(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7642552号
(P7642552)

(45)発行日　令和7年3月10日(2025.3.10)

(24)登録日　令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/4709(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ　31/551 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/551	

請求項の数　15　（全387頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-551352(P2021-551352)
(86)(22)出願日　令和2年9月30日(2020.9.30)
(86)国際出願番号　PCT/JP2020/037074
(87)国際公開番号　WO2021/065980
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
審査請求日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(31)優先権主張番号　特願2019-180349(P2019-180349)
(32)優先日　令和1年9月30日(2019.9.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000001029
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町一丁目９番２号
(74)代理人　100091487
弁理士　中村 行孝
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100126099
弁理士　反町 洋
(74)代理人　100172557
弁理士　鈴木 啓靖
(72)発明者　山本 圭介
東京都千代田区大手町一丁目９番２号
最終頁に続く

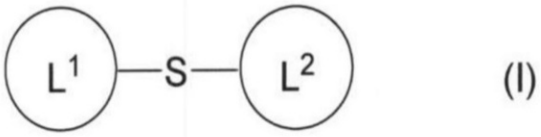
(54)【発明の名称】　ＢＥＴ分解剤

(57)【特許請求の範囲】

【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を有効成分として含む、ＢＥＴ分解剤：

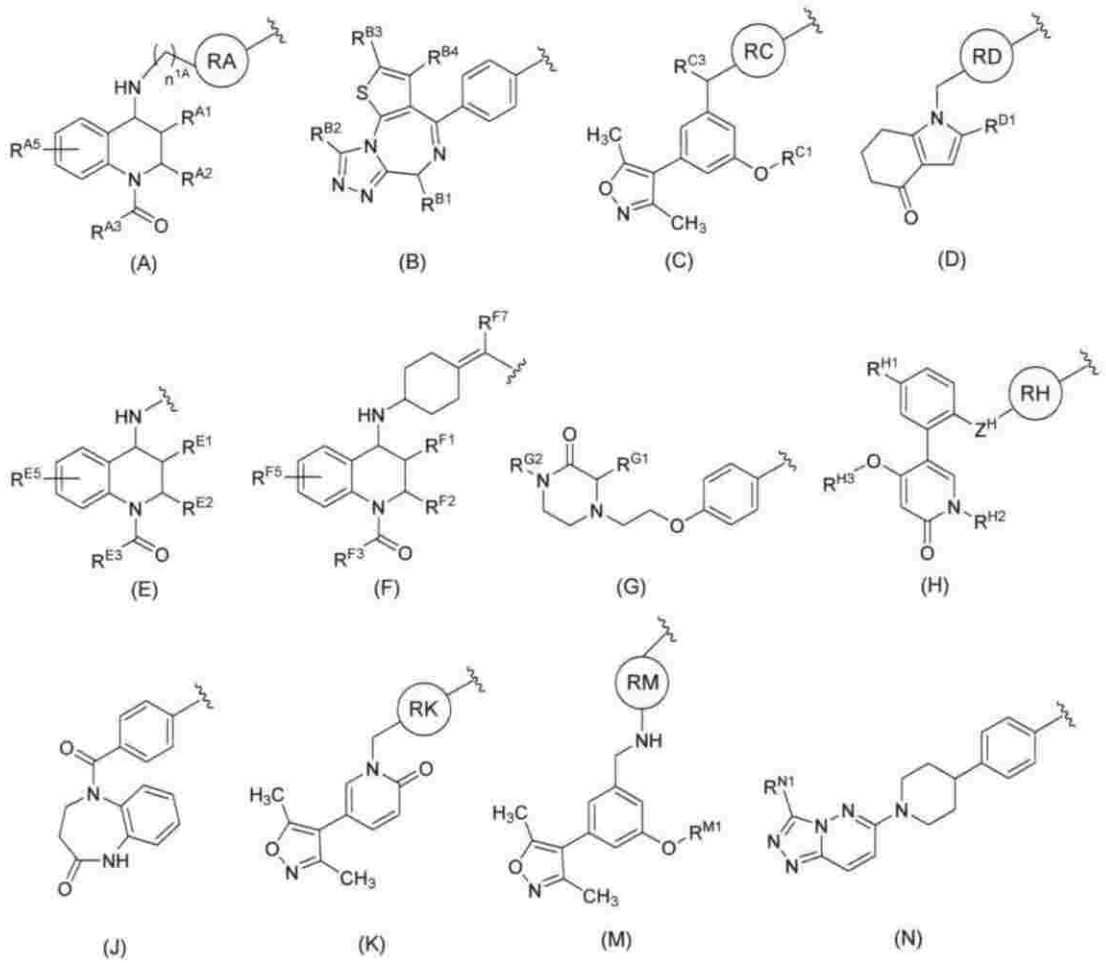
【化１】



(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)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり:

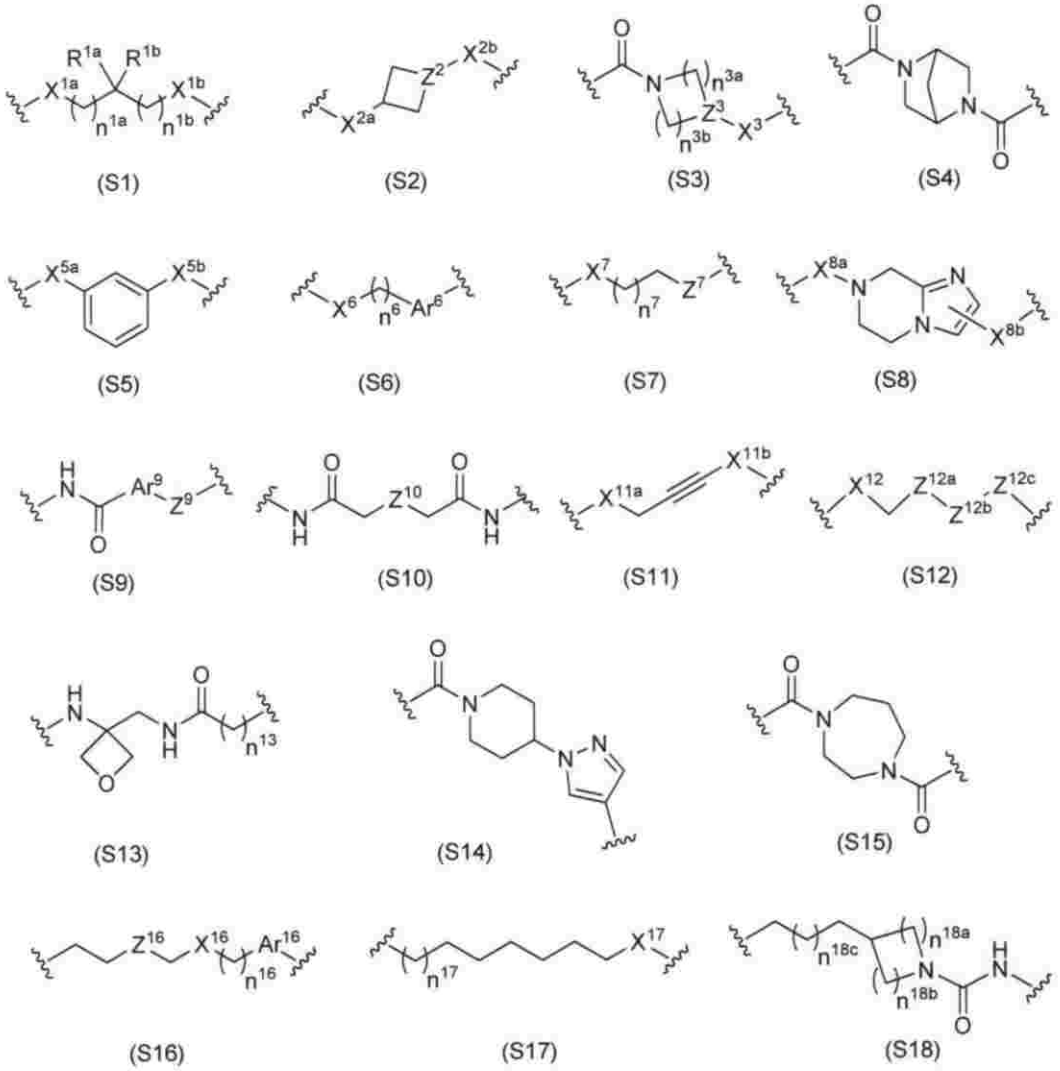
【化２】



（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、ホ

モピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
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、
環RDは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{E1}およびR^{F1}は、R^{A1}と同義であり、R^{E1}とR^{F1}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E2}およびR^{F2}は、R^{A2}と同義であり、R^{E2}とR^{F2}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E3}およびR^{F3}は、R^{A3}と同義であり、R^{E3}とR^{F3}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E5}およびR^{F5}は、R^{A5}と同義であり、R^{E5}とR^{F5}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{F7}は、水素原子またはハロゲンを表し、
R^{G1}およびR^{G2}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^{H1}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2}およびR^{H3}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H}は、CH_2またはOを表し、
環RHは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RKは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RMは、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)
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】



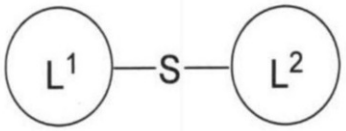
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
n^{1a}およびn^{1b}は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、
X^{1a}およびX^{1b}は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し、
R^{1a}およびR^{1b}は、R^{1a}が水素原子を表し、R^{1b}が水素原子または低級アルキルを表すか、または、R^{1a}およびR^{1b}が一緒になってカルボニルを表し、
X^{2a}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、
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))。

