, 0.031 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物3c(2.3 mg, 2工程トータル収率16%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 712. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.13-1.19 (m, 12H), 1.25-1.35 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 2H), 4.91 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.93-5.01 (m, 2H), 5.32-5.37 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.34 (m, 8H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[0985] [実施例3d]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{[5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}ベンズアミド (化合物3d)

(工程1)

参考例1の工程5で得られたメチル 4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(1.9 g, 5.39 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.53 g, 16.2 mmol)およびジメチルアミノピリジン(66 mg, 0.539 mmol)を加え、還流下、終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=8/2～6/4)で精製することにより、メチル 4-{(tert-ブトキシカルボニル)[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(2.09 g, 86%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 453.

[0986] (工程2)

工程1で得られたメチル 4-{(tert-ブトキシカルボニル)[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾエート(259 mg, 0.572 mmol)をメタノール(3 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4 mol/L, 3 mL)を加え、還流下、3時間撹拌した。反応混合物を塩酸(5 mol/L)で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、4-{(tert-ブトキシカルボニル)[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸の粗生成物(270 mg)を得た。

ESIMS, $(M-H)^-$, m/z: 437.

[0987] (工程3)

工程2で得られた4-{(tert-ブトキシカルボニル)[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸の粗生成物(270 mg)をDMF (3 mL)に溶解し、tert-ブチル [2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]カルバマート(175 mg, 0.924 mmol)、COMU(396 mg, 0.924 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.209 mL, 1.23 mmol)を加え、60 ℃で終夜撹拌した後、100 ℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=8/2～6/4)で精製することにより、tert-ブチル [4-(3-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル][(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]カルバマート(57 mg, 2工程トータル収率15%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 592.

[0988] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル [4-(3-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル][(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]カルバマート(57 mg, 0.

096 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-[(2S,4R)-4-({4-[3-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(37 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 392.

[0989] (工程5)

工程4で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[3-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(37 mg, 0.095 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(32 mg, 0.095 mmol)を用いて、実施例1dの工程1と同様にして、化合物3d(1.6 mg, 2工程トータル収率2%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 712. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 1.11-1.20 (m, 12H), 1.27-1.37 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 4H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.81 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14-7.34 (m, 8H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

[0990] [実施例3e]

1-[(2S,4R)-2-メチル-4-({4-[3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン (化合物3e)

(工程1)

J&W PharmLabより購入したtert-ブチル 3-ブロモ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(80 mg, 0.265 mmol)をTHF(1.5 ml)に溶解し、-10 ℃にてイソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム(1.3 m

ol/L THF溶液, 0.346 ml, 0.450 mmol)加え、-10 ℃にて1時間撹拌した。反応混合物にトリブチル塩化スズ(0.122 ml, 0.450 mmol)を加え、0 ℃にて1時間撹拌した後、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル 3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラートの粗生成物(312 mg)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 514.

[0991] (工程2)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(39.6 mg, 0.106 mmol)をトルエン(2 mL)に溶解し、工程1で得られたtert-ブチル 3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラートの粗生成物(312 mg)、および $Pd(PPh_3)_4$ (12.3 mg, 0.011 mmol)を加え、還流下、1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=99/1～97/3)および逆相HPLC(0.05%TFA/アセトニトリル=53/35～43/45)で精製することにより、tert-ブチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(28.2 mg, 52%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 516.

[0992] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(28.2 mg, 0.055 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(23.0 mg, 93%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 416.

[0993] (工程4)

工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(23.0 mg, 0.051 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(17.2 mg, 0.051 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物3e(15.7 mg, 42%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 736.6. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.17-1.28 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.54-2.69 (m, 4H), 3.85-3.89 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.70-4.79 (m, 4H), 6.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 4H), 6.88 (s, 1H), 7.12-7.37 (m, 12H).

[0994] [実施例3f]

1-[(2S,4R)-2-メチル-4-({4-[2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル]フェニル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン (化合物3f)

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(200 mg, 0.536 mmol)を1,4-ジオキサン(1 mL)に溶解し、酢酸カリウム(105 mg, 1.07 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(163 mg, 0.643 mmol)および $PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$ (43.8 mg, 0.054 mmol)を加え、還流下、2時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、珪藻土でろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=90/10～60/40)で精製することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(101 mg, 45%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 421.

[0995] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(50.0 mg, 0.119 mmol)を、1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(3.3 mL, 3:1)に溶解し、J&W PharmLabより購入したtert-ブチル 2-ブロモ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(53.9 mg, 0.178 mmol)、炭酸セシウム(78.0 mg, 0.238 mmol)および$Pd(PPh_3)_4$ (20.6 mg, 0.018 mmol)を加え、還流下、14時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、珪藻土でろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=50/50～0/100)で精製することにより、tert-ブチル 2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラートの粗生成物(87.4 mg)得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 516.

[0996] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル 2-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラートの粗生成物(87.4 mg)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(49.4 mg, 92%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 416.

[0997] (工程4)

工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(42.1 mg, 0.101 mmol)、および参考例1の工程7

で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(37.7 mg, 0.111 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物3f(11.4 mg, 15%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 736. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (m, 12H), 1.14-1.28 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 4H), 3.92 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.14-4.31 (m, 2H), 4.69-4.79 (m, 4H), 6.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60-6.65 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 7H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[0998] [実施例4a]

$N^1$,$N^5$-ビス(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)グルタルアミド (化合物4a)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)および5-メトキシ-5-オキソペンタン酸(0.047 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエートの粗生成物(0.15 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 438.

[0999] (工程2)

工程1で得られたメチル 5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエートの粗生成物(0.15 g, 0.34 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸の粗生成物(0.1 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 424.

[1000] (工程3)

工程2で得られた5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸の粗生成物(0.1 g, 0.23 mmol)、および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.073 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物4a(0.09 g, 3工程トータル収率39%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 715.54. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 12H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 6H), 2.59 (t, J = 15.25 Hz, 4H), 4.11 (s, 2H) , 4.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 4.27 Hz, 4H), 7.25-7.31 (m, 8H), 9.52 (s, 2H).

[1001] [実施例4b]

3-メチル-$N^1$,$N^5$-ビス(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ペンタンジアミド (化合物4b)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)および5-メトキシ-3-メチル-5-オキソペンタン酸(0.052 g, 0.324 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 3-メチル-5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエートの粗生成物(0.1 g, 68%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 452.

[1002] (工程2)

工程1で得られたメチル 3-メチル-5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエートの粗生成物(0.1 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例2fの工

程2と同様にして、3-メチル-5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸の粗生成物(0.09 g, 94 %)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 438.

[1003] (工程3)

工程2で得られた3-メチル-5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸の粗生成物(0.09 g, 0.20 mmol)、および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.064 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物4b(0.04 g, 27%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 729. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.94 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 0.98-1.04 (m, 12H), 1.11-1.15 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 13.73, 8.54 Hz, 2H), 2.21-2.31 (m, 4H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 4H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.72 (d, J = 6.41 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 9.16 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 4.27 Hz, 4H), 7.23-7.30 (m, 8H), 9.53 (s, 2H).

[1004] [実施例4c]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{3-[N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)スルファモイル]フェニル}ベンズアミド (化合物4c)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(200 mg, 0.536 mmol)をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、ピリジン(0.026 mL, 0.323 mmol)および3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(43.0 mg, 0.194 mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に塩酸(1 mol/L)および酢酸エチルを加え

、珪藻土でろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=80/20～40/60)で精製することにより、N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(74.4 mg, 93%)を得た。

ESIMS,$(M - H)^+$, m/z: 493.

[1005] (工程2)

工程1で得られたN-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(74.4 mg, 0.150 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、3-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ベンゼンスルホンアミド(74.2 mg, 定量的)を得た。

ESIMS,$(M - H)^+$, m/z: 463.

[1006] (工程3)

工程2で得られた3-アミノ-N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)ベンゼンスルホンアミド(20.0 mg, 0.043 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(14.6 mg, 0.043 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物4c(15.9 mg, 47%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 785. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.95-1.07 (m, 12H), 1.22-1.28 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 4H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 5.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76-6.80 (m, 3H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

[1007] [実施例4d]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)スルホンアミド]エチル}ベンズアミド（化合物4d）

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(200 mg, 0.536 mmol)を1,4-ジオキサン(4 mL)に溶解し、(4-メトキシフェニル)メタンチオール(0.112 ml, 0.804 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (49.1 mg, 0.054 mmol)、キサントホス(62.0 mg, 0.107 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.187 ml, 1.072 mmol)を加え、還流下、15時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=80/20～40/60)で精製することにより、1-[(2S,4R)-4-({4-[(4-メトキシベンジル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(244 mg, 定量的)を得た。

ESIMS,$(M - H)^+$, m/z: 445.

[1008] (工程2)

工程1で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[(4-メトキシベンジル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(127 mg, 0.284 mmol)を、アセトニトリルと水の混合溶媒(0.9 mL, 8:1)に溶解し、-15 ℃にてトリクロロイソシアヌル酸(79.0 mg, 0.341 mmol)を加え、30分間撹拌した。反応混合物を-5 ℃に昇温し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2-ジアミノエタン(0.135 ml, 0.853 mmol)を加え、30分間撹拌した。反応混合物を5 ℃に昇温しN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2-ジアミノエタン(0.090 ml, 0.569 mmol)を加え、30分間撹拌した。反応混合物に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=70/30～20/80)で精製することにより、tert-ブチル {2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)スルホンアミド]エチル}カルバマート(14.4 mg, 10%)を得た。

ESIMS,(M - H)$^+$, m/z: 515.

[1009] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル {2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)スルホンアミド]エチル}カルバマート(23.4 mg, 0.045 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(2-アミノエチル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の粗生成物(24.7 mg)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 417.

[1010] (工程4)

工程3で得られたN-(2-アミノエチル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の粗生成物(24.7 mg)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(15.2 mg, 0.045 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物4d(23.9 mg, 2工程トータル収率72%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 737.51. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.18-1.25 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (dt, J = 6.3, 5.9 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.69-4.78 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.03 (t, J = 5.9 Hz, 1H).

[1011] [実施例4e]

N-(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパンアミド（化合物4e）

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.403 mmol)、および3-メルカプトプロピオン酸メチル(0.13 mL, 1.21 mmol)を用いて、実施例4dの工程1と同様にして、メチル 3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパノエート(0.12 g, 72%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 413.

[1012] (工程2)

工程1で得られたメチル 3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパノエート(0.09 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパン酸の粗生成物(0.075 g, 86%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 399.

[1013] (工程3)

工程2で得られた3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパン酸の粗生成物(0.075 g, 0.19 mmol)、および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.058 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物4e(0.04 g, 30%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 690.69. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 12H),

1.14-1.19 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.72 (brs, 2H), 5.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56-6.65 (m, 4H), 7.13-7.30 (m, 12H), 9.54 (s, 1H).

[1014] [実施例4f]

4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}-N-{2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]エチル}ベンズアミド（化合物4f）

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.403 mmol)、およびtert-ブチル (2-メルカプトエチル)カルバマート(0.214 g, 1.21 mmol)を用いて、実施例4dの工程1と同様にして、tert-ブチル {2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]エチル}カルバマート(0.080 g, 42%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 470.

[1015] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル {2-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]エチル}カルバマート(0.08 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-アミノエチル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン塩酸塩(0.06 g, 87%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 370.

[1016] (工程3)

工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-アミノエチル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン塩酸塩(0.06 g, 0.15 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-

1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.05 g, 0.15 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物4f(0.025 g, 25%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 690. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.02-1.05 (m, 12H), 1.14-1.24 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 4H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.15 (brs, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.73-4.74 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.17 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

[1017] [実施例5a]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物5a)

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(200 mg, 0.646 mmol)、およびトリメチルシリルイソシアナート(0.128 mL, 0.970 mmol)をTHF(4 mL)に溶解し、還流下3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/0～9/1)で精製することにより、1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア(185 mg, 81%)を得た。

ESI-MS, (M+H)$^+$, m/z: 353.

[1018] (工程2)

工程1で得られた1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア(180 mg, 0.511 mmol)、お

よび3-ブロモピルビン酸エチル (0.077 mL, 0.613 mmol)をエタノール(5 mL)に溶解し、還流下4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=6/4～2/8)で精製することにより、エチル 2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキシラート(150 mg, 65%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 449.

[1019] (工程3)

工程2で得られたエチル 2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキシラート(40 mg, 0.089 mmol) 、および水酸化トリメチルスズ(18 mg, 0.098 mmol)を1,2-ジクロロエタン(1 mL)に溶解し、80 ℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、珪素土ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)オキサゾール-4-カルボン酸の粗生成物(40 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 421.

[1020] (工程4)

工程3で得られた2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)オキサゾール-4-カルボン酸の粗生成物(30 mg)および参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(27 mg, 0.086 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして化合物5aの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40～50/50)で精製することにより、化合物5a (8 mg, 2工程トータル収率16%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 712. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.10-1.18 (m, 12H), 1.22-1.31 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 4H), 3.79-3.86 (m, 2H),

4.12-4.22 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

[1021] [実施例5b]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物5b)

(工程1)

実施例3fの工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.120 g、0.265 mmol)に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.090 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 430.

[1022] (工程2)

実施例3fの工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.09 g)をメタノール(2 mL9に溶解し、参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (0.091 g, 0.22 mmol)、および酢酸(0.08 mL, 1.30 mmol)を加えて、室温で40分間撹拌した。反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.041 g, 0.65 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮す

ることにより、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(0.120 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 822.

[1023] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(0.140 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物5b (0.020 g, 3工程収率10%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 722: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.96-1.08 (m, 12H), 1.11-1.28 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.81 (t, J = 5.36 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 16.93 Hz, 4H), 3.93 (t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.68-4.80 (m, 2H), 5.99-6.05 (m, 2H), 6.62 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.08 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.15-7.22 (m, 5H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[1024] [実施例5c]

1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-((((5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3,7(8H)-ジイル)ビス(メチレン))ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-4,1(2H)-ジイル))ビス(プロパン-1-オン) (化合物5c)

(工程1)

市販のtert-ブチル 3-ブロモ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.644 g, 2.13 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム(1.3 mol/L THF溶液, 2.46 mL, 3.20

mmol)を0 ℃で加え、0 ℃で30分間撹拌した。反応混合物に参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.3 g, 0.71 mmol)を0 ℃で加え、0 ℃で30分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/4)で精製することにより、tert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.150 g, 32%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 646.

[1025] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.100 g, 0.15 mmol)をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、トリエチルシランを加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.085 g)を得た。

ESIMS,$(M - TFA + H)^+$, m/z: 430.

[1026] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.120 g)に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、有機層を酢酸エチルで抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.090 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 430.

[1027] (工程4)

工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.090 g)および参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (0.088 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例5bの工程2と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.120 g, 3工程トータル収率68%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 836.

[1028] (工程5)

工程4で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.120 g, 0.14 mmolを用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物5c (0.027 g, 26%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 736; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.97-1.05 (m, 12H), 1.12-1.22 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.71-4.73 (m, 2H), 5.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J

= 7.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 12.99, 8.46 Hz, 4H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.19 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 4H).

[1029] [実施例5d]

2,2'-アザネジイルビス(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド) (化合物5d)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.112 g, 0.36 mmol)、およびN-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)グリシン(0.150 g, 0.36 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)グリシナート(250 mg, 97%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 703.48.

[1030] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)グリシナート(240 mg, 0.34 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(1.5 mL)を加え、2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)グリシンの粗生成物(0.200 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 647.02.

[1031] (工程3)

工程2で得られたN-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N-(2-(

(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)グリシンの粗生成物(0.200 g)および参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.095 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、(9H-フルオレン-9-イル)メチル ビス(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.200 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 938.60.

[1032] (工程4)

工程3で得られた(9H-フルオレン-9-イル)メチル ビス(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.250 g)を用いて、実施例2aの工程2と同様にして、化合物5d (0.037 g, 3工程トータル収率19%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 716.21. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 12H), 1.13-1.17 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 4.10-4.14 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 7.23-7.35 (m, 8H), 9.63 (s, 2H).

[1033] [実施例5e]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物5e)

(工程1)

実施例1nの工程1で得られたtert-ブチル [1-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンゾイル)アゼチ

ジン-3-イル]カルバマート(0.160 g, 0.32 mmol) をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(0.115 g, 90%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 393.66.

[1034] (工程2)

工程1で得られた1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(0.115 g, 0.29 mmol)および参考例8 で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.123 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例5bの工程2と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.180 g, 76%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 799.79.

[1035] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.180 g, 0.22 mmol)を用いて、工程1と同様にして、化合物5e (0.063 g, 41%)を得た。

ESI-MS m/z: 699.5 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 12H), 1.09-1.25 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 4H), 3.48-3.57 (m, 3H), 3.65-4.33 (m, 6H), 4.61-4.82 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.67 Hz, 1H),

6.57-6.65 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[1036] [実施例5f]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物5f）

参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(30 mg, 0.071 mmol)をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、実施例6qの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(28.7 mg, 0.071 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(75 mg, 0.355 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=50/50～40/60)で精製することにより、化合物5f (46.3 mg, 92%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 710: $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.06-1.41 (m, 16H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.50-2.71 (m, 4H), 3.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09-4.31 (m, 4H), 4.85-5.08 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06-7.36 (m, 12H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

[1037] [実施例5g]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物5g）

(工程1)

参考例8の工程2で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(300 mg, 0.684 mmol)、およびtert-ブチル (2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)カルバマート(259 mg, 1.37 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(468 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 610.

(工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)ヒドラジン-1-カルボニル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(450 mg)を用いて、実施例3cの工程2と同様にして、tert-ブチル (4-(5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(374 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 592.

(工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (4-(5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(370 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄し

た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～80/20)で精製することにより、1-((2S,4R)-4-((4-(5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(250 mg、3工程トータル収率97%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 392.

(工程4)

参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(30 mg, 0.071 mmol)、および工程3で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(27.8 mg, 0.071 mmol)を用いて、実施例5fと同様にして、化合物5g (42.9 mg, 2工程トータル87%)を得た。

ESIMS,$(M - H)^-$, m/z: 696: $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.06-1.41 (m, 16H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.21-4.40 (m, 2H), 4.81-5.08 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.38 (m, 10H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[1038] [実施例5h]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物5h)

(工程1)

参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.150 g, 0.35 mmol)、およびプロプ-2-イン-1-アミン(0.023 g, 0.42 mmol)を用いて、実施例5bの工程2 と同様にしてtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロ

ピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.140 g, 85%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 462.39.

[1039] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.140 g, 0.30 mmol)および実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(0.102 g)を用いて、実施例5jの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.130 g, 53%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 797.67.

[1040] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.130 g, 0.16 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物5h (0.040 g, 35%)を得た。

ESI-MS m/z: 697.69 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.07 (m, 12H), 1.13-1.26 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.65-4.84 (m, 2H), 6.05 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.13-7.20 (m, 6H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).

[1041] [実施例5i]

2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)アミノ)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩（化合物5i）

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.48 mmol)、および(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(0.084 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.170 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 467.28.

[1042] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.170 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩の粗生成物(0.130 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 367.25.

[1043] (工程3)

工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩の粗生成物(0.130 g)および参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.136 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例5bの工程2と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒド

ロキノリン-4-イル)(4-(((2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(0.120 g)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 773.70.

[1044] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-(((2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(0.120 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物5i (0.030 g, 3工程トータル収率28%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 673.61. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 12H), 1.12-1.20 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 4H), 3.67-3.78 (m, 2H), 4.03-4.21 (m, 4H), 4.73-4.75 (m, 2H), 5.99-6.05 (m, 1H), 6.29-6.32 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 4H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 8H), 9.15 (brs, 2H), 10.18 (s, 1H).

[1045] [実施例5j]

1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾールe-4-カルボキサミド (化合物5j)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.48 mmol)およびプロピオール酸(0.036 g, 0.51 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロピオールアミド(0.140 g, 80%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 362.25.

[1046] (工程2)

参考例8の工程3で得られたtert-ブチル (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.150 g, 0.35 mmol)をトルエン(3 mL)に溶解し、DPPA(0.11 mL, 0.53 mmol)およびDBU(0.1 mL, 0.70 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水(3 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル (4-(アジドメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(0.180 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 450.29.

[1047] (工程3)

工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロピオールアミド(0.085 g, 0.23 mmol)および工程2で得られたtert-ブチル (4-(アジドメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマートの粗生成物(0.180 g)を、t-ブタノール(2 mL)に溶解し、L-アスコルビン酸ナトリウム(9 mg, 0.05 mmol)、硫酸銅五水和物(6 mg, 0.023 mmol)および水(1 mL)を加え、室温で16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=45/55)で精製することにより、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.100 g, 52%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 811.58.

[1048] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-

テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.1 g, 0.12 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物5j(0.020 g, 23%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 711.50. 1H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.98-1.12 (m, 12H), 1.15-1.17 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 4H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.71-4.74 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.96 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.60-6.65 (m, 4H), 7.10-7.18 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

[1049] [実施例5k]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド (化合物5k)

(工程1)

参考例2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 0.804 mmol)、およびtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(373 mg, 1.21 mmol)を、1,4-ジオキサン(2.5 mL)および水(1.0 mL)の混合溶媒に溶解し、Pd(dppf)$Cl_2$ ジクロロメタン錯体(65.6 mg, 0.080 mmol)およびリン酸カリウム(512 mg, 2.41 mmol)を加え、100 ℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、珪素土ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=8/2～5/5)で精製することにより、tert-ブチル 4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(348 mg, 91%) を得た。

ESI-MS, (M+H)+, m/z: 476.

[1050] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(348 mg, 0.732 mmol)を用いて、実施例1k工程2と同様にして1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(275 mg)を得た。

ESI-MS, (M+H)+, m/z: 376.

[1051] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(275 mg)をDMF(5 mL)に溶解し、ブロモ酢酸tert-ブチル(0.161 mL, 1.10 mmol)および炭酸セシウム(716 mg, 2.2 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテートの粗生成物(421 mg)を得た。

ESI-MS, (M+H)+, m/z: 490.

[1052] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテートの粗生成物(421 mg)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(100 mg)を得た。

ESI-MS, (M+H)+, m/z: 434.

[1053] (工程5)

工程4で得られた2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)酢酸 トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(40 mg)および参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(35 mg, 0.112 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物5kの粗生成物を得た。得られた粗生成物を、逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=45/55～35/65)で精製することにより、化合物5k (4 mg, 4工程トータル収率6%)を得た。

ESI-MS, (M+H)+, m/z: 725. 1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.19 (m, 12H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.51-2.71 (m, 6H), 2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13-4.24 (m, 2H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.59-6.64 (m, 4H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 6H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 9.03 (s, 1H).

[1054] [実施例5l]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルホニル)プロパンアミド (化合物5l)

(工程1)

実施例4eの工程2で得られた3-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)チオ]プロパン酸(0.370 g, 0.93 mmol)および参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.287 g, 0.93 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)

アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)プロパンアミド(0.4 g, 62 %)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 690.

[1055] (工程2)

工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)プロパンアミド(0.2 g, 0.29 mmol)をジクロロメタン(4 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(60%w/w (含水), 0.167 g, 0.58 mmol)を0 ℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈して、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=40/60～10/90)で精製することにより、化合物5l (0.027 g, 13%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 722: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.97-1.05 (m, 12H), 1.13-1.21 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 6H), 3.40 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.71-4.74 (m, 2H), 5.86 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14-7.33 (m, 9H), 7.56 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 9.69 (s, 1H).

[1056] [実施例5m]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルフィニル)プロパンアミド (化合物5m)

実施例5lの工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メ

チル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)プロパンアミド(0.150 g, 0.22 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(60%w/w (含水), 0.037 g, 0.13 mmol)を0 ℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈して、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 55/45～19/81)で精製することにより、化合物5m (0.042 g, 27%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 706: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.05 (m, 12H), 1.10-1.25 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 5H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 4.07-5.13 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 2H), 9.64 (s, 1H).

[1057] [実施例5n]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェノキシ)エチル)ベンズアミド (化合物5n)

(工程1)

参考例2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(500 mg, 1.34 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(395 mg, 1.61 mmol)および酢酸カリウム(276 mg, 2.82 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で5分間撹拌した。混合物に$PdCl_2$(dppf) ジクロロメタン錯体(49 mg, 0.067 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、100 ℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100/0～70/30)で精製することにより

、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(380 mg, 67%)を得た。

ESI-MS m/z: 421 $(M + H)^+$

[1058] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(380 mg, 0.900 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、氷冷下、30%過酸化水素水溶液(0.51 mL, 4.52 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=100/0～70/30)で精製することにより、1-((2S,4R)-4-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(190 mg, 68%)を得た。

ESI-MS m/z: 311 $(M + H)^+$

[1059] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 0.97 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(400 mg, 2.90 mmol)およびtert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバマート(431 mg, 1.93 mmol)を加え、80℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%ギ酸=50/50)で精製することにより、tert-ブチル (2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェノキシ)エチル)カルバマートの粗製生物(300 mg)を得た。得られた粗生成物(0.03 g, 0.07 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(2-アミノエトキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(200 mg, 77%)を得た。

ESI-MS m/z: 354 (M + H)$^+$

[1060] (工程4)

工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(2-アミノエトキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(20 mg, 0.05 mmol)および参考例1で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(14 mg, 0.04 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物5n (13 mg, 37%)を得た。

ESI-MS m/z: 674 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.11-1.13 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 4H), 3.52 (q, J = 5.90 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 2H), 5.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.85 Hz, 3H), 6.65 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 8.22 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

[1061] [実施例5o]

2,2'-オキシビス(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド) (化合物5o)

(工程1)

参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(270 mg, 0.63 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセテートの粗生成物(0.15 g)を得た。得られた粗生成物を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)酢酸の粗生成物(0.13 g)を得た。

ESI-MS m/z: 426 (M + H)$^+$

[1062] (工程2)

工程1で得られた2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)酢酸の粗生成物(0.13 g)および参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(270 mg, 0.63 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物5o(6mg, 2工程トータル収率13%)を得た。

ESI-MS m/z: 717 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01-1.04 (m, 12H), 1.14-1.17 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 4H), 4.20-4.31 (m, 6H), 4.72-4.74 (m, 2H), 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.15-7.18 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.85 Hz, 4H), 9.76 (s, 2H).

[1063] [実施例5p]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ベンズアミド (化合物5p)

(工程1)

実施例5nの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(190 mg, 68%)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.334 g, 2.41 mmol)およびtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバマート(0.288 g, 1.21 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%ギ酸=60/40)で精製することにより、tert-ブチル (3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバマート(0.05 g, 13%)を得た。

ESI-MS m/z: 468 $(M + H)^+$

[1064] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバマート(0.05 g, 0.11 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(3-アミノプロポキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.04 g, 93%)を得た。

ESI-MS m/z: 368 $(M + H)^+$

[1065] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(3-アミノプロポキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.04 g, 0.1 mmol)および参考例1で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(30 mg, 0.09 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物5p (0.024 g, 35%)を得た。

ESI-MS m/z: 688 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.08 (m, 12H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.89 (quin, J = 6.47 Hz, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 2H), 5.60 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

[1066] [実施例5q]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((7-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物5q)

(工程1)

実施例6aの工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル

)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.20 g, 0.31 mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0 mL)に溶解し、トリエチルシラン(0.1 mL, 0.62 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.2 g, 98%)を得た。

ESI-MS m/z: 430 $(M + H)^+$

[1067] (工程2)

参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.1 g, 0.29 mmol)および工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.19 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例1bの工程3 と同様にして、化合物5q (0.1 g, 45%)を得た。

ESI-MS m/z: 750 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.06 (m, 12H), 1.11-1.26 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.73-3.87 (m, 6H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.65-4.73 (m, 4H), 5.92 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.55-6.60 (m, 4H), 6.68 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 6H).

[1068] [実施例5r]

N,4-ビス(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタンアミド (化合物5r)

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(55.3 mg, 0.148 mmol)をTHF(1.0 mL)に溶解し、SPhos(24.33 mg, 0.059 mmol)、酢酸パラジウム(6.65

mg, 0.030 mmol)および4-エトキシ-4-オキソブチル亜鉛ブロミド(0.5 mol/L THF溶液、0.44 ml, 0.22 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、珪藻土でろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=90/10～70/30)で精製することにより、エチル 4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート(57.5 mg, 95%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 409.

[1069] (工程2)

工程1で得られたエチル 4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブタノエート(53.8 mg, 0.132 mmol)をエタノール(0.88 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4 mol/L, 0.17 mL, 0.66 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に塩酸(1 mol/L)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)酪酸(42.0 mg, 84%)を得た。

ESIMS,(M - H)$^-$, m/z: 379.

[1070] (工程3)

工程2で得られた4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)酪酸(21.0 mg, 0.055 mmol)、および参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(13.76 g, 68.81 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物5r (30.1 mg, 81%)を得た。

ESIMS, (M+H)$^+$, m/z: 672. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 12H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 4H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.68-4.77 (m, 2H), 5.8

4 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 6H), 9.47 (s, 1H).

[1071] [実施例6a]

1-((2S,4R)-4-((4-(3-(ヒドロキシ(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物6a)

(工程1)

市販のtert-ブチル 3-ブロモ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.4 g, 1.32 mmol)を THF(4 mL)に溶解し、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム(1.3 mol/L THF溶液, 1.52 mL, 1.99 mmol)を加え、30分間室温で撹拌した。反応混合物に、参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.558 g, 1.32 mmol)のTHF溶液(1 mL)を氷冷下滴下し、 室温でさらに2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%ギ酸=40/60)で精製することにより、tert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.4 g, 46%)を得た。

ESI-MS m/z: 646 $(M + H)^+$

[1072] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(150 mg, 0.23 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(ヒドロキシ(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a

]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.110 g, 98%)を得た。

ESI-MS m/z: 446 $(M + H)^+$

[1073] (工程3)

参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.070 g, 0.21 mmol)および工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(ヒドロキシ(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.107 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例1bの工程3 と同様にして、化合物6a (0.045 g, 28%)を得た。

ESI-MS m/z: 766 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.13-1.26 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.86-3.94 (m, 4H), 4.15-4.28 (m, 2H), 4.61-4.75 (m, 4H), 5.59 (brs, 2H), 6.02 (d, J = 6.58 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.29 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.09-7.23 (m, 6H), 7.26-7.32 (m, 6H).

[1074] [実施例6b]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)プロパンアミド (化合物6b)

(工程1)

参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 0.32 mmol)、および3-(クロロスルフォニル)プロパノエート(0.046 mmol, 0.35 mmol)を用いて、実施例6g工程1と同様にして、メチル 3-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)プロパノエート(0.12 g, 81%)を得た。

ESI-MS m/z: 460 $(M + H)^+$

[1075] (工程2)

参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.067 g, 0.21 mmol)をトルエン(2 mL)に溶解し、氷冷下、トリメチルアルミニウム(2 mol/Lトルエン溶液、0.326 mL, 0.65 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に工程1で得られたメチル 3-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)プロパノエート(100 mg, 0.21 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=65/35～10/90)で精製することにより、化合物6b(0.048 g, 30%)を得た。

ESI-MS m/z: 737 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.04 (m, 12H), 1.10-1.20 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 2H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 16.4, 8.8 Hz, 4H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 6H), 9.15 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

[1076] [実施例6c]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)ベンズアミド (化合物6c)

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(50 mg, 0.148 mmol)、および3-ブチン-1-アミン(0.018 μL, 0.222 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、N-(ブチ-3-イン-1-イル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニ

ル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(38 mg, 66%)を得た。

ESIMS, (M+H)+, m/z: 390.

[1077] (工程2)

実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(30 mg)、および実施例6cの工程1で得られたN-(ブチ-3-イン-1-イル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド (20 mg, 0.051 mmol) を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物6cの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%TFA水溶液/アセトニトリル=55/45～50/50)で精製することにより、化合物6c (11 mg, 2工程トータル収率29%)を得た。

ESIMS, (M+H)+, m/z: 725. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.13-1.20 (m, 12H), 1.24-1.35 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 4H), 3.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10-4.27 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15-7.22 (m, 5H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1078] [実施例6d]

1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (化合物6d)

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(70 mg, 0.23 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フ

ェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート(55 mg, 49 %)を得た。

ESI-MS m/z: 493 $(M + H)^+$

[1079] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート(0.08 g, 0.162 mmol)を酢酸エチル(0.8 mL)に溶解し、4 mol/L塩酸(0.61 mL, 2.4 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド 塩酸塩(43 mg, 67%)を得た。

ESI-MS m/z: 393 $(M + H)^+$

[1080] (工程3)

参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(51 mg, 0.12 mmol)をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、工程2で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド 塩酸塩(43 mg, 0.11 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(38 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。さらに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(38 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～19/1)で精製することにより、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(29 mg, 30%)を得た。

ESI-MS m/z: 799 (M + H)$^+$

[1081] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバマート(29 mg, 0.0036 mmol)を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、4 mol/L塩酸(0.18 mL, 0.73 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を、逆相HPLC(0.05 mmol/L重炭酸アンモニウム/アセトニトリル=50/50～40/60)で精製することにより、化合物6d (9 mg, 36%)を得た。

ESI-MS m/z: 697 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 1.07-1.19 (m, 12H), 1.19-1.41 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.50-2.72 (m, 4H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.74-3.87 (m, 2H), 4.07-4.21 (m, 2H), 4.79-5.03 (m, 2H), 6.55-6.62 (m, 4H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

[1082] [実施例6e]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルホンアミド)プロパンアミド (化合物6e)

(工程1)

実施例4dの工程1で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[(4-メトキシベンジル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン(116 mg, 0.260 mmol)、エチル 3-アミノプロパノエート 塩酸塩(120 mg, 0.779 mmol)およびトリエチルアミン(0.109 ml, 0.779 mmol)を用いて、実施例4dの工程2と同様にして、エチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオ

ニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルホンアミド)プロパノエート(9.3 mg, 7.6%)を得た。

ESIMS, $(M-H)^-$, m/z: 472.

[1083] (工程2)

参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(13.76 g, 68.81 mmol)、および工程1で得られたエチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルホンアミド)プロパノエート(10.0 mg, 0.055 mmol)を用いて、実施例6bの工程2と同様にして、化合物6e (8.8 mg, 57%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 737. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.12-1.17 (m, 12H), 1.30-1.34 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.53-2.69 (m, 6H), 3.24 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.88-5.00 (m, 2H), 5.33-5.39 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.12-7.21 (m, 5H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

[1084] [実施例6f]

1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-(((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3,7-diカルボニル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-4,1(2H)-ジイル))ビス(プロパン-1-オン) (化合物6f)

(工程1)

実施例6aの工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.20 g, 0.31 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、氷冷下、デス-マーチン ペルヨージナン(0.197 g, 0.46 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、得られたろ液に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を、逆相HPLC(0.1%蟻酸水溶液/アセトニトリル=45/55)で精製することにより、tert-ブチル 3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(9 mg, 36%)を得た。

ESI-MS m/z: 644 $(M + H)^+$

[1085] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(120 mg, 0.19 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (0.09 g, 94%)を得た。

ESI-MS m/z: 444 $(M + H)^+$

[1086] (工程3)

参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.070 g, 0.21 mmol)、および工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (0.091 g, 0.18 mmol)を用いて、実施例1bの工程3 と同様にして、化合物6f (0.035 g, 26%)を得た。

ESI-MS m/z: 764 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.05-1.07 (m, 12H), 1.21-1.26 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.36-4.37 (m, 3H), 4.75-4.81 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.32 Hz, 2H)

, 7.26-7.35 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H).

[1087] [実施例6g]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)エチル)ベンズアミド（化合物6g）

(工程1)

参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 0.32 mmol)をピリジン(2 mL)に溶解し、氷冷下、ベンジル (2-(クロロスルホニル)エチル)カルバマート(0.108 g, 0.38 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にn-ペンタンを加え、生じた固体をろ過することにより、ベンジル (2-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)エチル)カルバマート(0.14 g, 79%)を得た。

[1088] (工程2)

工程1で得られたベンジル (2-(N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)スルファモイル)エチル)カルバマート(0.16 g, 0.29 mmol)をメタノール(2 mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム/炭素(0.04 g)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、
2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド (0.11 g, 92%)を得た。

[1089] (工程3)

参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.070 g, 0.21 mmol)、および工程

2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド(0.11 g, 92%)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物6g (0.066 g, 37%)を得た。

ESI-MS m/z: 737 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.05 (m, 12H), 1.14-1.21 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 4H), 3.13-3.16 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.23- 4.30 (m, 1H), 4.71-4.74 (m, 2H), 6.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60-6.65 (m, 5H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.19 (t, J = 5.75 Hz, 1H), 9.14 (brs, 1H).

[1090] [実施例6h]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((4-((2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド (化合物6h)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(150 mg, 0.48 mmol)、および4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチ-2-イン酸(145 mg, 0.72 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(110 mg, 46%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 491.

[1091] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソ

ブチ-2-イン-1-イル)カルバマート (90 mg, 0.18 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして4-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミドトリフルオロ酢酸塩(80 mg, 90%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 391.

[1092] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩(80 mg, 0.16 mmol) および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.53 mg, 0.16 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.034 g, 30%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 711.38.

[1093] (工程4)

工程3で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(14 mg, 0.020 mmol)をSFC(CHIRALPAK IB, $CO_2$/メタノール = 75/25～70/30, 30 mL/min, rt = 12.72 min)で精製することにより、4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(4.3 mg, 31%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 711. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.11-1.19 (m, 12H), 1.21-1.35 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.51-2.73 (m, 4H), 3.85 (d, J = 7.2 H

z, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

[1094] [実施例6i]

N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(1-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド (化合物6i)

(工程1)

市販の3-ブチン酸(0.272 g, 3.23 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、オキサリルクロリド(1.04 mL, 12.13 mmol)加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に参考例7の工程2で得られた 1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.5 g, 1.61 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.847 mL, 4.85 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-3-インアミド(0.12 g, 21%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 376.

[1095] (工程2)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.25 g, 0.80 mmol)を用いて、実施例3aの工程2と同様にして、1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.07 g, 32%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 336.

[1096] (工程3)

工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.09, 0.26 mmol)および工程1で得られたN-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-3-インアミド(0.110 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物6i(0.014 g, 7%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 711: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.07 (m, 12H), 1.11-1.20 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 2H), 5.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 6H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.83 (brs, 1H).

[1097] [実施例6j]

N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)アセトアミド (化合物6j)

(工程1)

市販のエチル グリシナート 塩酸塩(0.112 g, 0.80 mmol)およびトリホスゲン(0.096 g, 0.32 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、-10 ℃で、トリエチルアミン(0.5 mL, 3.23 mmol)のジクロロメタン溶液(1 mL)を加え、0 ℃で1時間撹拌した。反応混合物に、0 ℃で、参考例7の工程2で得られた 1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.25 g, 0.80 mmol)のジクロロメタン溶液(15 mL)を滴下し、室温で6時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、生成した固体をろ過により除き、ろ液をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、エチル((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシナートの粗生成物(0.26 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 439

[1098] (工程2)

工程1で得られたエチル((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシナートの粗生成物(0.14 g)および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例6nの工程2と同様にして化合物6j (0.045 g, 2工程トータル収率14%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 702: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.04 (m, 12H), 1.09-1.19 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 4H), 3.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.65-4.80 (m, 2H), 5.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 4H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 4H), 7.23-7.30 (m, 6H), 8.31 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

[1099] [実施例6k]

$N^1$,$N^5$-ビス(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド (化合物6k)

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.350 g, 1.13 mmol)および5-メトキシ-5-オキソペンタン酸(0.181 g, 1.24 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 5-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエート(0.450 g, 91%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 438.

[1100] (工程2)

工程1で得られたメチル 5-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタノエート(0.450 g, 1.03 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、5-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸(0.350 g, 80%)を得た。

ESIMS,(M - H)$^-$, m/z: 422.

[1101] (工程3)

工程2で得られた5-[(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸(0.350 g, 0.82 mmol)および参考例7の工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.255 g, 0.82 mmol)用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物6k (0.290 g, 49%)得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 715: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 12H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 6H), 2.53-2.61 (m, 4H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.72-4.73 (m, 2H), 5.83 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.99 Hz, 4H), 7.15-7.16 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 8H), 9.50 (s, 2H).