【請求項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を有効成分として含む、BET分解剤：

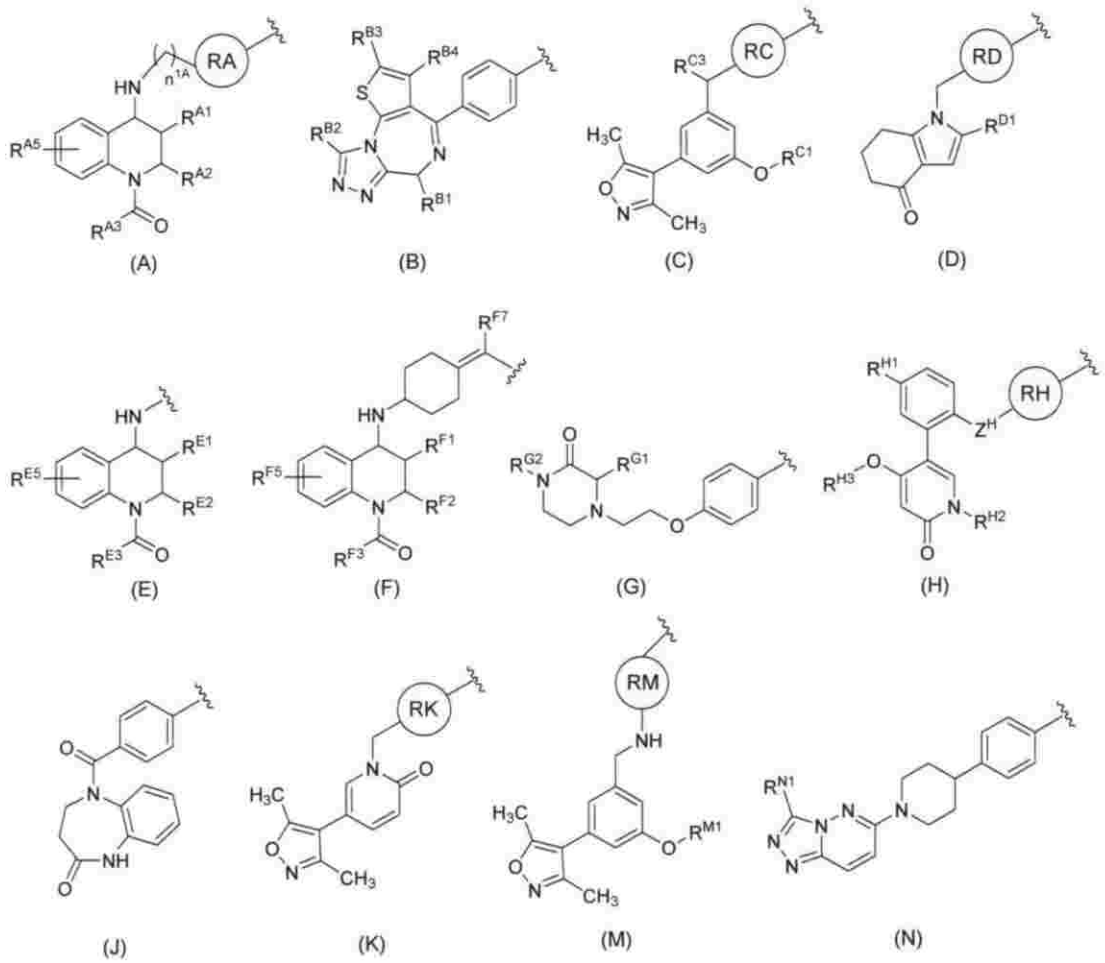
【化４】



(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)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり:

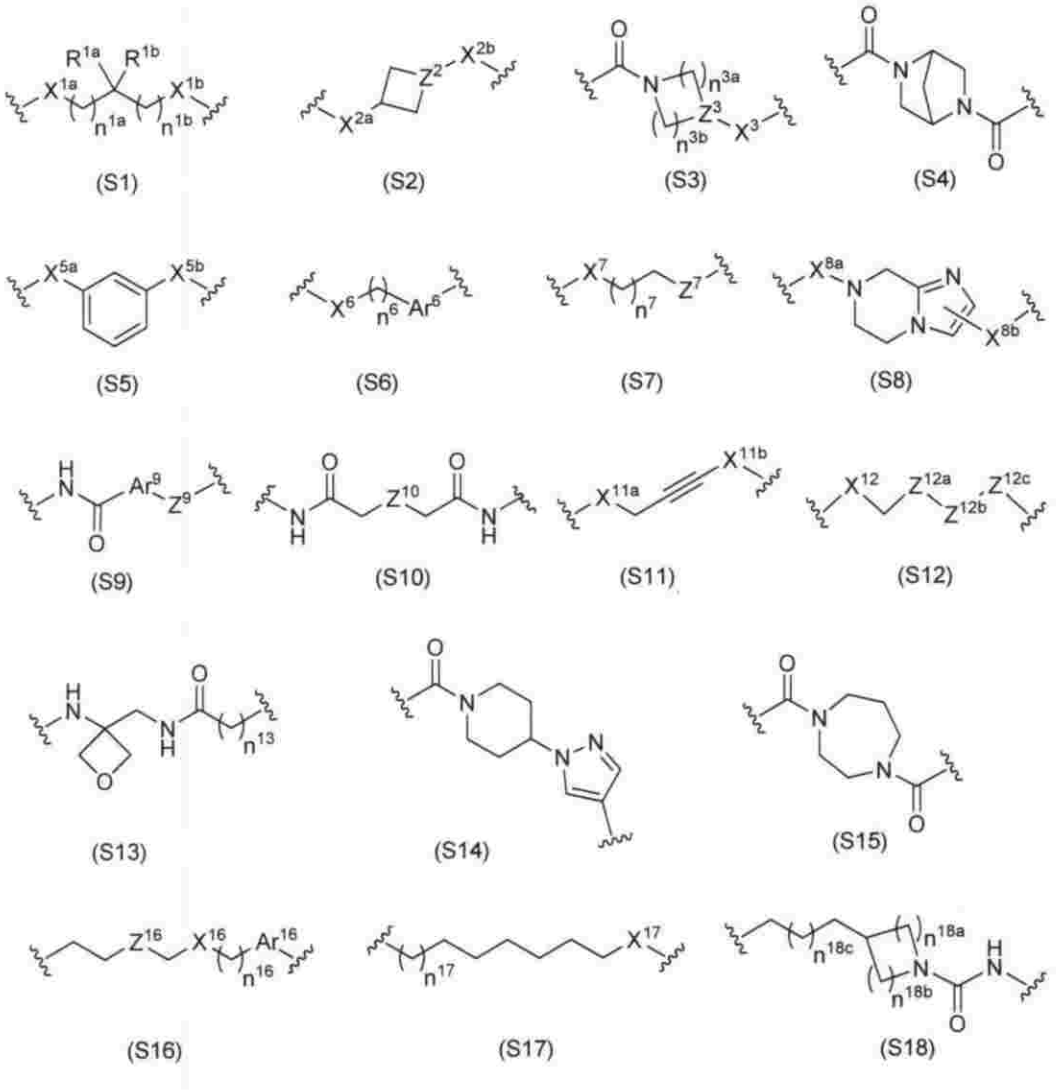
【化５】



（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、ホ

モピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
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、
環RDは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{E1}およびR^{F1}は、R^{A1}と同義であり、R^{E1}とR^{F1}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E2}およびR^{F2}は、R^{A2}と同義であり、R^{E2}とR^{F2}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E3}およびR^{F3}は、R^{A3}と同義であり、R^{E3}とR^{F3}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E5}およびR^{F5}は、R^{A5}と同義であり、R^{E5}とR^{F5}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{F7}は、水素原子またはハロゲンを表し、
R^{G1}およびR^{G2}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^{H1}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2}およびR^{H3}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H}は、CH_2またはOを表し、
環RHは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RKは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RMは、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)
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】



(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、

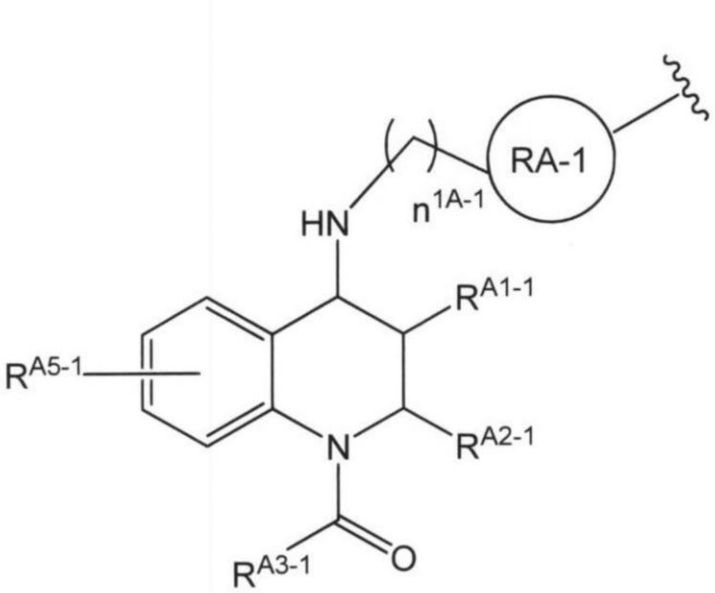
X^{2b}は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-または-CH_2-を表し(ただし、X^{2a}が-NH-SO_2-であり、X^{2b}が-SO_2-NH-である場合を除く)、

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))。

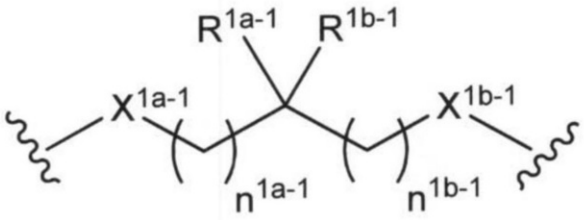
【請求項３】
L^1が式(A)、(B)、(C)、(D)、(F)または(G)で表される基を表し、L^2が式(A)、(B)、(C)、(D)、(H)、(J)、(K)または(M)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、請求項１または２に記載のBET分解剤。

【請求項４】
式(A)が下記式(A)-1である、請求項１～３のいずれか一項に記載のBET分解剤：
【化７】



(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５】
Sが下記式(S1)-1である、請求項１～３のいずれか一項に記載のBET分解剤：
【化８】