[1102] [実施例6l]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)ベンズアミド(化合物6l)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.2 g, 0.64 mm

ol)および市販のtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(0.135 g, 0.84 mmol)をTHF(6 mL)に溶解し、DMAP(0.418 g, 3.43 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.34 mL, 1.94 mmol)およびトリホスゲンを0 ℃で加え、室温で30分間撹拌し、70 ℃で4時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル (2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)カルバマートの粗生成物(0.3 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 496

[1103] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-(3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)カルバマートの粗生成物(0.3 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-(2-アミノエチル)-3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア 塩酸塩の粗生成物 (0.2 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 396

[1104] (工程3)

工程2で得られた1-(2-アミノエチル)-3-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア 塩酸塩の粗生成物(0.159 g)と参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.125 g, 0.36 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物6l(0.04 g, 3工程トータル収率1.9%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 716; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.98-1.06 (m, 12H), 1.08-1.20 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.18-3.23 (m, 4H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 2H), 5.67 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 3H),

6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.10 (m, 3H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.64 (d, J =8.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H).

[1105] [実施例6m]

4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (化合物6m)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.3 g, 0.97 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.4 mL, 2.91 mmol)および市販のtert-ブチル 4-(クロロカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(0.24 g, 0.97 mmol)を0 ℃で加えて室温で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、tert-ブチル 4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.15 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 522.

[1106] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシラートの粗生成物(0.3 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド 塩酸塩の粗生成物(0.2 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 422.

[1107] (工程3)

工程2で得られたN-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩の粗生成物(0.2 g)および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.2 g, 0.43 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物6m (0.06 g, 3工程トータル収率44.1%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 742: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.06 (m, 12H), 1.09-1.20 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 8H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.72-4.75 (m, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 18.0, 7.2 Hz, 3H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.32 (m, 12H), 8.1 9 (s, 1H).

[1108] [実施例6n]

N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド (化合物6n)

(工程1)

参考例2で得られたエチル 1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.212 g, 0.57 mmol)を、THF(20 mL)に溶解し、市販のエチル 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(0.2 g, 0.71 mmol)、炭酸カリウム(0.363 g, 1.71 mmol)および Pd(dppf)$Cl_2$ (0.038 g, 0.05 mmol)を加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=0/100～6/94)で精製することにより、エチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(0.130 g, 37%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 447.

[1109] (工程2)

工程1で得られたエチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(0.076 g, 0.25 mmol)および参考例7の工程2で得られた1-{(2S*,4R*)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン (0.110 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例6bの工程2と同様にして、化合物6n (0.050 g, 24%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 710; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.05 (m, 12H), 1.11-1.24 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 4H), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 18.85, 8.77 Hz, 4H), 7.15-7.18 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 8H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

[1110] [実施例6o]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物6o)

(工程1)

参考例2で得られたエチル 1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.40 mmol)を、1,4-ジオキサン(4 mL)に溶解し、市販の(1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.142 g, 0.48 mmol)、炭酸セシウム(0.392 g, 1.21 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.046 g, 0.04 mmol)および水(1 mL)を加え、120 ℃で1時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=3/7)で精製することにより、tert-ブチル 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル

-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.065 g, 30%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 544.

[1111] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.065 g, 0.120 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.050 g, 87%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 444.

[1112] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.080 g, 0.17 mmol)および参考例1の工程7で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.057 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.035 g, 27%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 764: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.99-1.06 (m, 12H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 4H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 2H), 6.00 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 11.62, 8.77 Hz, 4H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 8H), 7.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

[1113] [実施例6p]

1,1'-((2S,2'S,4R,4'R)-(((1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボニル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-4,1(2H)-ジイル))ビス(プロパン-1-オン)(化合物6p)

参考例1の工程7で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.1 g, 0.29 mmol)、および1,4-ジアゼピン(0.015 g, 0.15 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物6p(0.035 g, 11%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 741; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.98-1.05 (m, 12H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 4H), 3.53-3.62 (m, 8H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.13-7.19 (m, 8H), 7.24-7.31 (m, 4H).

[1114] [実施例6q]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ベンズアミド(化合物6q)

(工程1)

参考例2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(600 mg, 1.6 mmol)、およびtert-ブチル(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマート(650 mg, 1.93 mmol)を用いて、実施例5kの工程1と同様にして、tert-ブチル(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマートの粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル = 6/4～2/8)で精製することにより、tert-ブチル(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチ

ル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマート(640 mg, 79%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 504.

[1115] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマート(640 mg, 1.27 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/0～8/2)で精製することにより、1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(440 mg, 86%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 404.

[1116] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 0.248 mmol)および参考例8の工程2で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(109 mg, 0.248 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)カルバマートの粗生成物(200 mg)を得た。

ESIMS, (M+H)+, m/z: 824.

[1117] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバモイル)フェニル)カルバマート の粗生成物(200 mg)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、化合物6qの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%TFA水溶液/アセトニトリル=5/5～3/7)で精製することにより、化合物6q (18 mg, 2工程トータル収率10%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 724. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.18 (m, 12H), 1.21-1.34 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.90 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H).

[1118] [実施例7a]

3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド (化合物7a)

(工程1)

tert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート(0.218 g, 1.05 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、0 ℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.70 mL, 4.04 mmol)およびDMAP(0.049 g, 4.04 mmol)を加え、0 ℃で5分間撹拌した。反応混合物にトリホスゲン(0.12 g, 0.40 mmol)を加え、0 ℃で30分間撹拌し、参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.25 g, 0.81 mmol)を加え、65 ℃で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エ

チル=1/1)で精製することにより、tert-ブチル (1-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-3-イル)カルバマート(0.150 g, 36%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 508.34.

[1119] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (1-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-3-イル)カルバマート(0.1 g, 0.20 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、3-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩(0.085 g, 83%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 408.36

[1120] (工程3)

工程2で得られた3-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩(0.099 g, 0.19 mmol)および参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.06 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7a (0.035 g, 27%)を得た。

ESI-MS m/z: 734.40 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.81-0.83 (m, 1H), 0.94-1.06 (m, 13H), 1.08-1.18 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 3H), 1.91-2.17 (m, 4H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 5H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 8.39, 5.34 Hz, 2H), 4.06-4.12 (m, 3H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.59-4.77 (m, 2H), 5.74 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 7.13-7.17 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.48-7.50 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.71 Hz, 1H).

[1121] [実施例7b]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(((1R,4r)-4-(2-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピ

オニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物7b）

実施例3fの工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(0.100 g, 0.22 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.076 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7b（0.037 g, 22%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 742: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.83 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 0.92-1.08 (m, 12H), 1.14-1.32 (m, 3H), 1.34-1.52 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 6H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.81-4.08 (m, 4H), 4.09-4.22 (m, 1H), 4.56-4.85 (m, 4H), 6.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 8H), 7.42-7.54 (m, 3H).

[1122] [実施例7c]

$N^1$-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-$N^3$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-1,3-ジカルボキサミド（化合物7c）

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.106 g, 0.28 mmol)をDMF(3 mL)に溶解し、DMAP(0.084 g, 0.69 mmol)、トリエチルアミン(0.15 mL, 1.10 mmol)およびCDI(0.044 g, 0.28 mmol)を加え、85 ℃で1 時間撹拌した。反応混合物に実施例10eの工程1で得られたN-(4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生

成物(0.140 g)のDMF溶液(1 mL)を加え、85 ℃で16 時間撹拌した。反応混合物を氷水に希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40～10/90)で精製することにより、化合物7c (0.070 g, 35%)を得た。

ESI-MS m/z: 734.51 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.81-0.83 (m, 1H), 0.93-1.22 (m, 18H), 1.70-1.77 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.06-2.29 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.83-3.90 (m, 4H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 5.91 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 9H), 7.48-7.50 (m, 1H), 9.63 (s, 1H).

[1123] [実施例7d]

O-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル) (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバモチオエート (化合物7d)

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(2.01 g, 9.21 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-オン(1.58 g, 13.8 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.78 g, 28.3 mmol)および酢酸(2.64 mL, 46.0 mmol)を加えて、50 ℃で15時間撹拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液(4 mol/L)で中和し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=75/25～70/30)で精製することにより、1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.30 g, 45%)および1-((2S*,4R*)-4-(((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3

,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(1.39 g, 48%)を得た。

[1124] 1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 317; $^1H$ NMR ($CDCl_3$, δ) 0.85-0.98 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 6H), 1.16-1.43 (m, 4H), 1.88-2.09 (m, 4H), 2.18-2.34 (m, 1H), 2.46-2.74 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.61-3.73 (m, 1H), 4.76-4.91 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H).

[1125] 1-((2S*,4R*)-4-(((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 317; $^1H$ NMR ($CDCl_3$, δ) 0.87-1.04 (m, 1H), 1.06-1.14 (m, 6H), 1.58-1.89 (m, 8H), 2.27 (ddd, J = 15.4, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.46-2.65 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.81-3.98 (m, 1H), 4.78-4.96 (m, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 1H).

[1126] (工程2)

参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(150 mg, 0.485 mmol)および市販の(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(102 mg, 0.582 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(227 mg, 100%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 467

[1127] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(227 mg, 0.486 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テ

トラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(196 mg, 100%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 367

[1128] (工程4)

工程1で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(50.8 mg, 0.161 mmol)をDMF(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.112 mL, 0.803 mmol)、DMAP(49.0 mg, 0.401 mmol)および1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(28.6 mg, 0.161 mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物に工程4で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(70.6 mg, 0.193 mmol)を加え、70 ℃で15時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC (10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=55/45～50/50)で精製することにより、化合物7d (16.1 mg, 14%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 725; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.03-1.48 (m, 18H), 1.90-2.43 (m, 6H), 2.47-2.69 (m, 4H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.44-3.61 (m, 1H), 3.77-3.89 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.78-5.04 (m, 2H), 5.19-5.45 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.94-7.35 (m, 9H), 7.42-7.55 (m, 1H), 7.80 (brs, 1H).

[1129] [実施例7e]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (化合物7e)

(工程1)

実施例7dの工程1で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロ

ヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(50.8 mg, 0.161 mmol)およびエチル グリシナート 塩酸塩 (33.0 mg, 0.237 mmol) を用いて、実施例7cと同様にして、エチル ((((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)グリシナート(55.8 mg, 69%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 446.

[1130] (工程2)

工程1で得られたエチル ((((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)グリシナート(55.0 mg, 0.123 mmol)をTHF(1 mL)に溶解し、カリウムトリメチルシラノラート(55.3 mg, 0.431 mmol)を加え、50 ℃で5.5時間撹拌し、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をDMF(1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.107 mL, 0.615 mmol)、COMU(79.0 mg, 0.185 mmol)および参考例7の工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(38.1 mg, 0.123 mmol)を加えて、室温で15時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=0/40～50/50)で精製することにより、化合物7e (18.3 mg, 21%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 709; $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$) 0.82-0.99 (m, 2H), 1.03-1.56 (m, 14H), 1.91-2.15 (m, 5H), 2.18-2.42 (m, 2H), 2.45-2.80 (m, 5H), 3.51 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.08-4.22 (m, 1H), 4.58-4.75 (m, 1H), 4.78-5.03 (m, 2H), 5.40 (brs, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.01-7.36 (m, 9H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.85 (brs, 1H).

[1131] [実施例7f]

2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル ((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (化合物7f)

(工程1)

グリコール酸メチル(0.2 g, 2.22 mmol)およびピリジン(0.35 mL, 4.44 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、0 ℃で、クロロギ酸4-ニトロフェニル(0.492 g, 2.44 mmol)を加え、室温で2 時間撹拌した。反応混合物を水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=85/15)で精製することにより、メチル 2-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)アセテートの粗生成物(0.405 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 256.17.

[1132] (工程2)

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.15 g, 0.39 mmol)、およびトリエチルアミン(0.27 mL, 1.94 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、工程1で得られたメチル 2-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)アセテートの粗生成物(0.148 g)を加え、室温で2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=40/60-60/40)で精製することにより、3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキサゾリジン-2,4-ジオン(0.090 g, 58%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 400.27.

[1133] (工程3)

工程2で得られた3-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,

4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキサゾリジン-2,4-ジオン(0.09 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)オキシ)酢酸の粗生成物(0.11 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 418.33.

[1134] (工程4)

工程3で得られた2-((((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)オキシ)酢酸の粗生成物(0.11 g)、および参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.055 g, 0.18 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物7f (0.038 g, 30%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 709.49. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.80-0.83 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 12H), 1.11-1.24 (m, 5H), 1.80-1.96 (m, 5H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 5H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 11.32, 2.98 Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.64-4.73 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.15-7.30 (m, 10H), 7.47-7.49 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

[1135] [実施例7g]

2-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)オキサゾール-4-カルボキサミド (化合物7g)

(工程1)

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(200 mg, 0.515 mmol)を水(1 mL) に溶解し、シアン酸カリウム(45.9 mg, 0.

566 mmol)を加え70 ℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷まし、クロロホルムで2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ウレアの粗生成物(185 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 359.

[1136] (工程2)

工程1で得られた1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ウレアの粗生成物(185 mg)を用いて、実施例5aの工程2と同様にして、エチル 2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキシラートの粗生成物(100 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 455.

[1137] (工程3)

工程2で得られたエチル 2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキシラートの粗生成物(70 mg)をTHF(1 mL)に溶解し、カリウム トリメチルシラノラート(39.5 mg, 0.308 mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキサゾール-4-カルボン酸の粗生成物(60 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 427.

[1138] (工程4)

工程3で得られた2-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキサゾール-4-カルボン酸の粗生成物(60 mg)と参考例7工程3で得られた1-{(2S,4R)-

4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(52.2 mg, 0.169 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7gの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル= 55/45～50/50)で精製することにより、化合物7g(4 mg, 4工程トータル収率4%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 718. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07-1.18 (m, 12H), 1.22-1.43 (m, 4H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.19-2.43 (m, 4H), 2.48-2.78 (m, 6H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.83-5.00 (m, 2H), 6.63 (m, 3H), 7.08-7.22 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

[1139] [実施例7h]

N-((3-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキセタン-3-イル)メチル)-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパンアミド (化合物7h)

(工程1)

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(50 mg, 0.129 mmol)をTHF(1 mL)に懸濁し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.090 mL, 0.515 mmol)および3-(ニトロメチレン)オキセタン(16.30 mg, 0.142 mmol)を0 ℃で加え、室温で5.5時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/5～80/20)で精製することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-(((1r,4R)-4-((3-(ニトロメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(28.9 mg, 52%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 431.

[1140] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-(((1r,4R)-4-((3-(ニトロメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(28.0 mg, 0.065 mmol)を用いて、参考例17の工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(アミノメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(20.9 mg, 80%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 401.

[1141] (工程3)

参考例2で得られたエチル 1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(311 mg, 0.833 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、酢酸パラジウム(37.4 mg, 0.167 mmol)、SPhos(137 mg, 0.333 mmol)および3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛ブロミド(0.50 mol/L THF溶液, 3.33 mL, 1.67 mmol)を加え、室温で22時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン=1/9～3/7)で精製することにより、エチル 3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパノエート(95.6 mg, 29%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 395.

[1142] (工程4)

工程3で得られたエチル 3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパノエート(95.0 mg, 0.241 mmol)を用いて、参考例1の工程6と同様にして、3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸の粗生成物(90.0 mg)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 367.

[1143] (工程5)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(アミノメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(18.4 mg, 0.046 mmol)および工程4で得られた3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパン酸の粗生成物(16.3 mg)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7h (6.8 mg, 20%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 749; $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$) 1.32-1.40 (m, 16H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 2H), 2.17-2.69 (m, 10H), 2.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.71-3.86 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76-5.05 (m, 2H), 5.70-5.86 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06-7.34 (m, 7H), 7.42-7.49 (m, 1H).

[1144] [実施例7i]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(((1r,4R)-4-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物7i)

(工程1)

実施例5cの工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.150 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例7rの工程4と同様にして、tert-ブチル 3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(

0.140 g, 94%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 644.

[1145] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.140 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩の粗生成物(0.105 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 444.

[1146] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩の粗生成物(0.099 g)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.06 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7i (0.030 g, 2工程トータル収率22%) 得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 770; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.78-0.89 (m, 1H), 0.82-1.07 (m, 12H), 1.12-1.31 (m, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 6H), 3.47 (d, J = 10.07 Hz, 1H), 3.87-4.03 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 2H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.69-4.94 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[1147] [実施例7j]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イ

ル)アミノ)-N-((3-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)オキセタン-3-イル)メチル)ベンズアミド（化合物7j）

実施例7hの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-((3-(アミノメチル)オキセタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(20.9 mg, 0.052 mmol)および参考例8の工程2で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(16.3 mg, 0.046 mmol)をDMF(0.5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.023 mL, 0.130 mmol)およびCOMU(33.5 mg, 0.078 mmol)を加えて、室温で17時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40～55/45)で精製することにより、化合物5f (4.0 mg, 11%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 721; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.03-1.36 (m, 16H), 1.76-2.12 (m, 4H), 2.16-2.43 (m, 2H), 2.45-2.74 (m, 7H), 3.50 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.16-4.33 (m, 2H), 4.47 (s, 4H), 4.77-5.04 (m, 2H), 6.44-6.53 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.34 (m, 8H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

[1148] [実施例7k]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド（化合物7k）

実施例7dの工程3で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド塩酸塩(0.105 g, 0.26 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.100 g, 0.26 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7k (0.064 g, 35%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 693; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.77-0.89 (m, 1H), 0.91-1.20 (m, 16H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 3H), 2.52-2.64 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.78 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.59-4.78 (m, 2H), 5.88 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.22-7.29 (m, 7H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9. 53 (s, 1H).

[1149] [実施例7l]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(((1r,4R)-4-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物7l)

実施例5cの工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.082 g)および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.045 g, 0.13 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7l (0.023 g, 23%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 756; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.79-0.88 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 12H), 1.11-1.20 (m, 2H), 1.22-1.30 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 2H), 2.53-2.71

(m, 6H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.63-3.80 (m, 4H), 3.81-3.94 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.55-4.72 (m, 4H), 5.95 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.11 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.15 (brs, 2H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.50 (brs, 1H).

[1150] [実施例7m]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)プロピル)ベンズアミド（化合物7m）

実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(0.200 g, 0.46 mmol)、および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.176 g, 0.46 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7m (0.059 g, 18%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 721. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$):0.75-0.87 (m, 1H), 0.90-1.25 (m, 16H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.72 (d, J = 11.68 Hz, 3H), 1.89-2.18 (m, 4H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 4H), 3.06 (q, J = 6.44 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 3.40-3.51 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.56-4.79 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.13-7.33 (m, 6H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.60 Hz, 1H).

[1151] [実施例7n]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(1-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)ベンズアミド（化合物7n）

実施例1n工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.106 g, 0.21 mmol)、および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.08 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7n (0.048 g, 32%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 719. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ):0.76-0.86 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 13H), 1.09-1.26 (m, 3H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.87 Hz, 3H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.52-2.64 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 10.13, 5.36 Hz, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 2H), 4.70-4.78 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 3H), 7.08-7.32 (m, 7H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[1152] [実施例7o]

$N^1$-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド (化合物7o)

参考例9で得られた1-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.127 g, 0.33 mmol)および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(0.140 g, 0.33 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7o (0.060 g, 25%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 721.55. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.79-0.89 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 12H), 1.10-1.19 (m, 5H), 1.75-1.78 (m, 4H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.05-2.26 (m, 6H), 2.53-2.61 (m, 5H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.9

1-4.15 (m, 1H), 4.61-4.78 (m, 2H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 7H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

[1153] [実施例7p]

4-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド (化合物7p)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(70 mg, 0.226 mmol)をTHF(3 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.095 ml, 0.679 mmol)およびtert-ブチル 4-(クロロカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(61.9 mg, 0.249 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、tert-ブチル 4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシラート(156 mg, 定量的)を得た。

ESIMS,$(M - H)^-$, m/z: 520.80.

[1154] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシラート(118 mg, 0.226 mmol)を用いて、実施例8hの工程1と同様にして、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド(113.9 mg, 定量的)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 422.58.

[1155] (工程3)

工程2で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド(20 mg, 0.058 mmol)および参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(20 mg, 0.058 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物7p(27.2 mg, 63%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 749.04. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.80-0.86 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 12H), 1.10-1.28 (m, 3H), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.69 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 6H), 3.35-3.51 (m, 10H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 5.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14-7.30 (m, 7H), 7.50 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

[1156] [実施例7q]

(1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物7q)

参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(80 mg, 0.232 mmol)および実施例5gの工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(91 mg, 0.232 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物7q (97.5 mg, 59%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 718; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.04-1.41 (m, 17H), 1.96-2.80 (m, 12H), 3.56 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.79-5.06 (m, 2H), 6.24-6.33 (m, 1H), 6.68 (d

, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05-7.36 (m, 7H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[1157] [実施例7r]

4-(((2S,4R)- 2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)-2-オキソプロピル)ベンズアミド（化合物7r）

(工程1)

参考例8の工程2で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(250 mg, 0.570 mmol)、およびtert-ブチル (3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバマート(130 mg, 0.684 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(324 mg, 93%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 611

[1158] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル(4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバモイル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(322 mg, 0.527 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド 塩酸塩(216 mg, 100%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 411.

[1159] (工程3)

工程2で得られたN-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド 塩酸塩(60.0 mg, 0.146 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r

)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(50.3 mg, 0.146 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、N-(2-ヒドロキシ-3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)プロピル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(24.1 mg, 22%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 737.

[1160] (工程4)

工程3で得られたN-(2-ヒドロキシ-3-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)プロピル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド(11.6 mg, 0.016 mmol)をジクロロメタン (0.2 mL) に溶解し、DMP(26.7 mg, 0.062 mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウムで希釈して、5分間撹拌した。さらに、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=65/35～55/45)で精製することにより、化合物7r (4.1 mg, 35%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 735; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.04-1.16 (m, 12H), 1.20-1.49 (m, 4H), 1.93-2.44 (m, 7H), 2.47-2.79 (m, 5H), 3.56 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 4.19-4.31 (m, 2H), 4.24 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.76-5.06 (m, 2H), 6.19-6.31 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68-6.76 (m, 1H), 7.07-7.38 (m, 8H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[1161] [実施例8a]

(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノ

リン-4-イル)アミノ)-N-(2-(1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド（化合物8a）

(工程1)

参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(100 mg, 0.290 mmol)、および3-ブチン-1-アミン(0.029 mL, 0.348 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、(1R,4r)-N-(ブチ-3-イン-1-イル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(87 mg, 76%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 396.

[1162] (工程2)

実施例3aの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アジドフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(80 mg)と工程1で得られた(1R,4r)-N-(ブチ-3-イン-1-イル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(80 mg, 0.202 mmol)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物8aの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=6/4～5/5)で精製することにより、化合物8a (85 mg, 2工程トータル収率57%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 731. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.06-1.12 (m, 6H), 1.15-1.20 (m, 6H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.46-2.63 (m, 3H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38-6.44 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H)

, 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H).

[1163] [実施例8b]

N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセトアミド (化合物8b)

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(100 mg, 0.323 mmol)、および2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)酢酸(96 mg, 0.646 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセテート(140 mg, 99%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 440

[1164] (工程2)

工程1で得られたメチル 2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセテート(54.0 mg, 0.123 mmol)をTHFおよびメタノールの混合溶媒(1.2 mL, 1:1)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4 mol/L, 1.0 mL)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応混合物を6 mol/L 塩酸で中和し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をDMF(1 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.104 mL, 0.611 mmol)、COMU(79 mg, 0.183 mmol)および参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(47.5 mg, 0.122 mmol)を加え、室温で21時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニ

ウム水溶液/アセトニトリル=55/45～50/50)で精製することにより、化合物8b（15.7 mg, 18%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 724.03; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.04-1.17 (m, 12H), 1.19-1.40 (m, 5H), 1.94-2.19 (m, 4H), 2.17-2.42 (m, 2H), 2.45-2.73 (m, 5H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.76-3.96 (m, 2H), 4.08-4.22 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.77-5.06 (m, 2H), 6.15-6.28 (m, 1H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.07-7.35 (m, 8H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43-7.57 (m, 1H), 8.13 (brs, 1H).

[1165] [実施例8c]

1-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド（化合物8c)

実施例10eの工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.050 g)、および参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.034 g, 0.10 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8c (0.028 g, 40%)を得た。

ESIMS, (M+H)$^+$, m/z: 719.71. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.79-0.88 (m, 1H), 0.94-1.25 (m, 15H), 1.31-1.41 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.37 Hz, 3H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.56-2.60 (m, 5H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.85-4.03 (m, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 4.59-4.79 (m, 2H), 5.90 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.49-7.51 (m, 1H), 9.69 (s, 1H).

[1166] [実施例8d]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(((1r,4R)-4-(4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物8d）

(工程1)

参考例2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(60 mg, 0.161 mmol)を、1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(1.8 mL, 8:1)に溶解し、tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(72.8 mg, 0.193 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol)および炭酸セシウム(157 mg, 0.482 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ照射下、120 ℃で、1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0～90/10)で精製することにより、tert-ブチル 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.4 g, 84%)を得た。

[1167] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.55 g, 0.101 mmol)を酢酸エチル(0.8 mL)に溶解し、4 mol/L 塩酸(0.39 mL, 1.52 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を吸引ろ過し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(55 mg)を得た。

[1168] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(55 mg)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.039 g, 0.115 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8d (10 mg, 2工程収率12%)を得た。

ESI-MS m/z: 770 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.05-1.19 (m, 12H), 1.19-1.37 (m, 2H), 1.57-1.75 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H), 2.10-2.44 (m, 6H), 2.45-2.82 (m, 7H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 1H), 4.72-5.01 (m, 3H), 6.59-6.67 (m, 2H), 7.06-7.36 (m, 10H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H).

[1169] [実施例8e]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物8e)

(工程1)

参考例2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-ブロモフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(70 mg, 0.188 mmol)および(5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ボロン酸(57.9 mg, 0.225 mmol)を用いて、実施例8dの工程1と同様にして、tert-ブチル ((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)カルバマート(22 mg, 23%)を得た。

ESI-MS m/z: 506 $(M + H)^+$

[1170] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)カルバマート(22 mg, 0.044 mmol)を用いて、実施例8d工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(25 mg)を得た。

ESI-MS m/z: 406 $(M + H)^+$

[1171] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(25 mg)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.019 g, 0.057 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8e (8 mg, 2工程トータル収率24%)を得た。

ESI-MS m/z: 732 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.04-1.20 (m, 12H), 1.20-1.39 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 2H), 1.93-2.17 (m, 7H), 2.19-2.44 (m, 2H), 2.45-2.76 (m, 5H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 2H), 4.79-5.01 (m, 2H), 5.77-5.86 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H).

[1172] [実施例8f]

1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-N-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (化合物8f)

(工程1)

参考例8の工程3で得られたtert-ブチル (4-(ヒドロキシメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (90 mg, 0.212) をトルエン (2 mL) に溶解し、ジフェニルリン酸アジド (0.055 mL, 0.254 mmol) とDBU (0.038 mL, 0.254 mmol) を加えて室温で3時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=8/2～5/5)で精製し、tert-ブチル (4-(アジドメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(67 mg, 70%)を得た。

[1173] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(アジドメチル)フェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート (50 mg, 0.111 mmol) とアセチレンモノカルボン酸 (0.010 mL, 0.167 mmol) を用いて、実施例3aの工程3と同様にして1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の粗生成物(40 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 520.

[1174] (工程3)

工程2で得られた1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の粗生成物(40 mg)と参考例10で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(25 mg, 0.064 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((4-(((1R,4R)-4-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(52 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 817.

[1175] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((4-(((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(52 mg)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、化合物8fの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=55/45～45/55)で精製することにより、化合物8f (13 mg, 3工程トータル収率28%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 717. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) $\delta$: 1.06-1.12 (m, 6H), 1.12-1.17 (m, 6H), 1.23-1.40 (m, 5H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 3H), 2.22-2.43 (m, 2H), 2.47-2.74 (m, 5H), 3.54 (dd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.82-4.98 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.32 (m, 10H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.92 (s, 1H).

[1176] [実施例8g]

(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物8g)

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(50 mg, 0.162 mmol)および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(32.2 mg, 0.162 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(79 mg,

100 %)を得た。

ESI-MS m/z: 491 (M + H)$^+$

[1177] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(79 mg, 0.161 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(79 mg)を得た。

ESI-MS m/z: 391 (M + H)$^+$

[1178] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(32 mg, 0.094 mmol)および参考例11の工程2 で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (32 mg, 0.094 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8g (25 mg, 2工程トータル収率22 %)を得た。

ESI-MS m/z: 717 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$): 0.96-1.11 (m, 12H), 1.11-1.23 (m, 2H), 1.40-1.66 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 3H), 2.00-2.13 (m, 3H), 2.13-2.36 (m, 2H), 2.36-2.70 (m, 5H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 3H), 4.72-4.88 (m, 2H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.46-6.56 (m, 2H), 6.97-7.15 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.96-8.06 (m, 1H).

[1179] [実施例8h]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(((1R,4R)-4-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニル)シクロヘキシル)アミ

ノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物8h）

(工程1)

実施例3eの工程2で得られたtert-ブチル 3-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシラート(0.325 g, 0.63 mmol)を1,4-ジオキサン(15 mL)に溶解し、0 ℃で塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(4 mol/L, 4.0 mL, 16 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.220 g, 84%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 416.27

[1180] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.084 g, 0.20 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8h (0.045 g, 30%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 742.7. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.06 (m, 12H), 1.15-1.23 (m, 1H), 1.41-1.68 (m, 4H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.09-2.34 (m, 4H), 2.54-2.69 (m, 4H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.94 (t, J = 9.10 Hz, 1H), 3.90-4.08 (m, 3H), 4.13-4.40 (m, 4H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.86-5.14 (m, 2H), 6.53-6.63 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 7H), 7.61 (brs, 1H), 9.13 (brs, 2H).

[1181] [実施例8i]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノ

リン-4-イル)アミノ)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド（化合物8i）

実施例4fの工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-アミノエチル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン 塩酸塩(0.078 g, 0.19 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.06 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8i (0.036 g, 30%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 696.68. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.91-1.22 (m, 15H), 1.31-2.31 (m, 11H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.66-2.76 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.38 (brs, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.54-4.81 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.08-7.52 (m, 10H), 7.87 (brs, 1H), 9.11 (s, 1H).

[1182] [実施例8j]

2-(3-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ウレイド)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド（化合物8j）

(工程1)

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.250 g, 0.64 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.18 mL, 1.29 mmol)、DMAP(0.196 g, 1.61 mmol)およびCDI(0.208 g, 0.64 mmol)を室温で加え、80 ℃で45分間撹拌した。反応混合物にエチル グリシナート 塩酸塩 (0.116 g, 0.84 mmol)を室温で加え、80 ℃で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラ

ムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=60/40)で精製することにより、エチル (((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)グリシナート (0.150 g, 52%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 445.56.

[1183] (工程2)

工程1で得られたエチル (((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバモイル)グリシナート(0.150 g, 0.34 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、2-(3-((1R,4r)-4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルアミノ)シクロヘキシル)ウレイド)酢酸 (0.110 g, 79%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 417.36.

[1184] (工程3)

工程2で得られた2-(3-((1R,4r)-4-((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルアミノ)シクロヘキシル)ウレイド)酢酸(0.110 g, 0.26 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、DCC(0.076 g, 0.37 mmol)およびDMAP(0.096 g, 0.79 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.082 g, 0.26 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を氷水に加え、10分間撹拌した。生じた固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30～37/63)で精製することにより、化合物8j (0.064 g, 34%)を得た。

ESI-MS m/z: 708.67 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.78-0.86 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 12H), 1.09-1.22 (m, 4H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.07-2.28 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 5H), 3.37-3.38 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.60-4.78 (m, 2

H), 5.87 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 5.37 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 7H), 7.49 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).

[1185] [実施例8k]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(化合物8k)

実施例3dの工程4で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(3-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(11 mg)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(10 mg, 0.029 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8kの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05%TFA水溶液/アセトニトリル=65/35～55/45)で精製することにより、化合物8k (1 mg, 4%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 718. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.19 (m, 12H), 1.24-1.52 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 4H), 2.22-2.45 (m, 5H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.89-5.02 (m, 2H), 6.31-6.36 (m, 1H), 6.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

[1186] [実施例8l]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド(化合物8l)

(工程1)

参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(30 mg, 0.087 mmol)、およびプロパルギルアミン(0.007 μL, 0.105 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミドの粗生成物(30 mg)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 382.

(工程2)

実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(30 mg)、および実施例8lの工程1で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミドの粗生成物(30 mg)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物8lの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05% 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=6/4～5/5)で精製することにより、化合物8l(31 mg, 2工程トータル収率56%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 717. $^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.06-1.19 (m, 12H), 1.18-1.36 (m, 3H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.21-2.44 (m, 2H), 2.47-2.74 (m, 5H), 3.55 (dd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.80-4.89 (m, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 6.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H).

[1187] [実施例8m]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イ

ル)アミノ)-N-(4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド（化合物8m）

(工程1)

参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.120 g, 0.31 mmol)、および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.062 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.120 g, 72%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 497.33.

[1188] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.120 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.130 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 397.44.

[1189] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.126 g)および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.060 g, 0.18 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8m (0.026 g, 2工程トータル収率15%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 717.4. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.79-0.86 (m, 1H), 0.91-1.27 (m, 17H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.06-2.33 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 5H), 3.39-3.52 (m, 2H), 4.16 (d, J = 5.26 Hz, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.57-4.79 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 6H), 7.46 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 8.48-8.55 (m, 2H).

[1190] [実施例8n]

(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物8n)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.250 g, 0.81 mmol)、およびtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート(0.16 mL, 1.05 mmol)を用いて、実施例14hの工程1と同様にして、tert-ブチル (2-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)カルバマート(0.240 g, 60%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 496.36.

[1191] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)エチル)カルバマート(0.240 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-(2-アミノエチル)-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア 塩酸塩(0.210 g, 100%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 396.31.

[1192] (工程3)

工程2で得られた1-(2-アミノエチル)-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア 塩酸塩(0.210 g, 0.49 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.167 g, 0.49 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8n (0.066 g, 19%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 722.67. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.77-0.89 (m, 1H), 0.92-1.19 (m, 15H), 1.39 (q, J = 12.50 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.50 Hz, 3H), 1.90-2.28 (m, 5H), 2.51-2.65 (m, 5H), 3.09 (brs, 4H), 3.46 (dd, J = 11.62, 3.29 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.56-4.78 (m, 2H), 5.68 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 5.91 (brs, 1H), 6.55 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.12-7.31 (m, 7H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.75 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H).

[1193] [実施例8o]

(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物8o)

参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(25.0 mg, 0.073 mmol)および実施例6qの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(29.3 mg, 0.073 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物8o (41.2 mg, 78%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 730; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.04-1.34 (m, 18H), 1.86-2.17 (m, 5H), 2.19-2.43 (m, 2H), 2.45-2.75 (m, 5H), 3.54 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.11-4.33 (m, 3H

), 4.77-5.20 (m, 2H), 6.08-6.24 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04-7.31 (m, 10H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

[1194] [実施例8p]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-(((1R,4R)-4-((1R,4R)-5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物8p）

参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(25.0 mg, 0.073 mmol)および実施例1kの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(30.4 mg, 0.073 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物8p (27.2 mg, 50%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 745; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 0.84-1.36 (m, 18H), 1.72-2.43 (m, 10H), 2.45-2.82 (m, 5H), 3.37-3.88 (m, 5H), 4.08-4.29 (m, 2H), 4.75-5.10 (m, 3H), 6.52-6.67 (m, 2H), 7.04-7.34 (m, 7H), 7.37-7.51 (m, 3H).

[1195] [実施例8q]

1-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物8q）

(工程1)

参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.48 mmol)、および1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸(0.111 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 4-((4

-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.180 g, 71%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 521.41.

[1196] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.180 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 塩酸塩の粗生成物(0.160 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 421.32.

[1197] (工程3)

工程2で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 塩酸塩の粗生成物(0.160 g)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.121 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8q (0.071 g, 27%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 747.54. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$):0.74-0.89 (m, 1H), 0.92-1.06 (m, 12H), 1.08-1.29 (m, 3H), 1.32-1.84 (m, 9H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 7H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 11.51, 3.40 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.58-4.76 (m, 2H), 5.84 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.19-7.32 (m, 7H), 7.47-7.54 (m, 1H), 9.51 (s, 1H).

[1198] [実施例8r]

1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4

-イル)アミノ)ベンゾイル)-N-((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-カルボキサミド（化合物8r）

(工程1)

参考例1の工程7で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.4 g, 1.18 mmol)およびメチル アゼチジン-3-カルボキシラート 塩酸塩(0.268 g, 1.77 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボキシラート(0.360 g, 70%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 436.45.

[1199] (工程2)

工程1で得られたメチル 1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボキシラート(0.360 g, 0.83 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボン酸(0.330 g, 95%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 422.49.

[1200] (工程3)

工程2で得られた1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボン酸(0.1 g, 0.24 mmol)および参考例9で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.090 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物8r (0.033 g, 19%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 719.57. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.75-0.86 (m, 1H), 0.94-1.06 (m, 12H), 1.11-1.26 (m, 5H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 5H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 2H), 4.22-4.

28 (m, 5H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.43 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H).

[1201] [実施例9a]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(N-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)スルファモイル)エチル)ベンズアミド (化合物9a)

(工程1)

参考例10の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン二塩酸塩(0.2 g, 0.51 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.29 mL, 2.07 mmol)を加え、室温で10 分間撹拌した。反応混合物にベンジル (2-(クロロスルホニル)エチル)カルバマート(0.143 g, 0.51 mmol)を0 ℃で加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を水に希釈し、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=45/55)で精製することにより、ベンジル (2-(N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)スルファモイル)エチル)カルバマート(0.150 g, 52%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 557.29.

[1202] (工程2)

工程1で得られたベンジル (2-(N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)スルファモイル)エチル)カルバマート(0.150 g, 0.27 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、パラジウム炭素(0.2 g, 10% wt)を加え、水素雰囲気下、室温で36 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、2-アミノ-N-(4-(((2S*

,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)エタン-1-スルホンアミド(0.090 g, 80%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 423.37.

[1203] (工程3)

工程2で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)エタン-1-スルホンアミド(0.090 g, 0.21 mmol)および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.072 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物9a (0.045 g, 28%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 743.47. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.77-0.85 (m, 1H), 0.93 -1.06 (m, 12H), 1.09-1.32 (m, 6H), 1.74 (brs, 1H), 1.90-1.97 (m, 4H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 4H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 11.74, 3.42 Hz, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 7H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 8.15-8.18 (m, 1H).

[1204] [実施例9b]

N-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド (化合物9b)

(工程1)

実施例6nの工程1で得られたエチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(0.250 g, 0.56 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒ

ドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(0.140 g, 60%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 419.29.

[1205] (工程2)

工程1で得られた2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(0.150 g, 0.36 mmol)および参考例10の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.113 g, 0.36 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物9b (0.031 g, 12%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 716.51. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.85-1.05 (m, 13H), 1.11-1.24 (m, 5H), 1.84-2.33 (m, 7H), 2.54-2.67 (m, 4H), 3.35-3.52 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.66-4.75 (m, 4H), 6.03 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.17-7.30 (m, 9H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H).

[1206] [実施例9c]

N-((1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)-2-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)アセトアミド (化合物9c)

実施例14hの工程2で得られた((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシン(0.070 g, 0.17 mmol)および参考例10の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.066 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例14fの工程3と同様にして、化合物9c (0.021 g, 17%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 708.5. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.76-0.89 (m, 1H), 0.94-1.04 (m, 12H), 1.09-1.23 (m, 6H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.91 -2.00 (m,

2H), 2.07-2.26 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.65 (d, J = 5.38 Hz, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 2H), 5.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 5.26 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.29 (m, 7H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H).

[1207] [実施例9d]

(1R,4R)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-(((1R,4R)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物9d)

(工程1)

市販の4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.129 g, 0.65 mmol)および参考例11で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.250 g, 0.65 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.100 g, 31%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 497.