(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６】

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、請求項１または２に記載のBET分解剤であって、

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、BET分解剤。

【請求項７】

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、請求項１または２に記載のBET分解剤であって、

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、BET分解剤。

【請求項８】

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、請求項１または２に記載のBET分解剤であって、

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、

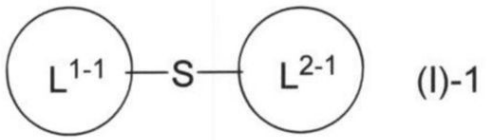
X^{1a}およびX^{1b}が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、および

R^{1a}が水素原子を表し、R^{1b}が水素原子を表す、BET分解剤。

【請求項９】

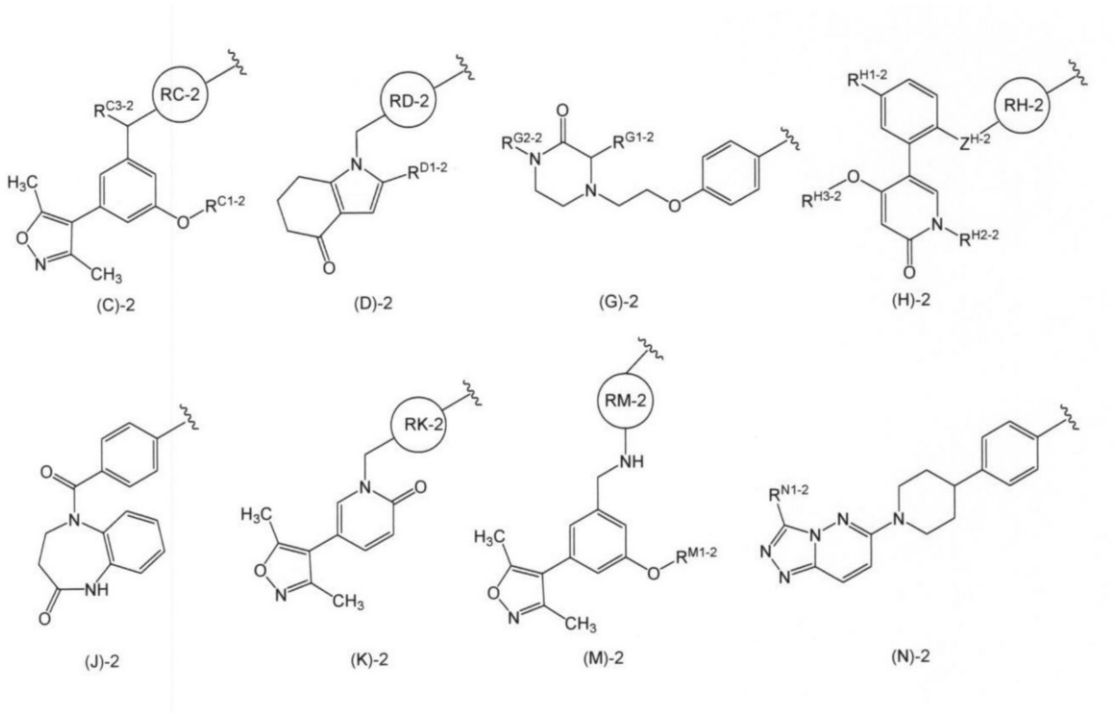
下記式(I)-1で表される化合物またはその薬学的に許容される塩:

【化９】



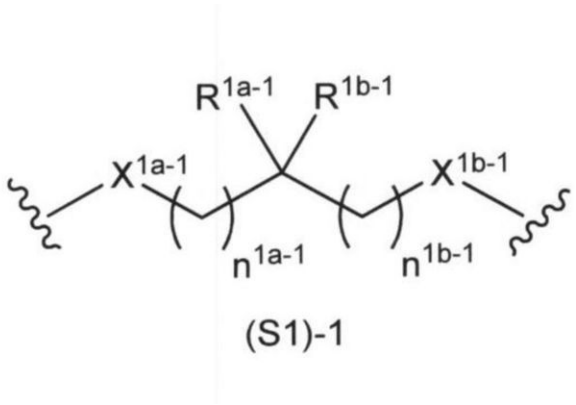
(式中、L^{1-1}およびL^{2-1}の一方は、下記式(C)-2、(D)-2、(G)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2、(M)-2および(N)-2からなる群から選択される1つの式で表される基であり、L^{1-1}およびL^{2-1}のもう一方は、請求項1に記載の式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり、かつSは、請求項１または２に記載の式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基である:

【化１０】



(式中、波線はSとの結合部位を表し、
R^{C1-2}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^{C3-2}は、水素原子またはヒドロキシを表し、
環RC-2は、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
R^{D1-2}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、
環RD-2は、シクロアルカンジイルを表し、
R^{G1-2}およびR^{G2-2}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^{H1-2}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2-2}およびR^{H3-2}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H-2}は、CH_2またはOを表し、
環RH-2は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RK-2は、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1-2}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RM-2は、シクロアルカンジイルを表し、並びに

R^{N1-2}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)。
【請求項１０】
L^{1-1}が式(G)-2で表される基で表し、L^{2-1}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、請求項９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】
Sが下記式(S1)-1である、請求項９または１０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：
【化１１】

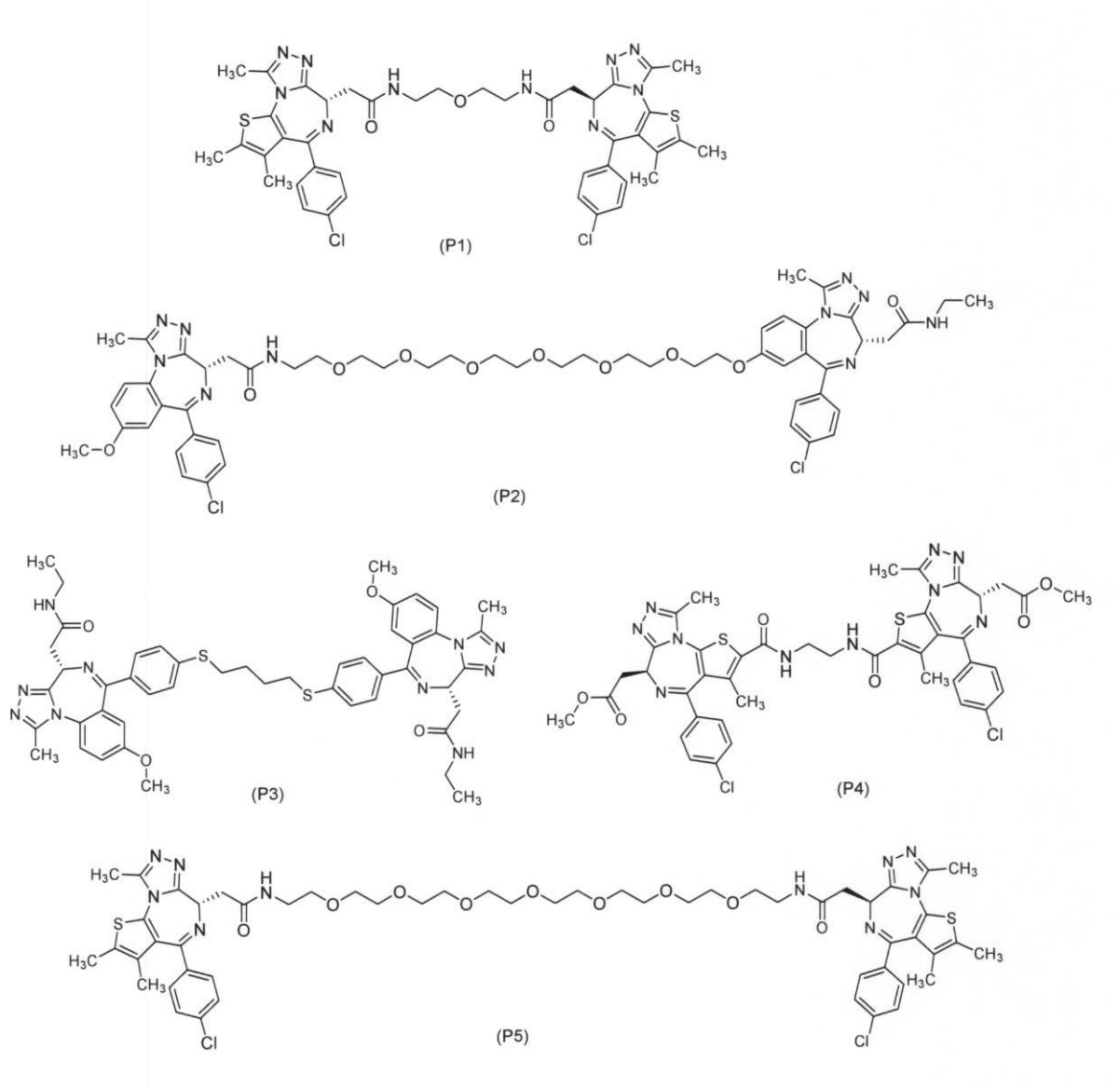


(S1)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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１２】
請求項９～１１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１３】
さらに担体を含む、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
請求項９～１１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、BET分解剤。
【請求項１５】
請求項９～１１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。
【発明の詳細な説明】
【関連出願の参照】
【０００１】
本特許出願は、２０１９年９月３０日に出願された日本出願特願２０１９－１８０３４９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の開示の一部とされる。
【技術分野】

【０００２】
本発明は、BETタンパク質に対して分解作用を有するBET分解剤に関する。
【背景技術】
【０００３】
ヒトにおいては、ヒストンタンパク質のアセチル化リシンを認識する46のブロモドメインタンパク質が知られている。その中の一つとして、BET(bromodomain and extra-terminal 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ファミリータンパク質は、N末端に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タンパク質は、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融合タンパク質によって、c-MYCタンパク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】