[1208] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.100 g, 0.20 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩(0.095 g, 93%)を得た。

ESIMS,$(M - TFA + H)^+$, m/z: 397.

[1209] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩(0.089 g, 0.17 mmol)および参考例11の工程2で得られた(1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.05 g, 0.14 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と化合物9d (0.030 g, 28%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 723; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.74-0.87 (m, 2H), 0.88-1.02 (m, 12H), 1.03-1.27 (m, 6H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 6H), 1.86-2.18 (m, 8H), 2.52-2.62 (m, 4H), 3.39-3.58 (m, 3H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.56-4.69 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 6H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.27 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

[1210] [実施例9h]

1-(1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレア (化合物9h)

(工程1)

参考例11で得られた(1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(0.25 g, 0.73 mmol)、およびtert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート(0.149 g, 0.87 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)カルバマート(0.2 g, 55%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 499.38.

[1211] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (1-((1R,4r)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カ

ルボニル)アゼチジン-3-イル)カルバマート(0.2 g, 0.40 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.18 g, 88%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 399.37.

[1212] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-(((1r,4R)-4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.08 g, 0.16 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、CDI(0.038 g, 0.23 mmol)、DMAP(0.047 g, 0.39 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13 mL, 0.78 mmol)を加え、室温で2 時間撹拌した。反応混合物に参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.048 g, 0.16 mmol)を加え、室温で16 時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、生じた固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=90/10～10/90)で精製することにより、化合物9h (0.054 g, 47%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 734.43. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.04 (m, 13H), 1.10-1.17 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 5H), 2.54-2.62 (m, 3H), 2.91 (brs, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 4.40-4.440 (m, 3H), 4.70-4.73 (m, 2H), 5.75 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.52-6.61 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 9.03 (brs, 1H).

[1213] [実施例10a]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジ

ン-3-カルボキサミド（化合物10a）

実施例10eの工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.080 g)および参考例13で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.067 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例14hの工程1と同様にして、化合物10a (0.0185 g, 8%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 720. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.79-0.89 (m, 1H), 0.94-1.04 (m, 12H), 1.13-1.24 (m, 4H), 1.85-1.87 (m, 3H), 2.07-2.28 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 3H), 2.77-2.84 (m, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.90 Hz, 2H), 3.98-4.00 (m, 4H), 4.08-4.17 (m,1H), 4.59-4.77 (m, 2H), 5.91 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.14-7.32 (m, 9H), 7.47-7.52 (m, 1H), 9.64 (s, 1H).

[1214] [実施例10b]

4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキサミド（化合物10b）

(工程1)

参考例12の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(1.0 g, 2.68 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、アンモニア水溶液(7 mol/L メタノール溶液、5 mL)を0 ℃で加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%重炭酸アンモニウム水溶液=18/82)で精製し、1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.55 g, 68%)を得た。

[1215] (工程2)

工程1で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.2 g, 0.66 mmol)およびプロプ-2-イン-1-アミン(0.036 g, 0.66 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.15 mL, 6.64 mmol)およびDMAP(0.096 g, 0.79 mmol)を加え、室温で10 分間撹拌した。反応混合物に0 ℃でトリホスゲン(0.098 g, 0.33 mmol)を加え、50 ℃で24時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=40/60)で精製することにより、4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド(0.12 g, 47%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 383.35.

[1216] (工程3)

工程2で得られた4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド(0.1 g, 0.26 mmol)および実施例3aの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アジドフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.087 g)を用いて、実施例5jの工程3と同様にして、化合物10b (0.058 g, 31%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 718.60. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.82-0.84 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 12H), 1.17-1.23 (m, 3H), 1.83-1.85 (m, 3H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 4H), 2.78 (t, J = 12.04 Hz, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 3H), 4.59-4.80 (m, 2H), 6.49 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 7H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.25 (s, 1H).

[1217] [実施例10c]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチ-2-イン-1-

イル)ベンズアミド（化合物10c）

(工程1)

参考例13の工程2で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.200 g, 0.53 mmol)および市販の4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.106 g, 0.53 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマートの粗生成物(0.250 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 483.

[1218] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.170 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ブチ-2-イン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.170 g)を得た。

ESIMS,$(M - TFA + H)^+$, m/z: 383.

[1219] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ブチ-2-イン-1-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.100 g)および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.068 g, 0.20 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物10c (0.047 g, 33%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 703; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.79-0.91 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 12H), 1.20-1.25 (m, 3H), 1.83-1.98 (m, 3H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 4H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.18-3.27

(m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 7.13-7.36 (m, 6H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 2H), 8.56-8.62 (m, 1H).

[1220] [実施例10d]

4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキサミド (化合物10d)

(工程1)

実施例の6qの工程1で得られたtert-ブチル (2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマート(0.180 g, 0.36 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.160 g, 94%)を得た。

[1221] (工程2)

工程1で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.290 g, 0.66 mmol)および参考例12の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.332 g, 0.86 mmol)を用いて、実施例14hの工程1と同様にして、化合物10d (0.023 g, 5%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 731.63. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.93-1.08 (m, 13H), 1.11-1.32 (m, 5H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.88 (d, J = 12.96 Hz, 2H), 4.08-4.20 (m, 3H), 4.59-4.79 (m, 2H), 6.03 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 6.62-6.67 (m, 3H), 7.16-7.41 (m,

9H), 7.47 (d, J = 6.11 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).

[1222] [実施例10e]

N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (化合物10e)

(工程1)

実施例6dの工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート (0.290 g, 0.66 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.250 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 393.36.

[1223] (工程2)

工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.250 g)および参考例12の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.248 g, 0.64 mmol)を用いて、実施例14hの工程1と同様にして、化合物10e (0.011 g, 3%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 720.47. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.78-0.88 (m, 1H), 0.92-1.08 (m, 12H), 1.12-1.27 (m, 3H), 1.79-2.04 (m, 3H), 2.09-2.38 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.80 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.96-4.04 (m, 4H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 2H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 7H), 7.50 (brs, 1H), 9.64 (s, 1H).

[1224] [実施例10f]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-(((1R,3R)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド（化合物10f）

(工程1)

参考例14の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,3R)-3-アミノシクロブチル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.2 g, 0.56 mmol)および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.110 g, 0.56 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマートの粗生成物(0.097 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 469.40.

[1225] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマートの粗生成物(0.090 g)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸の粗生成物(0.070 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 369.35.

[1226] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-((1R,3r)-3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.070 g)、および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.049 g, 0.14 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と

同様にして、化合物10f (0.021 g, 3工程トータル収率21%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 689.45. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.75-0.85 (m, 1H), 0.90-1.09 (m, 12H), 1.22 (td, J = 12.28, 8.55 Hz, 2H), 2.03-2.31 (m, 7H), 2.54-2.69 (m, 4H), 3.44-3.57 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 4H), 4.52-4.79 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 6H), 7.45 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 8.54 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

[1227] [実施例10g]

1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾイル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (化合物10g)

(工程1)

参考例15の工程2で得られた4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)安息香酸(0.25 g, 0.71 mmol)およびメチル アゼチジン-3-カルボキシラート 塩酸塩(0.107 g, 0.71 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボキシラートの粗生成物(0.30 g)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 450.40.

[1228] (工程2)

工程1で得られたメチル 1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボキシラートの粗生成物(0.30 g)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボン酸(0.12 g, 2工程トータル収率39%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 436.40.

[1229] (工程3)

工程2で得られた1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-カルボン酸(0.1 g, 0.23 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、DCC(0.071 g, 0.34 mmol)およびDMAP(0.084 g, 0.69 mmol)を加え、室温で15 分間撹拌した。反応混合物に参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.071 g, 0.23 mmol)を加え、室温で16 時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、生じた固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=55/45～10/90)で精製することにより、化合物10g (0.045 g, 27%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 727.45. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.86-0.89 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.39 Hz, 3H), 0.98-1.04 (m, 9H), 1.14-1.16 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 3H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.60-4.76 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 7H), 7.51-7.63 (m, 5H), 9.72 (s, 1H).

[1230] [実施例10h]

4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ベンズアミド (化合物10h)

(工程1)

参考例15の工程2で得られた4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)安息香酸(0.25 g, 0.71 mmol)およびプロプ-2-イン-1-アミン (0.04 mL, 0.71 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-

テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.18 g, 65%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 390.37.

[1231] (工程2)

工程1で得られた4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.174 g, 0.45 mmol)および実施例3aの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アジドフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.15 g)を用いて、実施例5jの工程3と同様にして、化合物10h (0.065 g, 20 %)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 725.55. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.89-0.93 (m, 4H), 0.99-1.06 (m, 9H), 1.20-1.22 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.47-2.48 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 4H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.90-4.03 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 3H), 4.74-4.76 (m, 1H), 6.49 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 7.14-7.32 (m, 7H), 7.50-7.58 (m, 5H), 7.86 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.60 Hz, 1H).

[1232] [実施例10j]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-((((1-(6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物10j)

(工程1)

参考例8で得られたtert-ブチル (4-ホルミルフェニル)((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)カルバマート(0.150 g, 0.35 mmol)およびプロプ-2-イン-1-アミン(0.039 g, 0.71 mmol)を用いて、実施例7bの工程1と同様にして、tert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((プロプ-2-イン-1-イル

アミノ)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物(0.160 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 462.

[1233] (工程2)

参考例16の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.150 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例3aの工程2と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-((5-アジドピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.110 g, 68%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 337.

[1234] (工程3)

工程1で得られたtert-ブチル ((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)フェニル)カルバマートの粗生成物 (0.137 g) および工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((5-アジドピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.100 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((((1-(6-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.1 g, 42%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 798.

[1235] (工程4)

工程3で得られたtert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((((1-(6-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)カルバマート(0.1 g, 0.12 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物10j (0.026 g, 30%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 698; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.93-1.08 (m, 12H), 1.09-1.31 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.01-4.12 (m, 1H), 4.72-4.76 (m, 3H), 5.94 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.14-7.34 (m, 8H), 7.42 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.94, 2.74 Hz, 1H), 8.36-8.41 (m, 2H).

[1236] [実施例10k]

$N^1$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-$N^5$-(6-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)グルタルアミド (化合物10k)

参考例17で得られた1-((2S,4R)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (50 mg, 0.161 mmol) と実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(80 mg, 0.193 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物10kの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相HPLC(0.05% 重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=6/4～5/5)で精製することにより、化合物10k (48 mg, 41%)を得た。

ESI-MS, (M+H)$^+$, m/z: 716. $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.11-1.18 (m, 12H), 1.19-1.32 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 2H), 3.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 2H), 4.87-4.98 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.25-7.33 (m, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

[1237] [実施例10l]

$N^1$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4

-イル)アミノ)フェニル)-N5-(5-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)グルタルアミド（化合物10l）

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(47.8 mg, 0.219 mmol)、および5-フルオロ-2-ニトロピリジン(62.2 mg, 0.438 mmol)を用いて、参考例16の工程1と同様にして、1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((6-ニトロピリジン-3-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(71.8 mg, 96%)を得た。

ESIMS,(M - H)-, m/z: 339.

[1238] (工程2)

工程1で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((6-ニトロピリジン-3-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(71.8 mg, 0.211 mmol)を用いて、参考例16の工程2と同様にして、1-((2S*,4R*)-4-((6-アミノピリジン-3-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(52.8 mg, 81%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 311.

[1239] (工程3)

工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((6-アミノピリジン-3-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(32.4 mg, 0.104 mmol)および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(44.0 mg, 0.104 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物10l(4.1 mg, 5%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 716; 1H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.02-1.08 (m, 14H), 2.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26-2.73 (m, 10H), 3.71-3.88 (m, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 4.81-5.04 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.07-7.36 (m, 10H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 H

z, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (brs, 1H).

[1240] [実施例10m]

1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)-N-(6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物10m)

(工程1)

参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.1 g, 0.29 mmol)、およびメチルピペリジン-4-カルボキシラート (0.042 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボキシラートの粗生成物(0.130 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 464.33.

[1241] (工程2)

工程1で得られたメチル 1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボキシラートの粗生成物(0.130 g)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸の粗生成物(0.080 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 450.29.

[1242] (工程3)

工程2で得られた1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸の粗生成物(0.080 g)および参考例16の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.055 g, 0.18 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして

、化合物10m (0.034 g, 26%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 742.60; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (s, 12H), 1.17-1.22 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.14-2.31 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 5H), 2.88-2.99 (m, 2H), 4.05-4.25 (m, 3H), 4.69-4.75 (m, 3H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 10H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

[1243] [実施例10n]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-((6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド (化合物10n)

(工程1)

参考例16の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.18 g, 0.58 mmol)、および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.08 g, 0.40 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル(4-((6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.165 g, 58%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 492.20.

[1244] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-((6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.15 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-(6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.15 g)を得た。

ESIMS, $(M-H)^-$, m/z: 390.17.

[1245] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-(6-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物 (0.15 g)および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.07 g, 0.20 mmol) を用いて、実施例1bの工程3と同様にして化合物10n (0.05 g, 2工程トータル収率23%)を得た。

ESI-MS m/z: 712.43 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.16-1.26 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 4H), 4.23-4.32 (m, 3H), 4.69-4.75 (m, 3H), 6.63-6.69 (m, 4H), 7.09-7.20 (m, 5H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.77 Hz, 3H), 8.12 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 10.47 (brs, 1H).

[1246] [実施例10o]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(3-((6-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド (化合物10o)

実施例2fの工程2で得られた3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロパン酸の粗生成物(19 mg)および参考例16の工程2で得られた1-(2S*,4R*)-(4-((5-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(16 mg, 0.051 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物10o (10 mg, 31%)を得た。

ESI-MS m/z: 702 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10-1.21 (m, 12H), 1.23-1.34 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.48-2.75 (m, 6H), 3.71-3.84 (m, 2H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.54-4.68 (m, 2H), 4.85-5.07 (m, 2H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.55-6.65 (m, 2H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 5H), 7.23

-7.34 (m, 3H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.72-7.86 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.22-8.32 (m, 1H).

[1247] [実施例10p]

1-(4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (化合物10p)

(工程1)

実施例6の工程1で得られたtert-ブチル 3-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート (80 mg, 0.16 mmol)を酢酸エチル(0.8 mL)に溶解し、4 mol/L 塩酸(0.61 mL, 2.4 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドの粗生成物(55 mg)を得た。

ESI-MS m/z: 393 $(M + H)^+$

[1248] (工程2)

工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドの粗生成物(51 mg)をジクロロメタン(1.3 mL)に溶解し、トリホスゲン(19 mg, 0.064 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.067 ml, 0.39 mmol)を加え、0 ℃で2時間撹拌した。反応混合物に参考例18の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.05 g, 0.129 mmol)を加え、さらに、0 ℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)で精製することにより、化合物10p (38 mg, 2工程収率50%)を得た。

ESI-MS m/z: 734 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.00-1.19 (m, 12H), 1.19-1.37 (m, 2H), 1.74-2.07 (m, 3H), 2.21-2.43 (m, 4H), 2.43-2.90 (m, 10H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.76-4.01 (m, 3H), 4.10-4.33 (m, 4H), 4.70-5.03 (m, 2H), 6.57-6.68 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.08-7.31 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H).

[1249] [実施例10q]

N,N'-(プロパン-1,3-ジイル)ビス(4-(((2S,4R)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド) (化合物10q)

参考例19の工程5で得られた4-((6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.1 g, 0.28 mmol)および市販のプロパン-1,3-ジアミン(0.0104 g, 0.14 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物10q (0.065 g, 41%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 751; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.99-1.05 (m, 12H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.70 (quin, J = 6.74 Hz, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.24-3.27 (m, 4H), 4.27-4.33 (m, 2H), 4.73-4.74 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.77 Hz, 4H), 6.83 (dd, J = 9.10, 2.74 Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.55, 5.04 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.55 Hz, 4H), 8.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

[1250] [実施例10r]

N,N'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(4-(((2S,4R)-6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド) (化合物10r)

参考例19の工程5で得られた4-((6-フルオロ-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸 (0.1 g, 0.28 mmol)および市販のエタン-1,2-ジアミン(0.0084 g, 0.14 mmol)を用いて、実施例1b

の工程3と同様にして、化合物10r (0.062 g, 40%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 737: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.99-1.05 (m, 12H), 1.15-1.24 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 4H), 3.36-3.37 (m, 4H), 4.27-4.33 (m, 2H), 4.73-4.74 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.67 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.77 Hz, 4H), 6.82 (dd, J = 9.10, 2.74 Hz, 2H), 7.10 (td, J = 8.60, 2.96 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.77, 5.04 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.77 Hz, 4H), 8.20 (brs, 2H).

[1251] [実施例10s]

$N^1$-(4-(((2S*,4R*)-7-(3-アミノプロピル)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド (化合物10s)

実施例10tの工程2で得られた$N^1$-(4-(((2S*,4R*)-7-((E)-3-アミノプロプ-1-エン-1-イル)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド(0.150 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例1bの工程2と同様にして、化合物10s (0.054 g, 37%)を得た。

ESI-MS m/z: 772.62 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.98-1.04 (m, 12H), 1.09-1.19 (m, 2H), 1.63 (dq, J = 14.63, 7.25 Hz, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 6H), 2.53-2.60 (m, 8H), 2.89-2.97 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.68-4.73 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 17.98, 7.89 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 8.77, 4.17 Hz, 4H), 6.97-7.17 (m, 5H), 7.23-7.31 (m, 6H), 9.51 (s, 2H).

[1252] [実施例10t]

$N^1$-(4-(((2S*,4R*)-7-((E)-3-アミノプロプ-1-エン-1-イル)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)

アミノ)フェニル)グルタルアミド（化合物10t）

(工程1)

参考例20の工程6で得られたtert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.131 g, 0.28 mmol)および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(0.120 g, 0.28 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-(5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタンアミド)フェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.190 g, 77%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 870.90.

[1253] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((E)-3-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-(5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタンアミド)フェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アリル)カルバマート(0.190 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物10t (0.036 g, 21%)を得た。

ESI-MS m/z: 770.64 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.11-1.20 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 6H), 2.53-2.67 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.64-4.78 (m, 2H), 6.27 (dt, J = 15.89, 6.52 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.89 Hz, 4H), 6.70-6.74 (m, 1H), 7.17 (d, J = 3.51 Hz, 3H), 7.23-7.32 (m, 7H), 7.39 (s, 1H), 8.02 (brs, 3H), 9.53 (s, 2H).

[1254] [実施例10u]

$N^1$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4

-イル)アミノ)フェニル)-N5-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド (化合物10u)

(工程1)

参考例21の工程2で得られたtert-ブチル 4-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.121 g, 0.25 mmol)および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(0.105 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 4-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-(5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタンアミド)フェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.080 g, 36%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 896.76.

[1255] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((4-(5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタンアミド)フェニル)アミノ)-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.08 g, 0.09 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物10u (0.036 g, 21%)を得た。

ESI-MS m/z: 796.57 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 12H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 6H), 233-2.37 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 6H), 2.94 (t, J = 5.59 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 18.85 Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 2H), 5.81-5.84 (m, 2H), 6.20 (brs, 1H), 6.57-6.59 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.16 (d,

J = 3.51 Hz, 2H), 7.21-7.31 (m, 8H), 9.50 (s, 2H).

[1256] [実施例12a]

1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド（化合物12a）

(工程1)

実施例3cの工程2で得られたtert-ブチル {[5-(4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}カルバマート(0.2 g, 0.41 mmol)を酢酸エチル(3 mL)に溶解し、塩化水素/酢酸エチル溶液(4 mol/L, 2 mL, 8 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。生じた固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより、1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン 塩酸塩(0.150 g, 86%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 392.35.

[1257] (工程2)

工程1で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン 塩酸塩(0.113 g, 0.27 mmol)、および参考例24で得られた1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.08 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物12a (0.021 g, 12%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 704.35. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01-1.06 (m, 6H), 1.22-1.27 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 4H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 4.72-4.75 (m, 1H), 6.61-6.80 (m, 5H), 6.88 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.63 Hz

, 1H), 7.18 (td, J = 7.48, 1.22 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 8.56 (brs, 1H), 9.53 (brs, 1H).