【０００７】

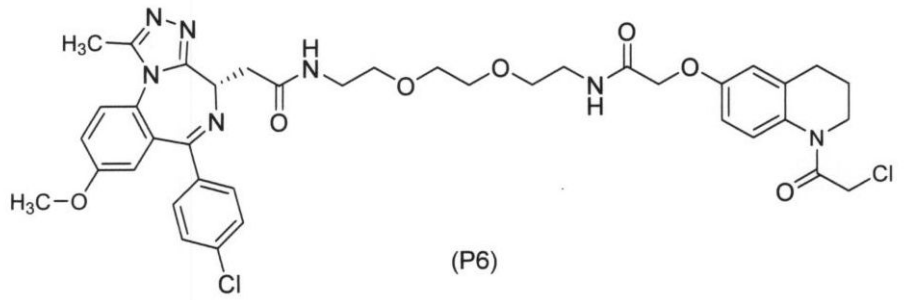
近年、新しいBET機能調節薬としてBETタンパク質をユビキチン－プロテアソーム系で分解する化合物が報告されている。BETタンパク質を分解することにより、BET阻害薬よりも効率的にがん細胞のアポトーシスを誘導することが知られている(非特許文献13参照)。したがって、BET分解薬は同阻害薬よりも優れた抗がん剤になりうると期待できる。一方で、BET阻害薬の臨床試験では、血小板減少などの血液毒性が有害事象として報告されている(非特許文献14参照)。

【０００８】

BET分解薬としては、BETタンパク質に対する低分子リガンドとユビキチン化酵素E3リガーゼのリガンドのキメラ分子PROTACが代表例である。なかでも、DCAF16を用いたPROTACとしては、(P6)で表される化合物が知られている(非特許文献15参照)。

【０００９】

【化２】



【００１０】
しかしながら、これらの薬剤のBETタンパク質に対する分解作用は依然として不十分であり、より強力なBETタンパク質に対する分解作用を有する薬剤が求められている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１１】
【文献】国際公開第2013/033268号パンフレット
【文献】国際公開第2015/081284号パンフレット
【文献】国際公開第2017/091673号パンフレット
【非特許文献】
【００１２】
【文献】ネイチャー(Nature)、2011年、第478巻、p.524-528
【文献】セル(Cell)、2011年、第146巻、p.904-917
【文献】ネイチャー(Nature)、2010年、第468巻、p.1119-1123
【文献】キャンサーリサーチ (Cancer Res.)、2003年、第63巻、p.304-307
【文献】セル(Cell)、2013年、第153巻、p.320－334
【文献】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
【文献】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.
【文献】オンコターゲット (Oncotarget)、2015年、第6巻、p.17698-17712.
【文献】ブラッド (Blood)、2015年、第126巻、p.4255-4255
【文献】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
【文献】キャンサー リサーチ (Cancer Res.)、2016年、第76巻、p.4718-4718.
【文献】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
【文献】サイエンス (Science)、2015年、第348巻、p.1376-1381
【文献】ランセット ヘマトロジー (Lancet Haematol.)、2016年、第3巻、e196-204
【文献】ネイチャー ケミカル バイオロジー(Nat. Chem. Bio.)、2018年、第15巻、p.737-746
【発明の概要】
【００１３】
本発明は、BETタンパク質に対して分解作用を有するBET（タンパク質）分解剤または化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００１４】
本発明では、2つのBETタンパク質に対する低分子リガンドを、特定の構造のスペーサーで結合させた化合物またはその薬学的に許容される塩を、BET分解剤として用いることが

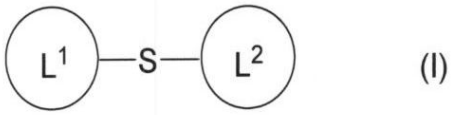
できること等を見出した。また、本発明のBET分解剤または化合物もしくはその薬学的に許容される塩が、強力な抗がん活性を有することを見出した。

【００１５】

本発明は、以下の(1)～(91)に関する。

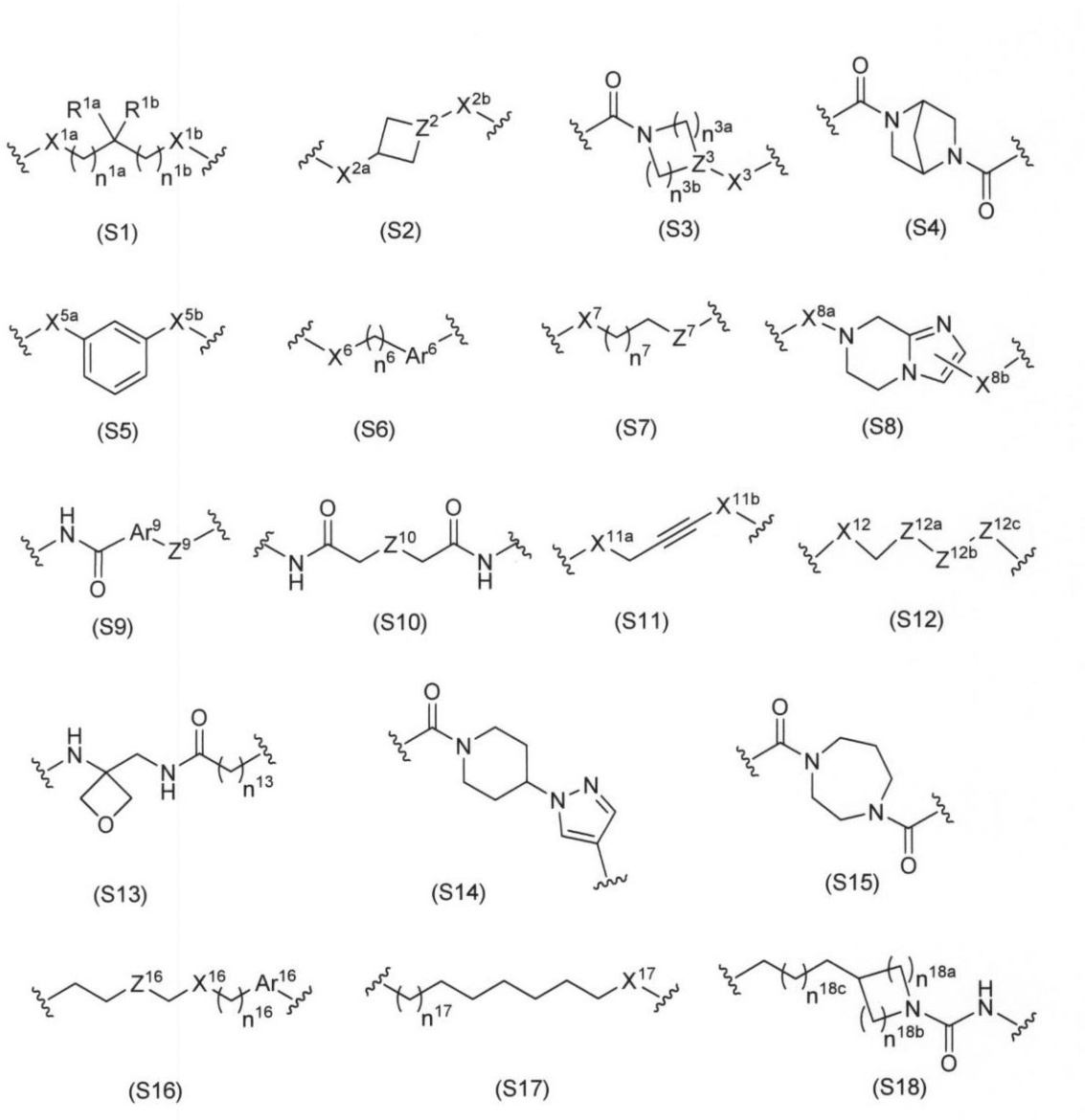
(1) 下記式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、BET分解剤：

【化３】



(式中、L^1およびL^2は、それぞれ同一または異なって、BETタンパク質に対する低分子リガンドを表し、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:

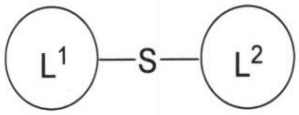
【化４】



(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、
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を有効成分として含む、BET分解剤：

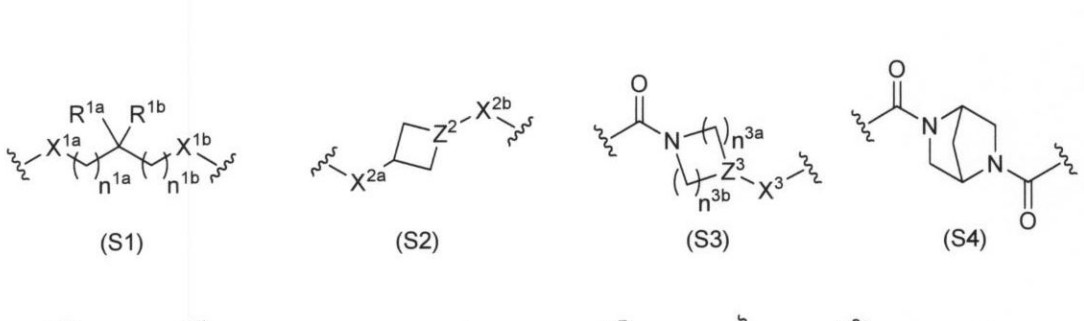
【化５】



(I)

(式中、L^1およびL^2は、それぞれ同一または異なって、BETタンパク質に対する低分子リガンドを表し、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】

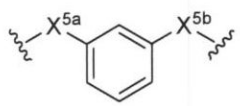


(S1)

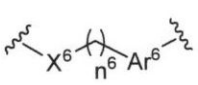
(S2)

(S3)

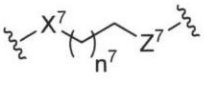
(S4)



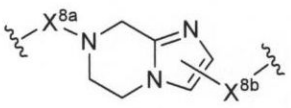
(S5)



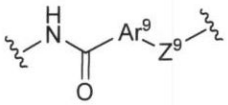
(S6)



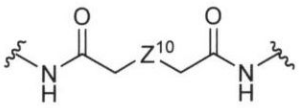
(S7)



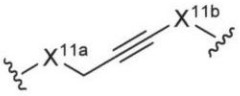
(S8)



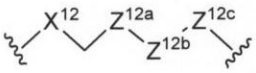
(S9)



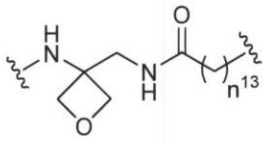
(S10)



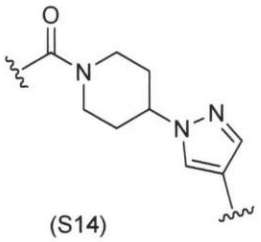
(S11)



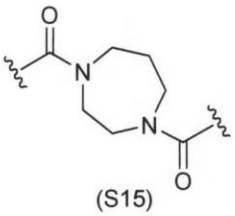
(S12)



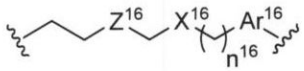
(S13)



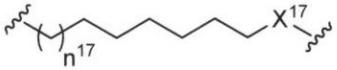
(S14)



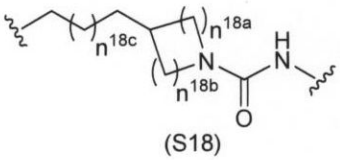
(S15)



(S16)



(S17)



(S18)

(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)、

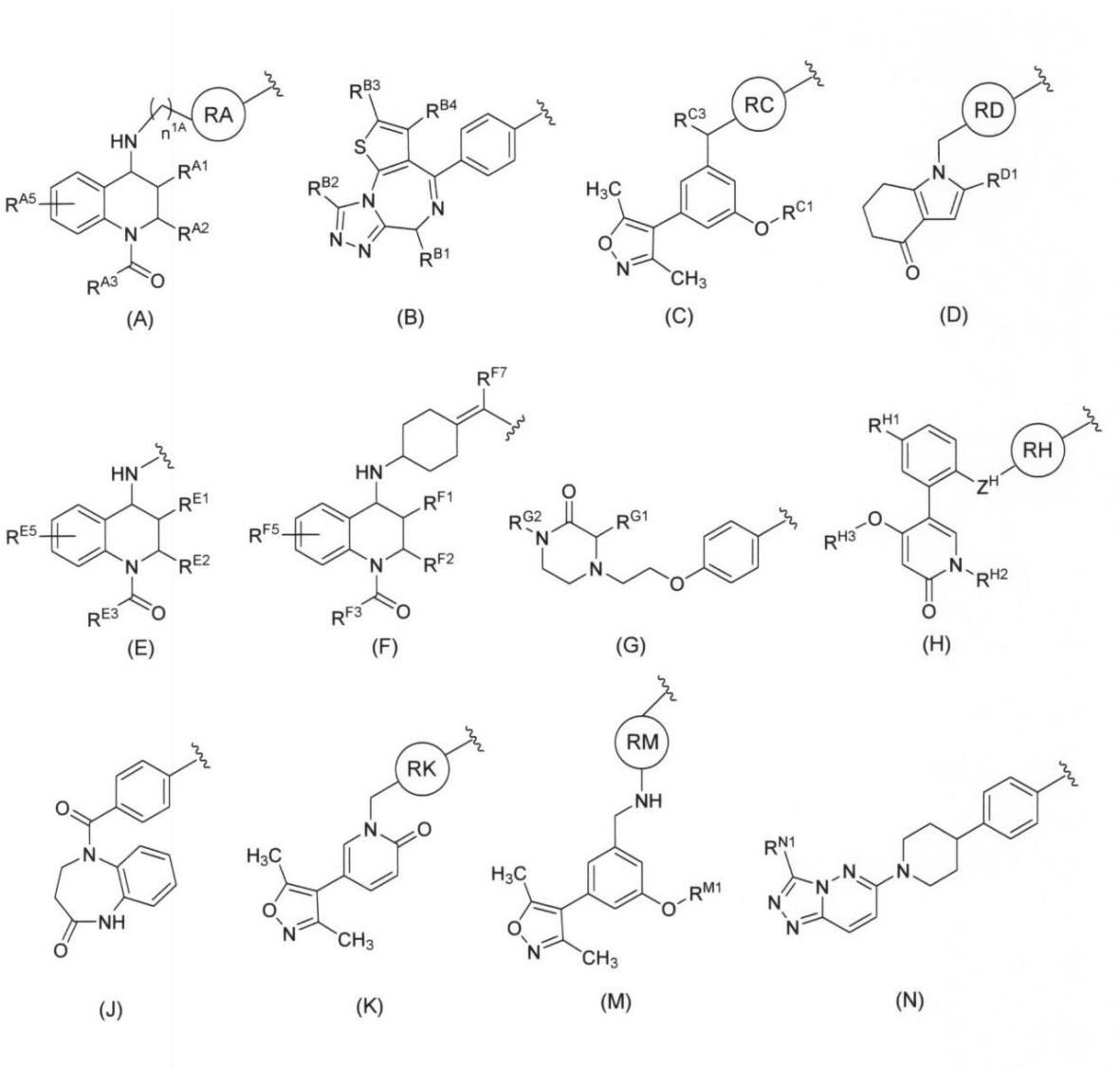
n^{17}は、1または2を表し、

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およびL^2が、それぞれ同一または異なって、下記式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)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、(1)または(2)に記載のBET分解剤：

【化７】



(式中、波線はSとの結合部位を表し、

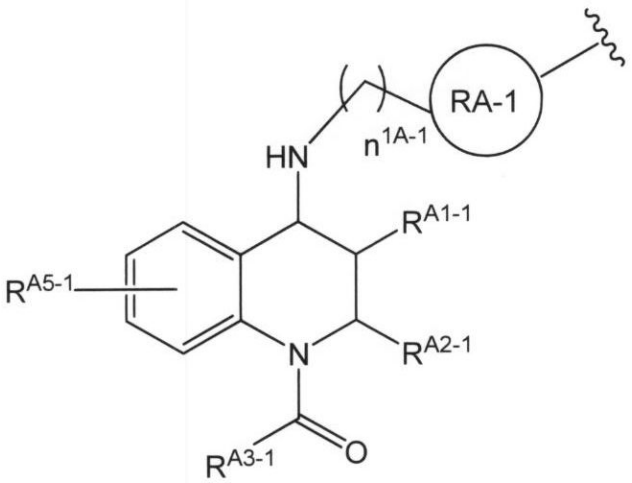
R^{A1}、R^{A2}およびR^{A3}は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表し、

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、ホモピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
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、
環RDは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{E1}およびR^{F1}は、R^{A1}と同義であり、R^{E1}とR^{F1}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E2}およびR^{F2}は、R^{A2}と同義であり、R^{E2}とR^{F2}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E3}およびR^{F3}は、R^{A3}と同義であり、R^{E3}とR^{F3}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E5}およびR^{F5}は、R^{A5}と同義であり、R^{E5}とR^{F5}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{F7}は、水素原子またはハロゲンを表し、
R^{G1}およびR^{G2}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^{H1}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2}およびR^{H3}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^Hは、CH_2またはOを表し、
環RHは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RKは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RMは、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)。
(4) L^1が式(A)、(B)、(C)、(D)、(F)または(G)で表される基を表し、L^2が式(A)、(B)、(C)、(D)、(H)、(J)、(K)または(M)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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(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(S2)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(6) L^1が式(A)、(B)、(C)、(G)または(N)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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(7) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(8) L^1が式(A)、(B)、(C)、(D)、(G)または(H)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(S6)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(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(S7)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。

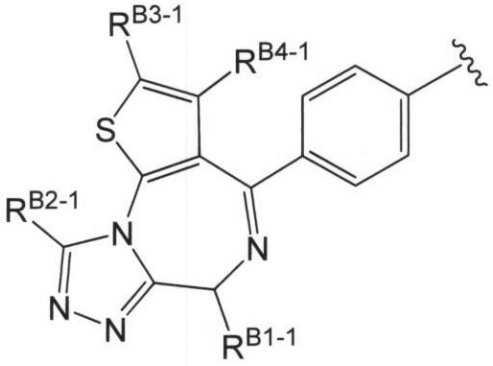
(10) L^1が式(A)または(B)で表される基を表し、L^2が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S8)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(11) L^1が式(A)で表される基を表し、L^2が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S9)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(12) L^1が式(A)または(B)で表される基を表し、L^2が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S10)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(13) L^1が式(A)または(B)で表される基を表し、L^2が式(A)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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(14) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(15) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤。
(16) 式(A)が下記式(A)-1である、(1)～(15)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化８】



(A)-1

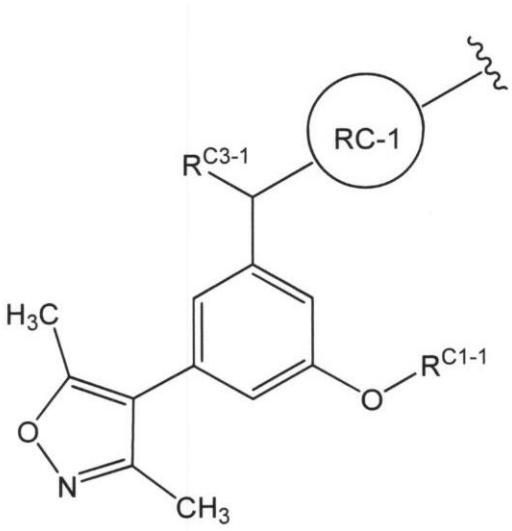
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{A1-1}が水素原子を表し、
R^{A2-1}およびR^{A3-1}が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、
R^{A5-1}が水素原子、フッ素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニルまたは置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジニルを表し、
環RA-1は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、ピリジンジイルまたはピペリジンジイルを表し、並びに
n^{1A-1}は0または1を表す)。
(17) 式(B)が下記式(B)-1である、(1)～(4)、(6)、(8)～(10)、(12)および(13)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化９】