[1258] [実施例12b]

1-(1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (化合物12b)

実施例10eの工程1で得られたN-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.168 g)、および参考例24の工程3で得られた1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.1 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物12b (0.046 g, 21 %)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 705.39. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.13- 1.16 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.92-1.97 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 9.54, 5.62 Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 1H), 4.29 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 4.72-4.73 (m, 1H), 5.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 4H), 9.51 (brs, 1H), 9.71 (s, 1H).

[1259] [実施例12c]

$N^1$-(1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド (化合物12c)

参考例25の工程2で得られた3-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェノール 二塩酸塩(0.079 g, 0.24 mmol)、および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピ

オニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(0.1 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物12c(0.036 g, 21%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 707.41. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.13-1.15 (m, 1H), 1.35-1.38 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.99 (t, J = 10.46 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 7.41 Hz, 2H), 2.18-2.23 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 5.85 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 6.56-6.61 (m, 3H), 6.69 (d, J = 16.80 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 4.90, 1.20 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.72 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 9.22-9.80 (m, 2H).

[1260] [実施例12d]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-4-(3-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド (化合物12d)

(工程1)

実施例12eの工程1で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.3 g, 0.74 mmol)およびtert-ブチル 4-(3-ブロモプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.339 g, 1.11 mmol)を用いて、実施例12eの工程2と同様にして、tert-ブチル 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.34 g, 73%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 629.70.

[1261] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミ

ド)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.34 g, 0.54 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロ-N-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩(0.25 g, 82%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 529.36.

[1262] (工程3)

工程2で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロ-N-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩(0.24 g, 0.42 mmol)および参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.131 g, 0.42 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.37 mL, 2.12 mmol)およびDMAP(0.129 g, 1.06 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物に0 ℃でトリホスゲン(0.083 g, 0.42 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの粗生成物(0.2 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 864.39.

[1263] (工程4)

工程3で得られた4-(3-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロピル)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの粗生成物(0.2 g)を用いて、実施例12eの工程5と同様にして、化合物12d (0.028 g, 2工程トータル収率10%)を得た。

ESI-MS, $(M+H)^+$, m/z: 679.51. $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.81-0.83 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 14H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 5H), 2.65-2.76 (m, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 4.08-4.09 (m, 3H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H), 5.72 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

[1264] [実施例12e]

1-((2S*,4R*)-2-メチル-4-((2-(2-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン（化合物12e）

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.5 g, 2.29 mmol)をピリジン(10 mL)に溶解し、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.609 g, 2.75 mmol)を加え、室温で2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=10/90)で精製することにより、N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.25 g, 27%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 404.19.

[1265] (工程2)

工程1で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.5 g, 1.24 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.513 g, 3.72 mmol)および2-(2-ブロモエトキシ)エタン-1-オール(0.41 mL, 3.72 mmol)を加え、80 ℃で16 時間

撹拌した。反応混合物を氷水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=20/80)で精製することにより、N-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.25 g, 41%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 492.29.

[1266] (工程3)

工程2で得られたN-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.18 g, 0.37 mmol)を1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解し、10 ℃で、プロパルギルブロミド(0.218 g, 1.83 mmol)、40% 水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL)およびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.024 g, 0.07 mmol)を加え、室温で2 時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで洗浄した。水層にクエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=20/80)で精製することにより、N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロ-N-(2-(2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.15 g, 77%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 530.23.

[1267] (工程4)

工程3で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロ-N-(2-(2-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)エトキシ)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.15 g, 0.28 mmol)、および実施例3aの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アジドフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.094 g)を用いて、実施例5jの工程3と同様にして、N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニ

ル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N-(2-(2-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エトキシ)エチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの粗生成物(0.15 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 865.36.

[1268] (工程5)

工程4で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-N-(2-(2-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エトキシ)エチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの粗生成物(0.15 g)をDMF(3 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.047 g, 0.35 mmol)およびベンゼンチオール(0.022 g, 0.21 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L 重炭酸アンモニウム/アセトニトリル=75/25～30/70)で精製することにより、化合物12e (0.035 g, 2工程収率18%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 680.41. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.45-0.66 (m, 1H), 0.91-1.07 (m, 12H), 1.18-1.26 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 4H), 2.79-2.80 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 6H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.71-4.80 (m, 1H), 6.50 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 5H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).

[1269] [実施例12f]

5-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミド (化合物12f)

(工程1)

実施例12eの工程1で得られたN-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.3 g, 0.74 mmol)、および5-ブロモペンタノエート(0.21 mL, 1.49 mmol)を用いて、実施例12eの工程2と同様にして、メチル 5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタノエート(0.25 g, 65%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 518.31.

[1270] (工程2)

工程1で得られたメチル 5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタノエート(0.25 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタン酸(0.2 g, 82%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 504.31.

[1271] (工程3)

工程2で得られた5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ペンタン酸(0.2 g, 0.40 mmol)、およびプロパルギルアミン(0.03 mL, 0.60 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ペンタンアミド(0.18 g, 83%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 541.24.

[1272] (工程4)

工程3で得られた5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ペンタンアミド(0.18 g, 0.33 mmol)、および実施例3aの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アジドフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒド

ロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オンの粗生成物(0.111 g, 0.33 mmol)を用いて、実施例5jの工程3と同様にして、5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミド(0.25 g, 86%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 876.45.

[1273] (工程5)

工程4で得られた5-((N-((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ペンタンアミド(0.25 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例12eの工程5と同様にして、化合物12f(0.060 g, 30%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 691.43. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.79-0.81 (m, 1H), 0.92-1.06 (m, 12H), 1.20-1.22 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 3H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 4H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.49 Hz, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.49 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 8.30-8.32 (m, 2H).

[1274] [実施例12g]

9-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ノナンアミド (化合物12g)

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキ

ノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.25 g, 1.15 mmol) をDMF(4 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.316 g, 2.29 mmol)およびエチル 9-ブロモノナノエート(0.302 g, 1.15 mmol)を加え100 ℃で16 時間撹拌した。反応混合物を水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=80/20)で精製することにより、エチル 9-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ノナノエート(0.3 g, 65%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 403.36.

[1275] (工程2)

工程1で得られたエチル 9-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ノナノエート(0.25 g, 0.62 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、9-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ノナン酸(0.17 g, 73%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 375.36.

[1276] (工程3)

工程2で得られた9-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ノナン酸(0.14 g, 0.37 mmol)、および参考例7の工程3で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.115 g, 0.37 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物12g (0.063 g, 25%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 666.52. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.83-0.90 (m, 1H), 0.92-1.04 (m, 12H), 1.13-1.16 (m, 1H), 1.30-1.35 (m, 8H), 1.53-1.58 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.51-2.67 (m, 5H), 3.32-3.38 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.81 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 7H), 7.42-7.44 (m, 1H), 9.47 (s, 1H).

[1277] [実施例12h]

8-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタンアミド（化合物12h）

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.450 g, 2.06 mmol)をDMF(3 mL)に溶解し、メチル 8-ブロモオクタノエート(0.733 g, 3.09 mmol)および炭酸カリウム(0.854 g, 6.19 mmol)を加え、100 ℃で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=85/15)で精製することにより、メチル 8-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタノエート(0.234 g, 30%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 375.29.

[1278] (工程2)

工程1で得られたメチル 8-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタノエート(0.234 g, 0.62 mmol)を用いて、実施例3dの工程1と同様にして、メチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタノエートの粗生成物(0.135 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 475.34.

[1279] (工程3)

工程2で得られたメチル 8-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタノエートの粗生成物(0.150 g)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、8-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタン酸の粗生成物(0.140 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 461.38.

[1280] (工程4)

工程3で得られた8-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)オクタン酸の粗生成物(0.150 g)および参考例7で得られた1-((2S,4R)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.087 g, 0.28 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(8-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-8-オキソオクチル)カルバマートの粗生成物(0.150 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 752.65.

[1281] (工程5)

工程4で得られたtert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(8-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-8-オキソオクチル)カルバマートの粗生成物(0.130 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物12h (0.030 g, 4工程トータル収率8.5%)を得た。

ESI-MS m/z: 652.52 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.79-0.84 (m, 1H), 0.92-1.04 (m, 12H), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.42-1.61 (m, 4H), 2.11-2.26 (m, 4H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 12.28, 3.73 Hz, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 5.86 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.95 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 7H), 7.44-7.47 (m, 1H), 9.48 (s, 1H).

[1282] [実施例12i]

4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テ

トラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ブタンアミド（化合物12i）

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 1.374 mmol)、およびメチル 4-ブロモブタノエート(0.207 mL, 1.649 mmol)を用いて、参考例15の工程1と同様にして、メチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ブタノエート(273 mg, 62%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 319.

[1283] (工程2)

工程1で得られたメチル 4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ブタノエート(100 mg, 0.314 mmol)を用いて、参考例8の工程1と同様にして、メチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ブタノエート(70.5 mg, 54%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 419.

[1284] (工程3)

工程2で得られたメチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ブタノエート(180 mg, 0.430 mmol)をTHF (2 mL) に溶解し、カリウムトリメチルシラノラート(110 mg, 0.860 mmol)を加え、室温で17.5時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)酪酸の粗生成物(263 mg)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 405.

[1285] (工程4)

工程3で得られた4-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)酪酸の粗生成物(29

.0 mg)および実施例6qの工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(31.8 mg, 0.079 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)カルバマート(44.5 mg, 79%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 790.

[1286] (工程5)

工程4で得られたtert-ブチル ((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)カルバマート(44.5 mg, 0.056 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、化合物12i (25.5 mg, 66%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 690; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 0.82-0.96 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 6H), 1.15-1.18 (m, 6H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.18-2.92 (m, 10H), 3.38 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.84-3.98 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 3H), 4.72-5.03 (m, 2H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.33 (m, 9H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

[1287] [実施例12j]

5-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ペンタンアミド (化合物12j)

(工程1)

参考例1の工程3で得られた1-((2S*,4R*)-4-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(300 mg, 1.374 mmol)、およびメチル 5-ブロモペンタノエート(0.288 mL, 2.020 mmol)を用いて、実施例12iの工程1と同様にして、メチル 5-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ペンタノエート(273 mg, 61%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 333.

(工程2)

工程1で得られたメチル 5-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ペンタノエート(42.3 mg, 0.127 mmol)を用いて、実施例12iの工程2と同様にして、メチル 5-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ペンタノエート(33.4 mg, 61%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 433.

(工程3)

工程2で得られた5-((tert-ブトキシカルボニル)((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ペンタノエート(20.6 mg, 0.048 mmol)をTHF(0.4 mL)に溶解し、カリウムトリメチルシラノラート(110 mg, 0.860 mmol)を加え、室温で21時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をDMF(0.5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.042 mL, 0.240 mmol)、COMU(30.8 mg, 0.072 mmol)および実施例5gの工程3で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(18.8 mg, 0.048 mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、化合物12j (9.8 mg, 30%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 692; $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$) 0.99-1.45 (m, 16H), 1.76-1

.92 (m, 2H), 2.18-3.04 (m, 11H), 3.42 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 4.22-4.43 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.77-5.05 (m, 2H), 6.51-6.60 (m, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[1288] [実施例13a]

2-(ジメチルアミノ)エチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)エチル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13a)

実施例4fの工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[(2-アミノエチル)チオ]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン塩酸塩(0.070 g, 0.17 mmol)、および参考例26で得られた(S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.083 g, 0.17 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13a (0.038 g, 26%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 833.51. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 6H), 1.13-1.19 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.48-2.49 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 5H), 2.86-2.93 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 4.09-4.20 (m, 3H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.12-7.31 (m, 6H), 7.48 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1289] [実施例13b]

2-(ジメチルアミノ)エチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13b)

(工程1)

参考例26で得られた(S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.1 g, 0.21 mmol)、およびtert-ブチル アゼチジン-3-イルカルバマート 塩酸塩(0.043 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル (S)-2-(4-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテートの粗生成物(0.070 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 636.43.

[1290] (工程2)

工程1で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル (S)-2-(4-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテートの粗生成物(0.070 g)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル (S)-2-(4-(4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.06 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 536.42.

[1291] (工程3)

工程2で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル (S)-2-(4-(4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.06 g)、および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.031 g, 0.09 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13b (0.027 g, 3工程トータル収率15%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 856.3. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 1.00 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.20-1.24 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.56-2.64 (m, 6H), 3.36-3.51 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 3H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.67-4.81 (m, 2H), 6.62-6.67 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 9.16 Hz, 4H), 8.59 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

[1292] [実施例13c]

2-(ジメチルアミノ)エチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート（化合物13c）

参考例26で得られた(S)-4-(6-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.118 g, 0.24 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.105 g, 0.24 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13c (0.035 g, 17%)を得た。

ESI-MS m/z: 858.49 (M + H)+: 1H-NMR (DMSO-d6, δ): 1.01 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.73-1.76 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 5H), 3.26-3.45 (m, 4H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.32, 0.92 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.64 (

d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 8.11 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[1293] [実施例13d]

4-ヒドロキシシクロヘキシル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13d)

参考例27の工程2で得られた4-((S)-6-(2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.115 g, 0.22 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.097 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物13d (0.027 g, 14%)を得た。

ESI-MS m/z: 885.53 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 3H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.72-1.78 (m, 4H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 5H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 3.40 (d, J = 7.23 Hz, 2H), 3.50 (dt, J = 8.22, 4.22 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 2H), 6.54 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 8.07 (t, J = 5.59 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H).

[1294] [実施例13e]

4-((S)-6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)-N-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミ

ノ)ベンズアミド)プロピル)ベンズアミド（化合物13e）

参考例28で得られた(S)-4-(6-(2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.135 g, 0.31 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.133 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13e (0.040 g, 16%)を得た。ESI-MS m/z: 814.50 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.09 (m, 9H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.74 (quintet, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 4H), 3.07-3.29 (m, 9H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.72-4.75 (m, 1H), 6.54 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.07 (t, J = 5.37 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 5.26 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

[1295] [実施例13f]

4-((S)-6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)-N-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)ベンズアミド（化合物13f）

参考例29の工程2で得られた(S)-4-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.1 g, 0.19 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物13f (0.040 g, 23%)を得た。

ESI-MS m/z: 899.60 (M + H)$^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.37-2.39 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 5H), 2.57-2.63 (m, 5H), 3.27-3.31 (m, 6H), 3.41-3.42 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 3H), 3.64-3.66 (m, 3H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.5 Hz, 1H).

[1296] [実施例13g]

2-ヒドロキシエチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13g)

(工程1)

実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(0.125 g, 0.27 mmol)および参考例31の工程2で得られた(S)-4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸 (0.114 g, 0.27 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、2-メトキシエチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.075 g, 33%)を得た。

ESI-MS m/z: 844 (M + H)$^+$

[1297] (工程2)

工程1で得られた2-メトキシエチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.19g, 0.22 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素(0.1 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物にメタノール、水を順次加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=65/35～30/70)で精製することにより、化合物13g (50 mg, 27%)を得た。

ESI-MS m/z: 831 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.92-1.06 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 5H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.60 (q, J = 5.33 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.53 (dd, J = 7.78, 6.47 Hz, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.81 (t, J = 5.59 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (td, J = 7.29, 1.21 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.07 (t, J = 5.59 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H).

[1298] [実施例13h]

3-メトキシプロピル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13h)

実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド塩酸塩(0.116 g, 0.27 mmol)および参考例30で得られた (S)-4-(6-(2-(3-メ

トキシプロポキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.13 g, 0.27 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13h (0.045 g, 19%)を得た。

ESI-MS m/z: 859 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.20-1.23 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.74 (quin, J = 6.87 Hz, 2H), 1.82 (quin, J = 6.33 Hz, 2H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.41 (d, J = 0.61 Hz, 3H), 2.57-2.62 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 4H), 3.36 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 7.93, 6.41 Hz, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.40, 1.07 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

[1299] [実施例13i]

tert-ブチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-((3-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13i)

(工程1)

参考例7の工程2で得られた1-((2S*,4R*)-4-((4-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(0.100 g, 0.32 mmol)と市販の3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(0.061 g, 0.32 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にしてtert-ブチル (3-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバマートの粗生成物(0.180 g)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 479.

[1300] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (3-((4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバマートの粗成生物(0.240 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、3-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩 (0.180 g, 2工程トータル収率93%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 381.

[1301] (工程3)

工程2で得られた3-アミノ-N-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩 (0.130 g, 0.31 mmol)および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(0.145 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物13i (0.025 g, 10%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 829; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.92-1.04 (m, 6H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.52-2.67 (m, 7H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 5.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

[1302] [実施例13j]

tert-ブチル 2-((S)-2,3,9-トリメチル-4-(4-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物13j)

(工程1)

参考例3で得られた(S)-4-(6-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.12 g, 0.257 mmol)および市販のベンジル ピペリジン-4-イルカルバマート 塩酸塩(0.07 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (S)-2-(4-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.12 g, 69%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 683.

[1303] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-(4-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.12 g, 0.17 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、20%水酸化パラジウム(0.06 g)を加え、水素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して、tert-ブチル (S)-2-(4-(4-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.09 g, 94%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 549.

[1304] (工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (S)-2-(4-(4-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート(0.046 g, 0.136 mmol)、および参考例1の工程7で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.075 g, 0.136 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13j (0.033 g, 14%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 869:$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.95 (t, J = 7.48 Hz, 3H),

1.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.49-1.53 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 5H), 2.93 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.73-4.74 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 6.57 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.63 Hz, 1H)

[1305] [実施例14a]

2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アセトアミド (化合物14a)

参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.123 g, 0.38 mmol)および実施例6nの工程1で得られたエチル 2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(0.170 g, 0.38 mmol)を用いて、実施例6bの工程2と同様にして、化合物14a (0.029 g, 10%)を得た。

ESI-MS m/z: 724.43 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (m, 6H), 1.13-1.24 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 2.18-2.31 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 5H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.68-4.80 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).

[1306] [実施例14b]

N-(2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノ

リン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド（化合物14b）

実施例10dの工程1で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.112 g, 0.25 mmol)および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.075 g, 0.21 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物14b (0.031 g, 20%)を得た。

ESI-MS m/z: 738.43 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 6H), 1.13-1.21 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 5H), 3.66 (q, J = 5.85 Hz, 2H), 4.12-4.18 (m, 2H), 4.27 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 4.66-4.81 (m, 1H), 5.28 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.73 Hz, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1307] [実施例14c]

N-(4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド（化合物14c）

(工程1)

参考例10で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1r,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 二塩酸塩(0.02 g, 0.051 mmol)を用いて、実施例9dの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマートの粗生成物(0.048 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 497.

[1308] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマートの粗生成物(0.048 g)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(34 mg)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 397.

[1309] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-((1R,4r)-4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(34 mg)および参考例4で得られた4-(2,3-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(24 mg, 0.071 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14c (25 mg, 3工程トータル収率66%)を得た。

ESI-MS m/z: 731 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.05-1.15 (m, 6H), 1.19-1.41 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.91-2.11 (m, 7H), 2.21-2.33 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 4H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.66-3.81 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.77-4.95 (m, 1H), 5.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.52-6.63 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 3H).

[1310] [実施例14d]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(2-オキソ-2-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)エトキシ)アセトアミド (化合物14d)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.2 g, 0.65 mmol)、および2-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)酢酸(0.143 g, 0.97 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、メチル 2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセテート(0.130 g, 46%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 440.25.

[1311] (工程2)

参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.095 g, 0.29 mmol)、および工程1で得られたメチル 2-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキシエトキシ)アセテート(0.13 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例6bの工程2と同様にして、化合物14d (0.025 g, 11%)を得た。

ESI-MS m/z: 731.45 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 6H), 1.12-1.19 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 5H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.68-4.78 (m, 1H), 5.22 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.72 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

[1312] [実施例14e]

N-(4-オキソ-4-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)ブチ-2-イン-1-イル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (化合物14e)

(工程1)

参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.150 g, 0.46 mmol)、および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.097 g, 0.49 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-オキソ-4-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)ブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.06 g, 25%)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 505.29

[1313] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-オキソ-4-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)ブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.05 g, 0.1 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.05 g)を得た。

ESI-MS $(M+H)^+$: 405.22

[1314] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物 (0.120 g)および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.04 g, 0.11 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14e (0.033 g, 40%)を得た。

ESI-MS m/z: 739.63 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.19-5.30 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H).