(B)-1

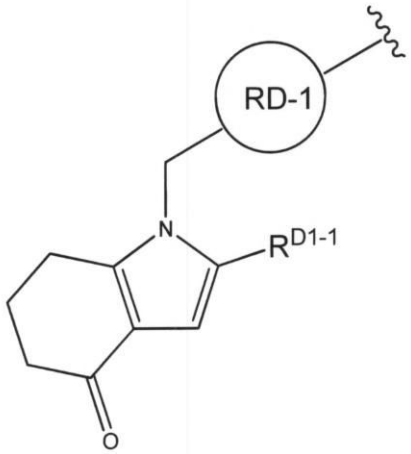
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{B1-1}は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニルメチル、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルメチルまたは-$CH_2CONR^{B5-1}R^{B6-1}$ (式中、R^{B5-1}およびR^{B6-1}は、それぞれ同一または異なって、水素原子または炭素数1～5のアルキルを表すか、隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素脂肪族複素環基を表す)を表し、
R^{B2-1}は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルを表し、並びに
R^{B3-1}およびR^{B4-1}は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルを表す）。
(18) 式(C)が下記式(C)-1である、(1)～(4)、(6)および(8)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化１０】



(C)-1

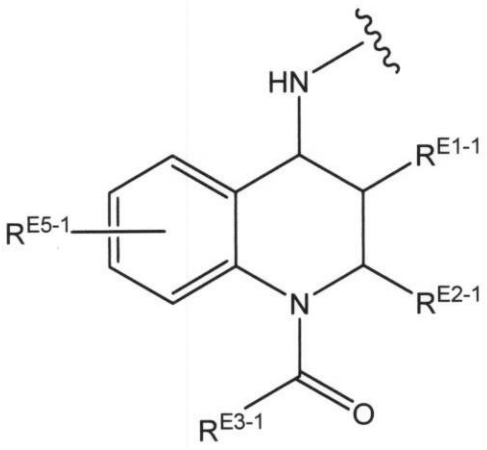
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{C1-1}は、水素原子を表し、
R^{C3-1}は、水素原子またはヒドロキシを表し、並びに
環RC-1は、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3

.3]ヘプタンジイルを表す）。
(19) 式(D)が下記式(D)-1である、(1)～(4)および(8)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化１１】



(D)-1

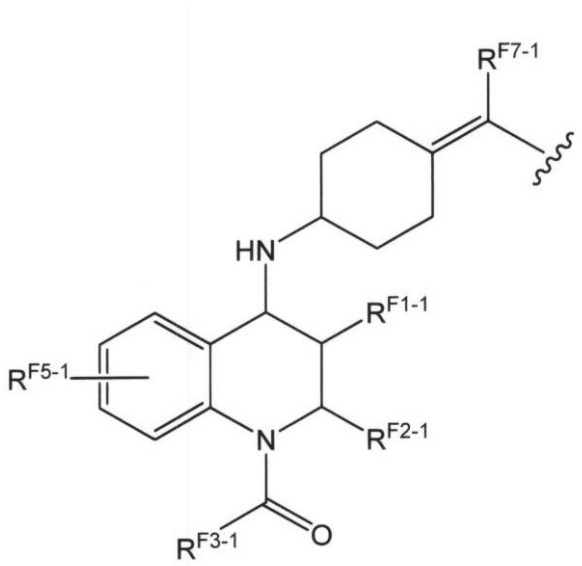
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{D1-1}は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキルまたは置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニルを表し、並びに
環RD-1は、ベンゼンジイルまたはシクロヘキサンジイルを表す)。
(20) 式(E)が下記式(E)-1である、(1)～(3)および(15)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化１２】



(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）。
(21) 式(F)が下記式(F)-1である、(1)～(4)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１３】

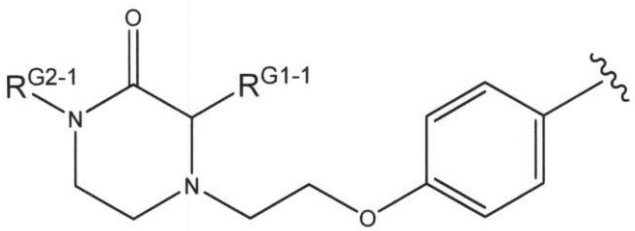


(F)-1

(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)。

(22) 式(G)が下記式(G)-1である、(1)～(4)、(6)および(8)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１４】

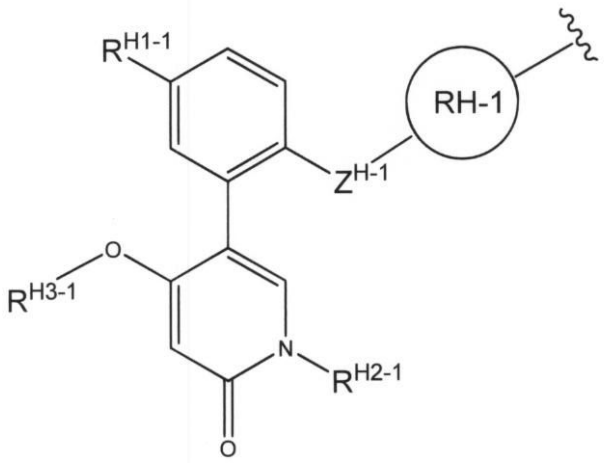


(G)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、並びに
R^{G1-1}およびR^{G2-1}は、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表す）。

(23) 式(H)が下記式(H)-1である、(1)～(4)および(8)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１５】

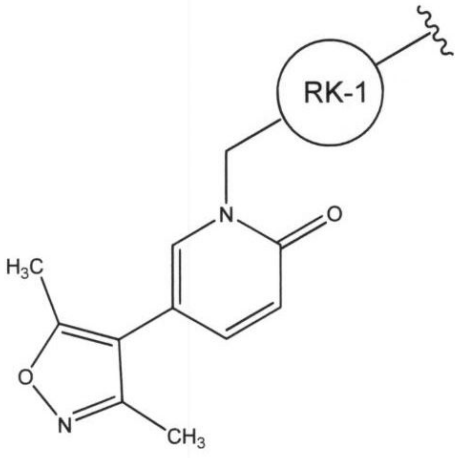


(H)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{H1-1}は水素原子または炭素数1～5のアルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2-1}およびR^{H3-1}は、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、
Z^{H-1}は、CH_2またはOを表し、並びに
環RH-1はベンゼンジイル、シクロヘキサンジイルまたはピペリジンジイルを表す）。

(24) 式(K)が下記式(K)-1である、(1)～(4)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１６】

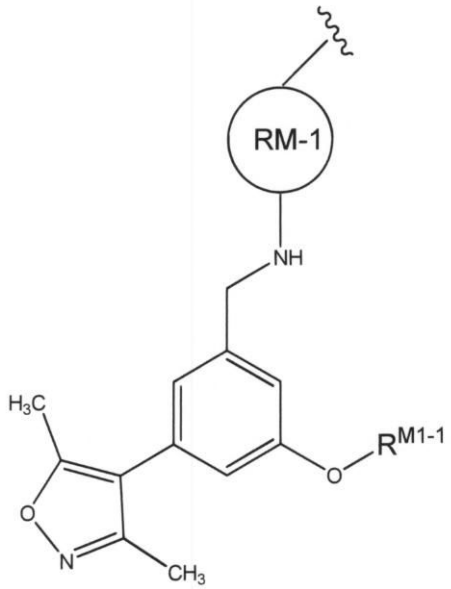


(K)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、並びに
環RK-1はベンゼンジイルまたはシクロヘキサンジイルを表す）。

(25) 式(M)が下記式(M)-1である、(1)～(4)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１７】

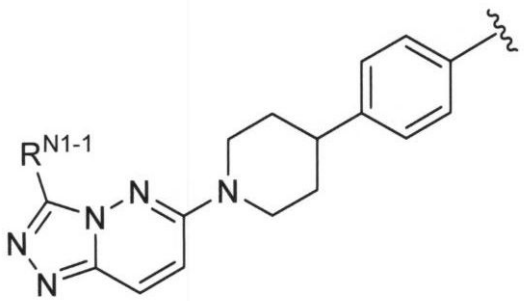


(M)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{M1-1}は水素原子を表し、並びに
環RM-1は炭素数5～8のビシクロアルカンジイルを表す）。

(26) 式(N)が下記式(N)-1である、(1)～(3)および(6)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１８】

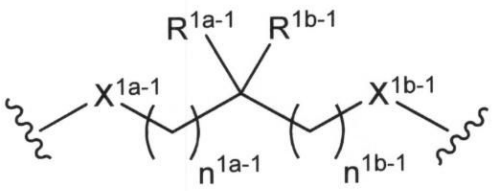


(N)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{N-1}はハロゲンを表す）。

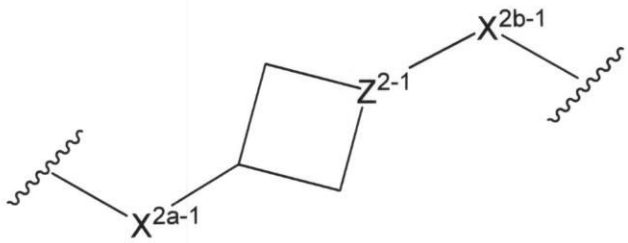
(27) Sが下記式(S1)-1である、(1)～(4)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化１９】



(S1)-1

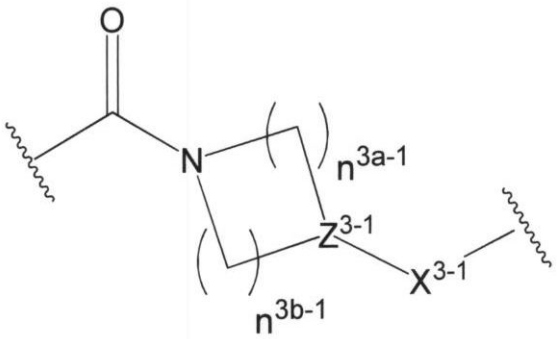
（式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
n^{1a-1}およびn^{1b-1}は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、
X^{1a-1}およびX^{1b-1}は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し(ただし、(i)X^{1a-1}が-NH-SO_2-であり、X^{1b-1}が-SO_2-NH-である場合、(ii)n^{1a-1}およびn^{1b-1}が0であり、X^{1a-1}が-C(=O)-NH-、-SO_2-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-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）。
(28) Sが下記式(S2)-1である、(1)～(3)および(5)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化２０】



(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)。
(29) Sが下記式(S3)-1である、(1)～(3)および(6)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化２１】

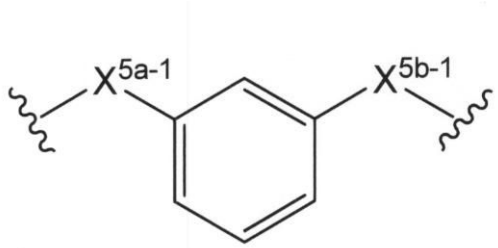


(S3)-1

（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)）。

(30) Sが下記式(S5)-1である、(1)～(3)および(7)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化２２】

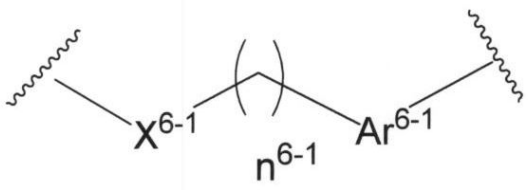


(S5)-1

（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)。

(31) Sが下記式(S6)-1である、(1)～(3)および(8)のいずれかに記載のBET分解剤：

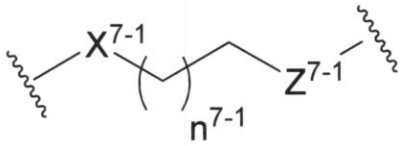
【化２３】



(S6)-1

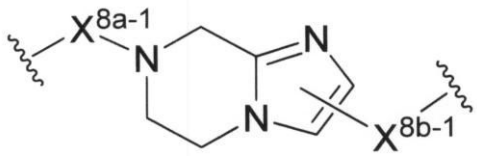
（式中、

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))。
(32) Sが下記式(S7)-1である、(1)～(3)および(9)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化２４】



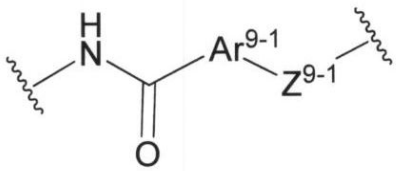
(S7)-1

(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)。
(33) Sが下記式(S8)-1である、(1)～(3)および(10)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化２５】



(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)。
(34) Sが下記式(S9)-1である、(1)～(3)および(11)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化２６】



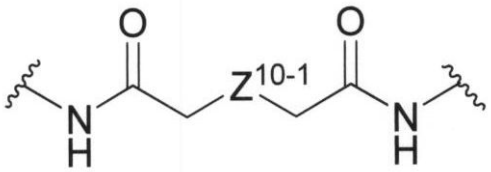
(S9)-1

(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))。

(35) Sが下記式(S10)-1である、(1)～(3)および(12)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化２７】

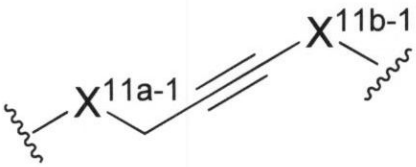


(S10)-1

(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)。

(36) Sが下記式(S11)-1である、(1)～(3)および(13)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化２８】

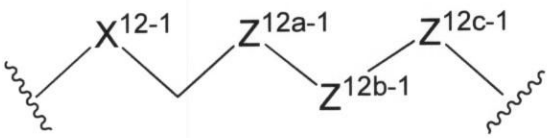


(S11)-1

(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)。

(37) Sが下記式(S12)-1である、(1)～(3)および(14)のいずれかに記載のBET分解剤：

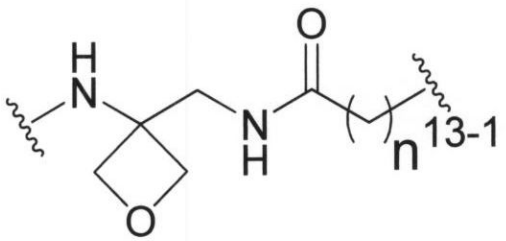
【化２９】



(S12)-1

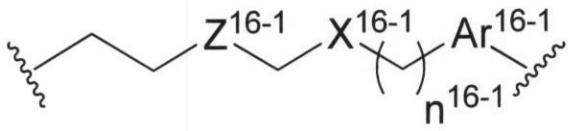
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
X^{12-1}は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、
Z^{12a-1}は、CH_2またはNHを表し(ただし、X^{12-1}が-C(=O)-NH-であり、Z^{12a-1}がNHで

ある場合を除く)、
Z^{12b-1}は、CH_2またはOを表し(ただし、Z^{12a-1}がNHであり、Z^{12b-1}がOである場合を除く)、並びに
Z^{12c-1}は、結合またはOを表す(ただし、(i)Z^{12b-1}がOであり、Z^{12c-1}がOである場合、および(ii)Z^{12a-1}がNHであり、Z^{12c-1}がOである場合を除く))。
(38) Sが下記式(S13)-1である、(1)～(3)および(14)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化３０】



(S13)-1

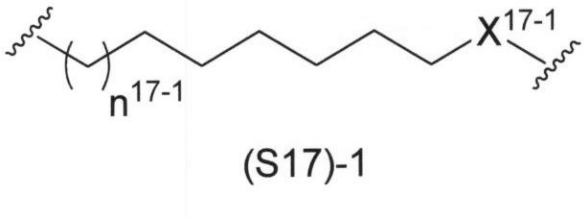
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、並びに
n^{13-1}は、0または2を表す)。
(39) Sが下記式(S16)-1である、(1)～(3)および(15)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化３１】



(S16)-1

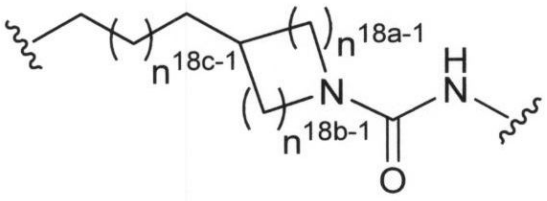
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
n^{16-1}は、1または2を表し、
Z^{16-1}は、結合、CH_2またはOを表し、
X^{16-1}は、-CH_2-O-または-C(=O)-NH-を表し、並びに
Ar^{16-1}は、トリアゾールジイル、オキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルを表す(ただし、(i)X^{16-1}が-CH_2-O-であり、Ar^{16-1}がオキサジアゾールジイルまたはピラゾールジイルである場合、および(ii)n^{16-1}が1であり、X^{16-1}が-C(=O)-NH-であり、Ar^{16-1}がピラゾールジイルである場合を除く))。
(40) Sが下記式(S17)-1である、(1)～(3)および(15)のいずれかに記載のBET分解剤：

【化３２】



(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）。
(41) Sが下記式(S18)-1である、(1)～(3)および(15)のいずれかに記載のBET分解剤：
【化３３】



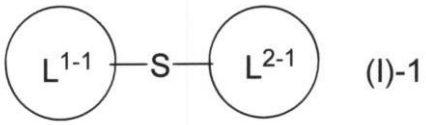
(S18)-1

(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)。
(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(S1)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(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(S1)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(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(S1)で表される基である、(1)

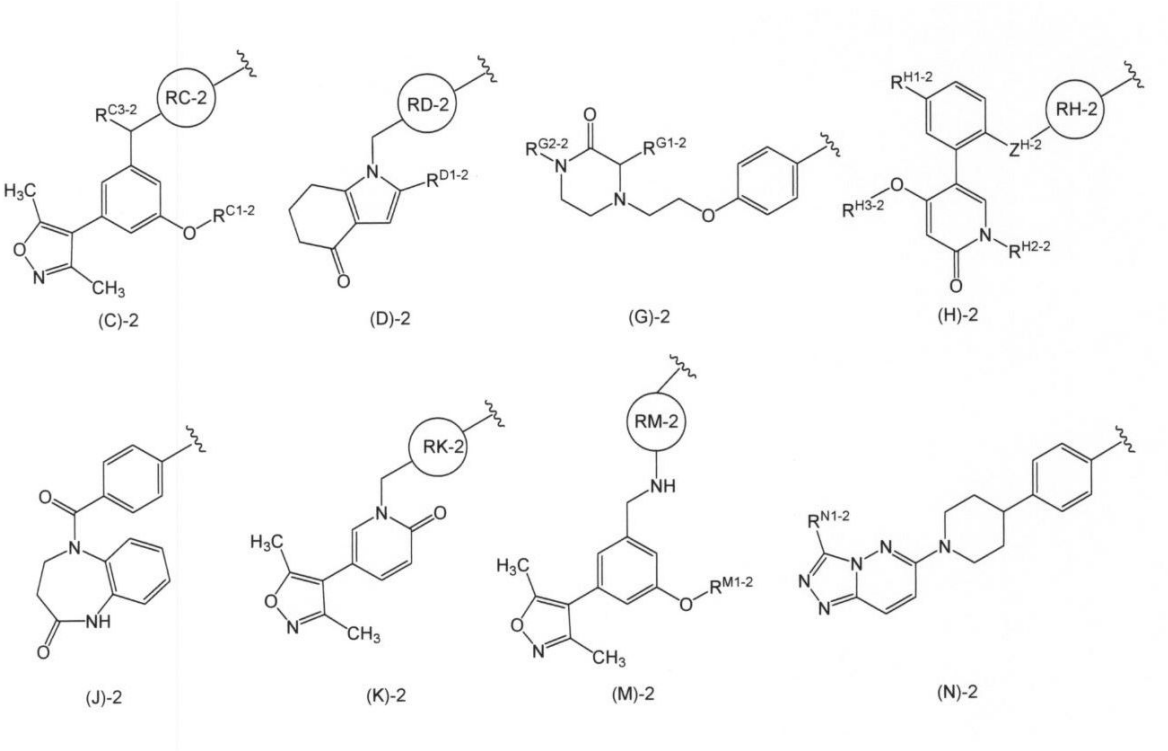
～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
前記式(A)中、
R^{A1}が水素原子を表し、R^{A2}およびR^{A3}が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し、R^{A5}が水素原子を表し、環RAがベンゼンジイルまたはピリジンジイルを表し、n^{1A}は0を表し、並びに
前記式(S1)中、
n^{1a}およびn^{1b}が1を表し、
X^{1a}およびX^{1b}が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、および
R^{1a}が水素原子を表し、R^{1b}が水素原子を表す。
(45) L^1およびL^2が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S3)で表される基である、(1)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(46) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(47) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(48) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(49) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。