[1315] [実施例14f]

N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-2-(3-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)ウレイド)アセトアミド（化合物14f）

(工程1)

エチル グリシナート 塩酸塩(0.086 g, 0.62 mmol)およびトリホスゲン(0.073 g, 0.25 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、-10 ℃でトリエチルアミン(0.34 mL, 2.47 mmol)を加え、-10 ℃で1時間撹拌した。-10 ℃で反応混合物に参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.2 g, 0.62 mmol)を加え、室温で48時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=1/1)で精製することにより、エチル ((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)カルバモイル)グリシナート(0.1 g, 36%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 453.27.

[1316] (工程2)

工程1で得られたエチル ((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)カルバモイル)グリシナート(0.1 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)カルバモイル)グリシン(0.080 g, 86%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 425.31

[1317] (工程3)

工程2で得られた((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)カルバモイル)グリシン(0.08 g

, 0.19 mmol)および参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.047 g, 0.15 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、DMAP(7 mg, 0.057 mmol)を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合物にDCC(0.054 g, 0.26 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、生じた固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40～10/90)で精製することにより、化合物14f (0.030 g, 22%)を得た。

ESI-MS m/z: 716.39 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 5H), 3.88 (d, J = 5.26 Hz, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.70-4.76 (m, 1H), 5.18 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.26 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.51 Hz, 2H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.42-7.45 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

[1318] [実施例14g]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(4-オキソ-4-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)ブチ-2-イン-1-イル)ベンズアミド (化合物14g)

実施例14eの工程2で得られた4-アミノ-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.05 g)および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.03 g, 0.09 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14g (0.016 g, 25%)を得た。

ESI-MS m/z: 725.36 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.01 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 2.2

2-2.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 5H), 4.10 (d, J = 12.51 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 3H), 4.73-4.75 (m, 1H), 5.21 (d, J = 12.82 Hz, 1H), 6.66-6.69 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 8.63 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 10.90 (s, 1H)

[1319] [実施例14h]

2-(3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ウレイド)-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アセトアミド（化合物14h）

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.32 mmol)およびエチル グリシナート 塩酸塩(0.058 g, 0.42 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、0 ℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.28 mL, 1.61 mmol)およびDMAP(0.209 g, 1.71 mmol)を加え、0 ℃で5分間撹拌した。反応混合物に0 ℃でトリホスゲン(0.048 g, 0.16 mmol)を加え、0 ℃で0.5時間撹拌した後、還流下、16時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/0.1%蟻酸水溶液=40/60-50/50)で精製することにより、エチル ((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシナート(0.065 g, 46%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 439.24.

[1320] (工程2)

工程1で得られたエチル ((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシナート

(0.065 g, 0.15 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシン(0.050 g, 83%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 411.23

[1321] (工程3)

工程2で得られた((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)カルバモイル)グリシン(0.05 g, 0.12 mmol)および参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.039 g, 0.12 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、DMAP(0.004 g, 0.04)およびDCC(0.035 g, 0.17 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30～10/90)で精製することにより、化合物14h (0.015 g, 17%)を得た。

ESI-MS m/z: 716.43 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.13-1.15 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 5H), 3.90 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 5.20 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.99 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

[1322] [実施例14i]

N-(4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (化合物14i)

(工程1)

参考例7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.150 g, 0.48 mmol)、および4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチ-2-イン酸(0.097 g, 0.48 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、tert-ブチル (4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート(0.180 g, 76%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 491.29.

[1323] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-4-オキソブチ-2-イン-1-イル)カルバマート (0.180 g, 0.37 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、4-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩(0.180 g, 97%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 391.22.

[1324] (工程3)

工程2で得られた4-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)ブチ-2-インアミド トリフルオロ酢酸塩(0.150 g, 0.30 mmol)および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.094 g, 0.27 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14i (0.035 g, 16%)を得た。

ESI-MS m/z: 725.43 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14-1.16 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.18 (d, J = 12.82 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.49 Hz, 2H), 4.67-4.77 (m, 1H), 5.29 (d, J = 12.51 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.63 Hz, 1H)

, 6.58 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 9.18 (t, J =5.49 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H).

[1325] [実施例14j]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((5-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)ベンズアミド（化合物14j）

(工程1)

参考例4の工程3で得られた4-(4-ブロモフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(0.150 g, 0.39 mmol)を1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(5 mL, 4:1)に溶解し、(5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ボロン酸(0.109 g, 0.43 mmol)、炭酸セシウム(0.379 g, 1.16 mmol)および$Pd(PPh_3)_4$ (0.045 g, 0.04 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ照射下、120 ℃にて1時間撹拌した。反応混合物を氷水に希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、tert-ブチル ((5-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)カルバマートの粗生成物(0.160 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 520.25.

[1326] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル ((5-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メチル)カルバマートの粗生成物(0.160 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(5-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メタンアミ

ン 塩酸塩の粗生成物(0.160 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 420.82

[1327] (工程3)

工程2で得られた(5-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)メタンアミン 塩酸塩の粗生成物(0.144 g)および参考例1で得られた4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}安息香酸(0.107 g, 0.32 mmol) を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14j (0.055 g, 3工程トータル収率19%)を得た。

ESI-MS m/z: 740.36 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 5H), 4.13 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 4.71-4.77 (m, 1H), 5.25 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.34, 1.32 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 16.99, 8.66 Hz, 4H), 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[1328] [実施例14k]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(1-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ベンズアミド (化合物14k)

実施例1nの工程2で得られた1-[(2S,4R)-4-{[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]アミノ}-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン トリフルオロ酢酸塩(0.180 g, 0.35 mmol)、および参考例4の工程4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.125 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物14k (0.050 g, 20%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 727; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ):0.98-1.06 (m, 6H), 1.19-1.23 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 5H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.57 (q, J = 8.48 Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 2H), 5.28 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 6.63-6.67 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 8.44 Hz, 4H), 8.61 (d, J = 6.85 Hz, 1H).

[1329] [実施例14l]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(2-オキソ-3-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド)プロピル)ベンズアミド（化合物14l）

(工程1)

実施例7rの工程2で得られたN-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド 塩酸塩の粗生成物(0.152 g)および参考例3で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.120 g, 0.34 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、N-(2-ヒドロキシ-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド(0.150 g, 59%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 745.

[1330] (工程2)

工程1で得られたN-(2-ヒドロキシ-3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド(0.150 g, 0.20 mmol)を用いて、実施例7rの工

程4と同様にして、化合物14l (0.040 g, 26%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 743; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.99-1.06 (m, 6H), 1.21-1.26 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 5H), 4.12 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 4.16-4.20 (m, 3H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.34, 1.32 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.43 (t, J = 5.59 Hz, 1H), 8.88 (t, J = 5.59 Hz, 1H).

[1331] [実施例14m]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(3-オキソ-3-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)プロピル)ベンズアミド (化合物14m)

(工程1)

参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリンおよび市販の3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (0.058 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル (3-オキソ-3-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)プロピル)カルバマート(0.11 g, 72%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 495.

(工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (3-オキソ-3-((4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)アミノ)プロピル)カルバマート(0.11 g, 0.22 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、3-アミノ-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)プロパンアミド 塩酸

塩(0.09 g, 95%)を得た。

ESIMS,(M - (HCl) + H)$^+$, m/z: 395.

[1332] (工程3)

工程2で得られた3-アミノ-N-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)プロパンアミド 塩酸塩(0.09 g, 0.20 mmol)および参考例1の工程7で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.07 g, 0.20 mmol)を用いて、実施例1bの工程3を参考にして化合物14m (0.055 g, 37%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 715; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.99-1.05 (m, 6H), 1.16-1.25 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 7H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.55, 6.80 Hz, 4H), 8.14 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 10.14 (brs, 1H).

[1333] [実施例14n]

N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (化合物14n)

(工程1)

参考例4の工程4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.1 g, 0.28 mmol)および市販のプロプ-2-イン-1-アミン(0.019 mL, 0.31 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、N-(プロプ-2-イン-1-イル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズ

アミド(0.1 g, 90%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 390.

[1334] (工程2)

工程1で得られたN-(プロプ-2-イン-1-イル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド(0.1 g, 0.25 mmol)および実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(0.086 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物14n (0.038 g, 19%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 725; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (m, 6H), 1.08-1.25 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 5H), 4.17 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.72-4.78 (m, 1H), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1335] [実施例14o]

N,N'-(2-オキソプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド) (化合物14o)

(工程1)

参考例4の工程4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.2 g, 0.56 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBOP)(0.88 g, 1.70 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50 mL, 2.84 mmol)を添加し、室温で15分間撹拌した。反応混合物に市販の1,3-ジアミノプロパン-2-オール(0.025 g, 0.28 mmol)を添加して、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得ら

れた残渣を逆相HPLC(水/アセトニトリル=7/3)で精製することにより、N,N'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド)(0.12 g, 28%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 759.

[1336] (工程2)

工程1で得られたN,N'-(2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル)ビス(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド)(0.12 g, 0.15 mmol)を用いて、実施例7rの工程4と同様にして、化合物14o (0.1 g, 9%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 725; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.58 (s, 6H), 2.40 (s, 6H), 2.61 (m, 6H), 4.17-4.23 (m, 6H), 5.29 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.90 (d, J = 8.54 Hz, 4H), 8.94 (t, J = 5.80 Hz, 2H).

[1337] [実施例14p]

tert-ブチル (S)-2-(2,3,9-トリメチル-4-(4-((1-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)カルバモイル)フェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート (化合物14p)

(工程1)

参考例4の工程4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.1 g, 0.28 mmol)および市販のtert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート(0.059 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、tert-ブチル 1-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イルカルバマートの粗生成物(0.14 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 535.

[1338] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル 1-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イルカルバマートの粗生成物(0.14 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、(4-アミノピペリジン-1-イル)(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)メタノン 塩酸塩の粗生成物(0.12 g)を得た。

ESIMS,$(M+H)^+$, m/z: 435.

[1339] (工程3)

工程2で得られた(4-アミノピペリジン-1-イル)(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)メタノン 塩酸塩の粗生成物(0.12 g, 0.25 mmol)および参考例3で得られた(S)-4-{6-[2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル}安息香酸(0.118 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14p (0.043 g, 3工程トータル収率26%)を得た。

ESIMS,$(M+H)^+$, m/z: 883; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.44-1.64 (m, 17H), 1.77-1.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.96-3.18 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 4.08 (brs, 1H), 4.18 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.23 Hz, 2H), 5.27 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 7.45 Hz, 1H).

[1340] [実施例14q]

4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((1-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ベンズアミド (化合物14q)

(工程1)

参考例22で得られた 4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.3 g, 0.92 mmol) を用いて、実施例3aの工程2と同様にして、4-(4-アジドフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンの粗生成物(0.5 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 350.

[1341] (工程2)

工程1で得られた4-(4-アジドフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンの粗生成物(0.418 g)および実施例15hの工程2で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.3 g, 0.8 mmol)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物14q (0.035 g, 2工程トータル収率6%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 725: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.99-1.06 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 5H), 2.94 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 18.96, 8.66 Hz, 4H), 7.98 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 8.62 (t, J = 5.26 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

[1342] [実施例14r]

1-((2S,4R)-2-メチル-4-((4-(7-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン (化合物14r)

実施例3fの工程3で得られた1-((2S,4R)-2-メチル-4-{[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロキノ

リン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.14 g, 0.309 mmol)、および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.23 g, 0.30 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物14r (0.03 g, 13%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 750. $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.05 (m, 6H), 1.13-1.22 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 3.70 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.55-4.85 (m, 3H), 5.29 (d, J = 12.72 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.17-7.18 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H).

[1343] [実施例14s]

N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)エチル)-4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)ベンズアミド (化合物14s)

(工程1)

参考例2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オン(0.1 g, 0.26 mmol)を1,4-ジオキサン(6 mL)に溶解し、キサントホス(0.062 g, 0.107 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14 mL, 0.806 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.05 g, 0.053 mmol)およびtert-ブチル (2-メルカプトエチル)カルバマート(0.137 mL, 0.80 mmol)を加え、90 ℃で90分間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=1/9)で精製することにより、tert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)エチル)カルバマートの粗生成物(0.18 g)得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 470.

[1344] (工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)チオ)エチル)カルバマートの粗生成物(0.18 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして1-((2S,4R)-4-((4-((2-アミノエチル)チオ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(0.16 g)を得た。

ESIMS,$(M - HCl + H)^+$, m/z: 370.

[1345] (工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-((2-アミノエチル)チオ)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩の粗生成物(0.12 g, 0.29 mmol)および参考例4で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)安息香酸(0.105 g, 0.29 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物13s (0.03 g, 16%)得た。

ESIMS $(M + H)^+$, m/z: 704: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.05 (m, 6H), 1.16-1.19 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 5H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1346] [実施例14t]

$N^1$-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-$N^5$-(4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)フェニル)グルタルアミド (化合物14t)

実施例4a工程2で得られた5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペン

タン酸(0.15 g, 0.35 mmol)および参考例22で得られた4-(2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-4-イル)アニリン(0.114 g, 0.35 mmol)用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物14t (0.04 g, 15%)得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 729: $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.10-1.16 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 3H), 2.36-2.40 (m, 5H), 2.53-2.61 (m, 5H), 4.09 (dd, J = 12.06, 3.95 Hz, 2H), 4.66-4.79 (m, 1H), 5.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.51 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

[1347] [実施例15a]

2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタンアミド)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (化合物15a)

(工程1)

参考例32の工程2で得られたメチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート(1.80 g, 9.33 mmol)およびtert-ブチル (4-(ブロモメチル)フェニル)カルバマート(2.66 g, 9.33 mmol)を用いて、参考例32の工程3と同様にして、メチル 1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(2.0 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 399.26.

[1348] (工程2)

工程1で得られたメチル 1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(2.0 g)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして1-(4-((tert-ブトキ

シカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸の粗生成物(1.5 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 385.26.

[1349] (工程3)

工程2で得られた1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸の粗生成物(1.5 g)を用いて、参考例32の工程5と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(1.1 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 456.37.

[1350] (工程4)

工程3で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(1.1 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-アミノベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩の粗生成物(0.8 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 356.24.

[1351] (工程5)

工程4で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-アミノベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート 塩酸塩の粗生成物(0.100 g)および実施例6kの工程2で得られた5-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(0.108 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15a (0.054 g, 5工程トータル収率6%)を得た。

ESI-MS m/z: 761.57 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.96-1.06 (m, 6H), 1.14 (td, J = 12.04, 9.06 Hz, 1H), 1.86 (quin, J = 7.27 Hz, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.19-2.40 (m, 7H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.77

(t, J = 6.08 Hz, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.23 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 4.67-4.78 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.85 (d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.58 Hz, 2H), 9.51 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

[1352] [実施例15b]

2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(((5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)カルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート（化合物15b）

実施例12aの工程1で得られた1-[(2S,4R)-4-({4-[5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル]プロパン-1-オン 塩酸塩(0.150 g, 0.35 mmol)および参考例32で得られた4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.135 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15b (0.050 g, 19%)を得た。

ESI-MS m/z: 758.44 $(M + H)^+$; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.99-1.06 (m, 6H), 1.22-1.24 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.71-2.78 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 6.77-6.86 (m, 3H), 7.09-7.19 (m, 5H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 9.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1353] [実施例15c]

2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-((2-(1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)カルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート（化合物15c）

(工程1)

参考例32で得られた4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.250 g, 0.65 mmol)、およびブチ-3-イン-1-アミン 塩酸塩(0.068 g, 0.65 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(ブチ-3-イン-1-イルカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(0.280 g)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 436.33.

[1354] (工程2)

工程1で得られた2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-(ブチ-3-イン-1-イルカルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラートの粗生成物(0.150 g, 0.34 mmol)を、t-ブタノール(5 mL)に溶解し、室温で、実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(0.114 g)、L-アスコルビン酸ナトリウム(0.027 g, 0.14 mmol)、硫酸銅五水和物(0.017 g, 0.07 mmol)および水(2 mL)を加え、60 ℃で16 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、15 分間撹拌した。生じた固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体を逆相HPLC(10 mmol/L重炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40)で精製することにより、化合物15c (0.055 g, 21%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 771.46 $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 1.00-1.07 (m, 6H), 1.17-1.26 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.39 (t, J = 6.03 Hz, 2H), 2.55-2.69 (m, 4H), 2.74 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.13 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.69-4.80 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.46 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1355] [実施例15d]

2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-((2-(4-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート（化合物15d）

参考例32の工程6で得られた4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.120 g, 0.31 mmol)および実施例10dの工程1で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(0.137 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15d (0.062 g, 26%)を得た。

ESI-MS m/z: 770.45 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$): 0.97-1.07 (m, 6H), 1.11-1.22 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 6.08 Hz, 2H), 4.15-4.26 (m, 5H), 4.70-4.78 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1356] [実施例15e]

2-(ジメチルアミノ)エチル 1-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート（化合物15e）

参考例32の工程6で得られた4-((2-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)カルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.1 g, 0.19 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピ

ル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.082 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15e (0.060 g, 20%)を得た。

ESI-MS m/z: 761.54 $(M + H)^+$: $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, δ): 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.71 (quin, J = 6.80 Hz, 2H), 2.03 (quin, J = 6.80 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.39 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.75 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.24-3.27 (m, 4H), 4.19-4.29 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.54 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.08-7.11 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 8.06 (t, J = 5.70 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[1357] [実施例15f]

4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)-N-((1-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ベンズアミド (化合物15f)

(工程1)

参考例5の工程2で得られた4-[(2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル]安息香酸 (0.1 g, 0.33 mmol) および市販のプロパルギルアミン(0.023 mL, 0.37 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.105 g, 94%)を得た。

ESIMS, $(M + H)^+$, m/z: 335.

[1358] (工程2)

工程1で得られた4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.105 g, 0.31 mmol)および実施例3aの工程2で得られた1-{(2S,4R)-4-[(4-アジドフェニル

)アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル}プロパン-1-オンの粗生成物(0.105 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物15f (0.085 g, 42%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 670; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ): 0.99-1.10 (m, 9H), 1.14-1.25 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.21-2.33 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.72-4.78 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

[1359] [実施例15g]

メチル 1-(4-((3-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド)プロピル)カルバモイル)ベンジル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシラート (化合物15g)

参考例34で得られた4-((2-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)安息香酸(0.1 g, 0.30 mmol)および実施例1hの工程2で得られたN-(3-アミノプロピル)-4-{[(2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}ベンズアミド 塩酸塩(0.144 g, 0.33 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15g (0.075 g, 35%)を得た。

ESIMS, (M+H)$^+$, m/z: 704; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ) 0.99-1.06 (m, 6H), 1.20-1.25 (m, 1H), 1.71 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.40 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.03 Hz, 2H), 3.25-3.26 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.54 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8

.06 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.48 Hz, 1H).

[1360] [実施例15h]

N-((1-(4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)ベンズアミド（化合物15h）

(工程1)

参考例23の工程2で得られた 1-(4-アミノベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(0.2 g, 0.74 mmol) を用いて、実施例3aの工程2と同様にして、1-(4-アジドベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンの粗生成物(0.18 g)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 295.

[1361] (工程2)

参考例1の工程7で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)安息香酸(0.2 g, 0.59 mmol)を用いて、実施例3bの工程2と同様にして、4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.15 g, 68%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 376.

[1362] (工程3)

工程1で得られた1-(4-アジドベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンの粗生成物(0.18 g)、および工程2で得られた4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミド(0.23 g, 0.61 mmol)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物15h (0.03 g, 2工程トータル収率6.1%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 670; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.99-1.12 (m, 9H), 1.20-1.22 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 3H), 2.44 (q, J = 7.6

Hz, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 3H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 18.96, 8.66 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.26 Hz, 1H).

[1363] [実施例15i]

$N^1$-(4-((2-エチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-1-イル)メチル)フェニル)-$N^5$-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)グルタルアミド（化合物15i）

実施例4aの工程2で得られた5-[(4-{[(2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸(0.1 g, 0.23 mmol)および参考例23で得られた1-(4-アミノベンジル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン(0.071 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物15i (0.027 g, 8%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 674; $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, $\delta$) 0.98-1.11 (m, 9H), 1.13-1.19 (m, 1H), 1.86 (quin, J = 3.8 Hz, 2H), 2.00 (quin, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20-2.35 (m, 7H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.03 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.83 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.51 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 9.50 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

[1364] [実施例15j]

2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アセトアミド（化合物15j）

(工程1)

実施例7dの工程1で得られた1-((2S*,4R*)-4-(((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパン-1-オン(70.3 mg, 2.22 mmol)を用いて、実施例7rの工程4と同様にして、4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン(418 mg, 60%)を得た。

ESIMS, $(M+H)^+$, m/z: 315.

[1365] (工程2)

ホスホノ酢酸トリエチル(48.1 mg, 0.215 mmol)をTHF(0.22 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%w/w (鉱油混合物), 8.6 mg, 0.215 mmol)を加え、0 ℃で30分間撹拌した。反応混合物に、工程1で得られた4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン(45.0 mg, 0.143 mmol)のTHF溶液(3 mL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=7/3～1/1)で精製することにより、エチル 2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)アセテート(38.9 mg, 71%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 385.

[1366] (工程3)

工程2で得られたエチル 2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)アセテート(38 mg, 0.099 mmol)および実施例7dの工程3で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(80.0 mg, 0.198 mmol)を用いて、実施例8bの工程2と同様にして、化合物15j (29.1 mg, 42%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 705; $^1$H NMR ($CDCl_3$, δ) 1.07-1.43 (m, 17H), 1.94-2

.13 (m, 2H), 2.15-2.43 (m, 5H), 2.46-2.72 (m, 4H), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.78-5.02 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.18-6.32 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04-7.34 (m, 9H), 7.43-7.56 (m, 1H), 7.97-8.12 (m, 1H).

[1367] [実施例15k]

2-フルオロ-2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)-N-(2-((4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アセトアミド (化合物15k)

(工程1)

実施例15jの工程1で得られた4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン(55.0 mg, 0.175 mmol)および2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル(63.6 mg, 0.262 mmol)を用いて、実施例15jの工程2と同様にして、エチル 2-フルオロ-2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)アセテート(66.7 mg, 95%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 403.

[1368] (工程2)

工程1で得られたエチル 2-フルオロ-2-(4-(((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリデン)アセテート(13 mg, 0.032 mmol)および実施例7dの工程3で得られた2-アミノ-N-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド 塩酸塩(26 mg, 0.064 mmol)を用いて、実施例8bの工程2と同様にして、化合物15k (16.4 mg, 71%)を得た。

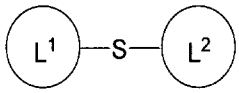
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 723; $^1$H NMR ($CDCl_3$, $\delta$) 1.03-1.49 (m, 16H), 1.94-2.14 (m, 3H), 2.20-2.44 (m, 3H), 2.46-2.72 (m, 4H), 2.78-3.01 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.84 (d,

J = 6.4 Hz, 2H), 4.07-4.22 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.78-5.21 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96-7.34 (m, 10H), 7.44-7.57 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H).

# 請求の範囲

[請求項1] 下記式(I)で表される、化合物またはその薬学的に許容される塩：

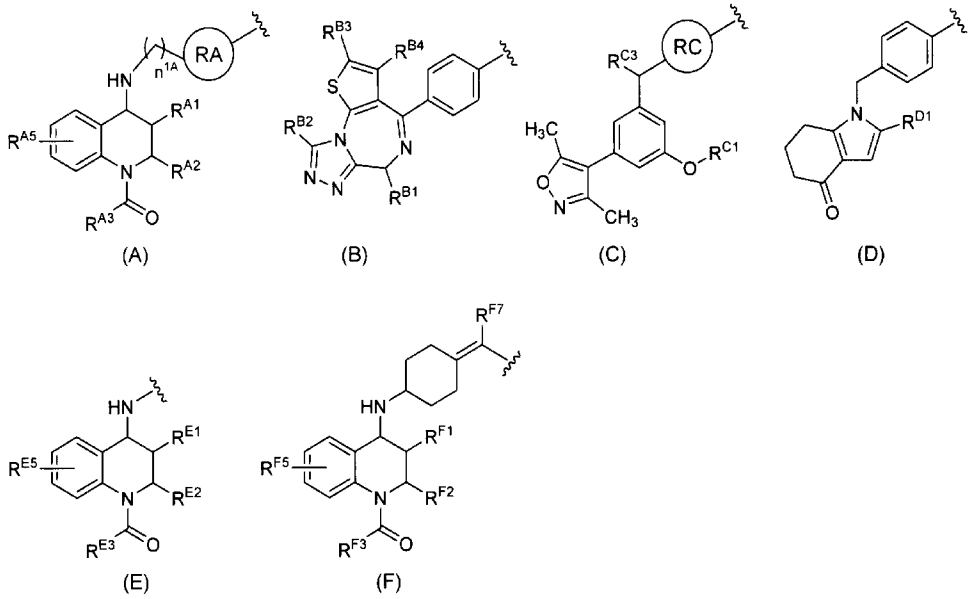
[化1]



(I)

(式中、$L^1$および$L^2$は、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(F)からなる群から選択される1つの式で表される基を表し、Sは、下記式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基を表す：

[化2]



(A) (B) (C) (D) (E) (F)

(式中、波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1}$、$R^{A2}$および$R^{A3}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

$R^{A5}$は、水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニル、置換基を有していてもよいジヒドロ-1H-ピローリルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロ-1H-アゼピニルを表し、

環RAは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイル

、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$n^{1A}$は0または1を表し、

$R^{B1}$は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは$-CH_2CONR^{B5}R^{B6}$（式中、$R^{B5}$および$R^{B6}$は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す）を表し、

$R^{B2}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{B3}$および$R^{B4}$は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

$R^{C1}$は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、

$R^{C3}$は、水素原子またはヒドロキシを表し、

環RCは、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、

$R^{D1}$は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、

$R^{E1}$および$R^{F1}$は、$R^{A1}$と同義であり、

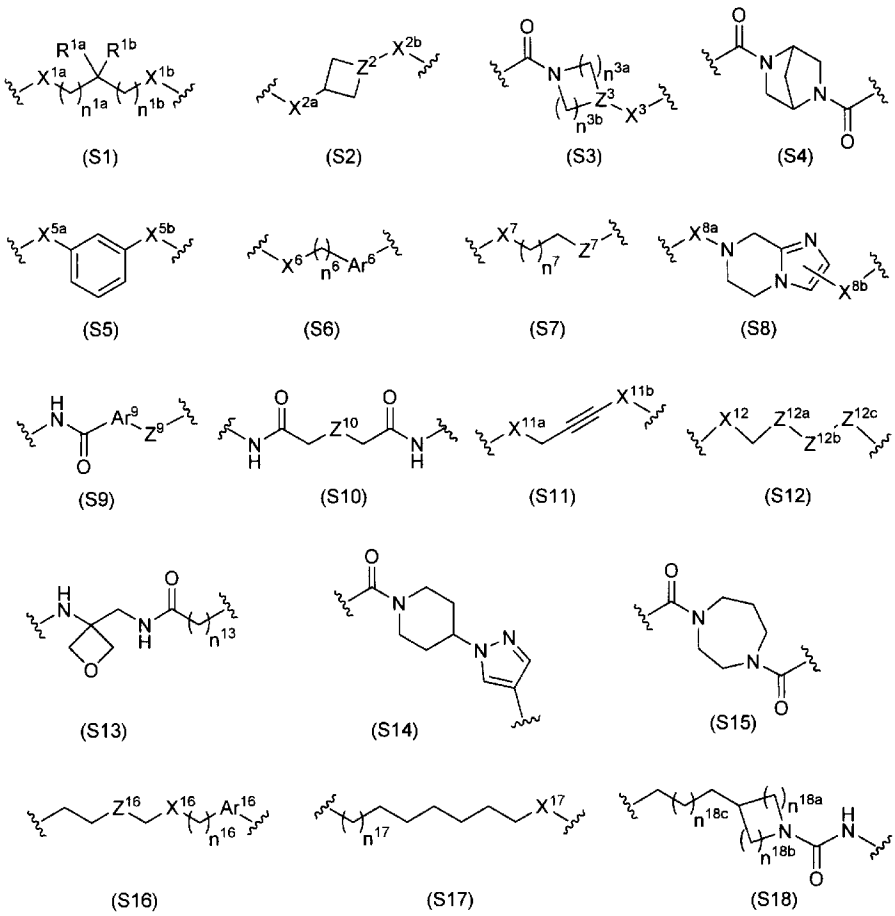
$R^{E2}$および$R^{F2}$は、$R^{A2}$と同義であり、

$R^{E3}$および$R^{F3}$は、$R^{A3}$と同義であり、

$R^{E5}$および$R^{F5}$は、$R^{A5}$と同義であり、並びに

$R^{F7}$は、水素原子またはハロゲンを表す）、

[化3]




(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{1a}$および$n^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a}$および$X^{1b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i) $X^{1a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b}$が-$SO_2$-NH-である場合、(ii) $n^{1a}$および$n^{1b}$が0であり、$X^{1a}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$R^{1a}$および$R^{1b}$は、$R^{1a}$が水素原子を表し、$R^{1b}$が水素原子または低級アルキルを表すか、または、$R^{1a}$および$R^{1b}$が一緒になってカルボニルを表し、

$X^{2a}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し、

$X^{2b}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-または-$CH_2$-を表し(ただし、$X^{2a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{2b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$Z^2$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^2$がNであり、$X^{2b}$が-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-である場合、および(ii) $Z^2$がCHであり、$X^{2b}$が-$CH_2$-である場合を除く)、

$n^{3a}$および$n^{3b}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^3$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、

$Z^3$は、CHまたはNを表し(ただし、(i)$Z^3$がNであり、$X^3$が-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-である場合、および(ii)$Z^3$がNであり、$n^{3a}$または$n^{3b}$が1である場合を除く)、

$X^{5a}$および$X^{5b}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-$SO_2$-を表し(ただし、$X^{5a}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{5b}$が-$SO_2$-NH-である場合を除く)、

$n^6$は、1または2を表し、

$Ar^6$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、

$X^6$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)$Ar^6$がオキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が-NH-$SO_2$-である場合、および(ii)$n^6$が1であり、$Ar^6$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^6$が

-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-、-$CH_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$X^7$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$n^7$は、1、2または3を表し、

$Z^7$は、S、SOまたは$SO_2$を表し

$X^{8a}$は、-C(=O)-、-$CH_2$-または-NH-C(=O)-を表し、

$X^{8b}$は、結合、-C(=O)-、-$CH_2$-または-CH(OH)-を表し、

$Ar^9$は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、

$Z^9$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、(i)$Ar^9$がトリアゾールジイルであり、$Z^9$がNHである場合、および(ii)$Ar^9$がオキサゾールジイルであり、$Z^9$が$CH_2$である場合を除く)、

$Z^{10}$は、OまたはNHを表し、

$X^{11a}$は、-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$X^{11b}$は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表し、

$X^{12}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-を表し、

$Z^{12a}$は、$CH_2$またはNHを表し(ただし、$X^{12}$が-C(=O)-NH-、-$SO_2$-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$Z^{12a}$がNHである場合を除く)、

$Z^{12b}$は、$CH_2$またはOを表し(ただし、$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12b}$がOである場合を除く)、

$Z^{12c}$は、結合、$CH_2$またはOを表し(ただし、(i)$Z^{12b}$がOであり、$Z^{12c}$がOである場合、および(ii)$Z^{12a}$がNHであり、$Z^{12c}$が$CH_2$またはOである場合を除く)、

$n^{13}$は、0、1または2を表し、

$n^{16}$は、1または2を表し、

$Z^{16}$は、結合、$CH_2$またはOを表し、

$X^{16}$は、-$CH_2$-O-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表

し(ただし、$Z^{16}$が0であり、$X^{16}$が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、

$Ar^{16}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表し(ただし、(i)$X^{16}$が$-CH_2-O-$であり、$Ar^{16}$がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)$n^{16}$が1であり、$X^{16}$が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$Ar^{16}$がピラゾールジイルである場合を除く)、

$n^{17}$は、1または2を表し、

$X^{17}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-NH-SO_2-$または-NH-C(=O)-NH-を表し、並びに

$n^{18a}$、$n^{18b}$および$n^{18c}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表す))。

[請求項2] $L^1$が式(A)、(B)、(C)、(D)または(F)で表される基を表し、$L^2$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S2)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4] $L^1$が式(A)、(B)または(C)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5] $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S4)または(S5)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6] $L^1$が式(A)、(B)、(C)または(D)で表される基を表し、$L^2$が式(A)、(B)または(D)で表される基を表し、かつSが式(S6)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S7)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S8)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S9)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項10] $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S10)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

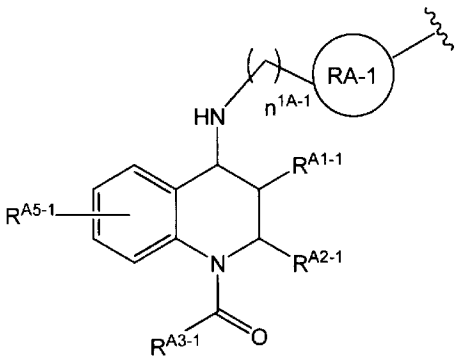
[請求項11] $L^1$が式(A)または(B)で表される基を表し、$L^2$が式(A)または(B)で表される基を表し、かつSが式(S11)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項12] $L^1$が式(A)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S12)、(S13)、(S14)または(S15)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13] $L^1$が式(E)で表される基を表し、$L^2$が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S16)、(S17)または(S18)で表される基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項14] 式(A)が下記式(A)-1である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化4]




(A)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

$R^{A1-1}$が水素原子を表し、

$R^{A2-1}$および$R^{A3-1}$が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、

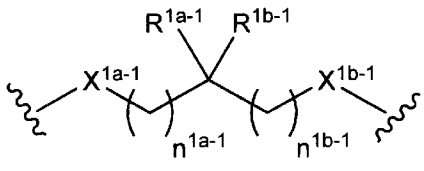
$R^{A5-1}$が水素原子、フッ素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニルを表し、

環RA-1は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイルまたはピペリジンジイルを表し、並びに

$n^{1A-1}$は0または1を表す)。

[請求項15] Sが下記式(S1)-1である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化5]




(S1)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

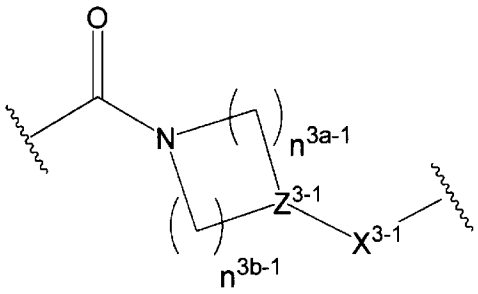
$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、

$X^{1a-1}$および$X^{1b-1}$は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、$-SO_2$-NH-、-NH-$SO_2$-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)$X^{1a-1}$が-NH-$SO_2$-であり、$X^{1b-1}$が$-SO_2$-NH-である場合、(ii)$n^{1a-1}$および$n^{1b-1}$が0であり、$X^{1a-1}$が-C(=O)-NH-、$-SO_2$-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-$SO_2$-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(iii) $X^{1a-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-であり、$X^{1b-1}$が-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-である場合を除く)、並びに

$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$は、$R^{1a-1}$が水素原子を表し、$R^{1b-1}$が水素原子または炭素数1～5のアルキルを表すか、または、$R^{1a-1}$および$R^{1b-1}$が一緒になってカルボニルを表す)。

[請求項16] Sが下記式(S3)-1である、請求項1または4に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩:

[化6]




(S3)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

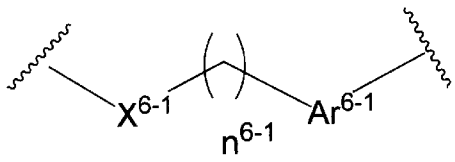
$n^{3a-1}$および$n^{3b-1}$は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、

$X^{3-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-を表し、並びに

$Z^{3-1}$は、CHまたはNを表す(ただし、(i)$Z^{3-1}$がNであり、$X^{3-1}$が-NH-C(=O)-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-$CH_2$-である場合、および(ii)$Z^{3-1}$がNであり、$n^{3a-1}$または$n^{3b-1}$が1である場合を除く))。

[請求項17] Sが下記式(S6)-1である、請求項1または6に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化7]




(S6)-1

(式中、

波線は、$L^1$または$L^2$との結合部位を表し、

$n^{6-1}$は、1または2を表し、

$Ar^{6-1}$は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイル、ピラゾールジイル、チオフェンジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルを表し、並びに

$X^{6-1}$は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-$CH_2$-NH-を表す(ただし、(i)$n^{6-1}$が1であり、$Ar^{6-1}$がピラゾールジイルまたはテトラヒドロピリジンジイルであり、$X^{6-1}$が-C(=O)-NH-または-$CH_2$-NH-である場合を除く))。

[請求項18] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

[請求項19] さらに担体を含む、請求項18に記載の医薬組成物。

[請求項20] ＢＥＴを阻害するための、請求項18または19に記載の医薬組成物。

[請求項21] がんの治療のための、請求項18または19に記載の医薬組成物。

[請求項22] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与することを含む、治療または予防方法。

[請求項23] がんの治療または予防方法である、請求項22に記載の治療または予

防方法。

[請求項24] 医薬として使用するための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項25] がんの治療または予防に使用するための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項26] がんの治療または予防のための薬剤の製造のための、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項27] がんの治療または予防のための、 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項28] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

[請求項29] 請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの予防または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/014042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. see extra sheet

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)
Int.Cl. C07D215/44, A61K31/4709, A61K31/4985, A61K31/551, A61P35/00, C07D215/46, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D487/04, C07D487/08, C07D495/14, C07D519/00

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 | 1971-2019 |
| Registered utility model specifications of Japan | 1996-2019 |
| Published registered utility model applications of Japan | 1994-2019 |

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. |
|---|---|---|
| A | WO 2017/091673 A2 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 01 June 2017 & JP 2018-538281 A & US 2018/0354973 A1 & EP 3380100 A2 & CA 3003288 A & AU 2016361478 A & SG 11201803210Y A & KR 10-2018-0081809 A & CN 108472295 A & CR 20180336 A & MX 2018006499 A & BR 112018009798 A & PE 12982018 A & CL 2018001404 A | 1-29 |
| A | WO 2017/197056 A1 (C4 THERAPEUTICS, INC.) 16 November 2017 (Family: none) | 1-29 |
| A | CHAN, K. H. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 08 June 2017, vol. 61, pp. 504-513 | 1-29 |

☐ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 17 June 2019 (17.06.2019) | 25 June 2019 (25.06.2019) |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan | Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2019/014042

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D215/44(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D215/46(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i, C07D495/14(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０１４０４２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D215/44, A61K31/4709, A61K31/4985, A61K31/551, A61P35/00, C07D215/46, C07D401/12, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D487/04, C07D487/08, C07D495/14, C07D519/00

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

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２０１９年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２０１９年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２０１９年 |

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）

CAplus/REGISTRY (STN)

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 |
|---|---|---|
| A | WO 2017/091673 A2 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 2017.06.01, & JP 2018-538281 A & US 2018/0354973 A1 & EP 3380100 A2 & CA 3003288 A & AU 2016361478 A & SG 11201803210Y A & KR 10-2018-0081809 A & CN 108472295 A & CR 20180336 A & MX 2018006499 A & BR 112018009798 A & PE 12982018 A & CL 2018001404 A | 1-29 |
| A | WO 2017/197056 A1 (C4 THERAPEUTICS, INC.) 2017.11.16, (ファミリーなし) | 1-29 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「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
「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）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「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
「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矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「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
「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
「＆」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| １７．０６．２０１９ | ２５．０６．２０１９ |


国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　５８０９
伊佐地　公美
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　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 |
|---|---|---|
| A | CHAN, K.-H. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2017.06.08, Vol. 61, pp. 504-513 | 1-29 |

発明の属する分野の分類
C07D215/44(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i,
A61K31/551(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D215/46(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D487/04(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i, C07D495/14(2006.01)i,
C07D519/00(2006.01)i