(50) 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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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。
(51) L^1が式(A)で表される基を表し、L^2が式(H)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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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、
前記式(H)中、
R^{H1}が炭素数1～5のアルキルスルホンアミドを表し、R^{H2}およびR^{H3}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、Z^HがOを表し、環RHがベンゼンジイルを表し、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。
(52) L^1が式(A)で表される基を表し、L^2が式(H)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)～(3)のいずれかに記載のBET分解剤であって、
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、
前記式(H)中、
R^{H1}が水素原子を表し、R^{H2}およびR^{H3}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、Z^HがOを表し、環RHがベンゼンジイルを表し、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。
(53) (1)～(52)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、BET分解方法。
(54) (1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤を、対象に投与することを含む、がんの治療または予防方法。
(55) 医薬として使用するための、(1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤。
(56) (1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤を含む、医薬組成物。
(57) さらに担体を含む、(56)に記載の医薬組成物。
(58) がんの治療または予防のための、(56)または(57)に記載の医薬組成物。
(59) がんの治療または予防に使用するための、(1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤。
(60) BETタンパク質の分解のための薬剤の製造のための、(1)～(52)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。
(61) がんの治療または予防のための薬剤の製造のための、(1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤の使用。
(62) がんの治療または予防のための、(1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤の使用。
(63) (1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤を有効成分として含有する、医薬。
(64) (1)～(52)のいずれかに記載のBET分解剤を有効成分として含有する、がんの予防ま

たは治療剤。
(65) 下記式(I)-1で表される化合物またはその薬学的に許容される塩:
【化３４】

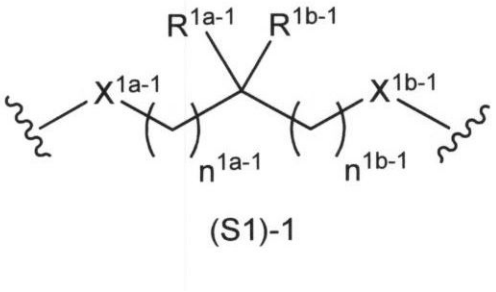


(式中、L^{1-1}およびL^{2-1}の一方は、下記式(C)-2、(D)-2、(G)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2、(M)-2および(N)-2からなる群から選択される1つの式で表される基であり、L^{1-1}およびL^{2-1}のもう一方は、上記(3)に記載の式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり、かつSは、上記(1)または(2)に記載の式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基である:
【化３５】



(式中、波線はSとの結合部位を表し、
R^{C1-2}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^{C3-2}は、水素原子またはヒドロキシを表し、
環RC-2は、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
R^{D1-2}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、
環RD-2は、シクロアルカンジイルを表し、
R^{G1-2}およびR^{G2-2}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^{H1-2}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2-2}およびR^{H3-2}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H-2}は、CH_2またはOを表し、
環RH-2は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RK-2は、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、

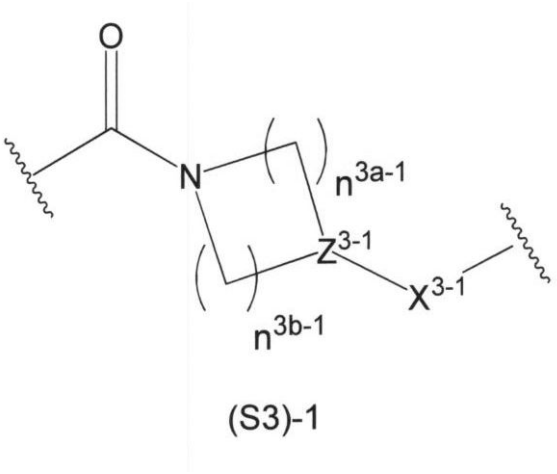
R^{M1-2}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RM-2は、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1-2}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)。
(66) L^{1-1}が式(G)-2で表される基で表し、L^{2-1}が式(A)で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(65)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
(67) L^{1-1}が式(A)で表される基で表し、L^{2-1}が式(C)-2、(D)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2または(M)-2で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(65)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
(68) L^{1-1}が式(G)-2または(N)-2で表される基を表し、L^{2-1}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、(65)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
(69) L^{1-1}が式(C)-2、(G)-2または(H)-2で表される基を表し、L^{2-1}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、(65)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
(70) Sが下記式(S1)-1である、(65)～(67)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３６】



(S1)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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）。
(71) Sが下記式(S3)-1である、(65)または(68)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化３７】

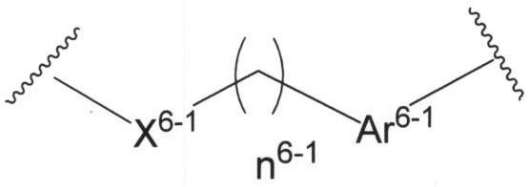


(S3)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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））。

(72) Sが下記式(S6)-1である、(65)または(69)に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化３８】



(S6)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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））。

(73) L^{1-1}が式(A)で表される基を表し、L^{2-1}が式(H)-2で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(65)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、
前記式(H)-2中、
R^{H1-2}が炭素数1～5のアルキルスルホンアミドを表し、R^{H2-2}およびR^{H3-2}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、Z^{H-2}がOを表し、環RH-2がベンゼンジイルを表し、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。
(74) L^{1-1}が式(A)で表される基を表し、L^{2-1}が式(H)-2で表される基を表し、かつSが式(S1)で表される基である、(65)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、
前記式(H)-2中、
R^{H1-2}が水素原子を表し、R^{H2-2}およびR^{H3-2}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、Z^{H-2}がOを表し、環RH-2がベンゼンジイルを表し、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。
(75) (65)～(74)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、BET分解方法。
(76) (65)～(74)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。
(77) がんの治療または予防方法である、(76)に記載の治療または予防方法。
(78) 医薬として使用するための、(65)～(74)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。
(79) (65)～(74)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。
(80) さらに担体を含む、(79)に記載の医薬組成物。
(81) BETタンパク質を分解するための、(79)または(80)に記載の医薬組成物。
(82) がんの治療または予防のための、(79)または(80)に記載の医薬組成物。
(83) BETタンパク質の分解に使用するための、(65)～(74)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。
(84) がんの治療または予防に使用するための、(65)～(74)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。
(85) BETタンパク質の分解のための薬剤の製造のための、(65)～(74)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。
(86) がんの治療または予防のための薬剤の製造のための、(65)～(74)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。
(87) BETタンパク質の分解のための、(65)～(74)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。
(88) がんの治療または予防のための、(65)～(74)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。
(89) (65)～(74)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。
(90) (65)～(74)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、BET分解剤。
(91) (65)～(74)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。
【００１６】
本発明のBET分解剤または化合物もしくはその薬学的に許容される塩は、上記(1)～(91)に記載のように、2つのBETタンパク質に対する低分子リガンドを、特定の構造のスペー

サーで結合させることにより、低用量であっても、標的となるBETタンパク質を分解する作用を示す。本発明のBET分解剤または化合物もしくはその薬学的に許容される塩は、強力な抗がん活性を示す。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】図１は、被験化合物（化合物1b、化合物1lまたは化合物P3）によるSU-DHL-4細胞株におけるBRD4、BRD2およびBRD3タンパク質量の変動をウェスタンブロッティングによって検出した結果を表す。図中、「Control」は、終濃度が0.1 vol%となるようにDMSO溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、「1b, 100 nM」は、終濃度が100 nmol/Lとなるように化合物1bの希釈溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、「1l, 100 nM」は、終濃度が100 nmol/Lとなるように化合物1lの希釈溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、「P3, 100 nM」は、終濃度が100 nmol/Lとなるように化合物P3の希釈溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、BRD2、BRD3、BRD4およびbeta actinは、それぞれBRD2、BRD3、BRD4およびbeta actinのタンパク質量を表す。化合物P3は、特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）にexample 14として記載されている化合物である。

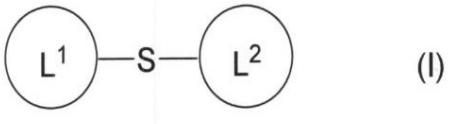
【図２】図２は、ユビキチン化経路阻害剤（MLN-4924）によるBRD2、BRD3およびBRD4の分解の阻害をウェスタンブロッティングによって検出した結果を表す。図中、「Control」は、終濃度が0.1 vol%となるようにDMSO溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、「1b, 10 nM」、「1b, 100 nM」および「1b, 1000 nM」は、終濃度がそれぞれ10 nmol/L、100 nmol/Lおよび1000 nmol/Lとなるように化合物1bの希釈溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中、「1l, 10 nM」、「1l, 100 nM」および「1l, 1000 nM」は、終濃度がそれぞれ10 nmol/L、100 nmol/Lおよび1000 nmol/Lとなるように化合物1lの希釈溶液を添加し、細胞から得られた溶出液を泳動したレーンである。図中の「MLN-4924 100 nM」と記載した項目については、終濃度100 nmol/LのMLN-4924を添加した条件を「＋」で示し、MLN-4924を添加していない条件を「－」で示した。図中、BRD2、BRD3、BRD4およびbeta actinは、それぞれBRD2、BRD3、BRD4およびbeta actinのタンパク質量を表す。

【発明の具体的説明】

【００１８】

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を有効成分として含む、BET分解剤が提供される：

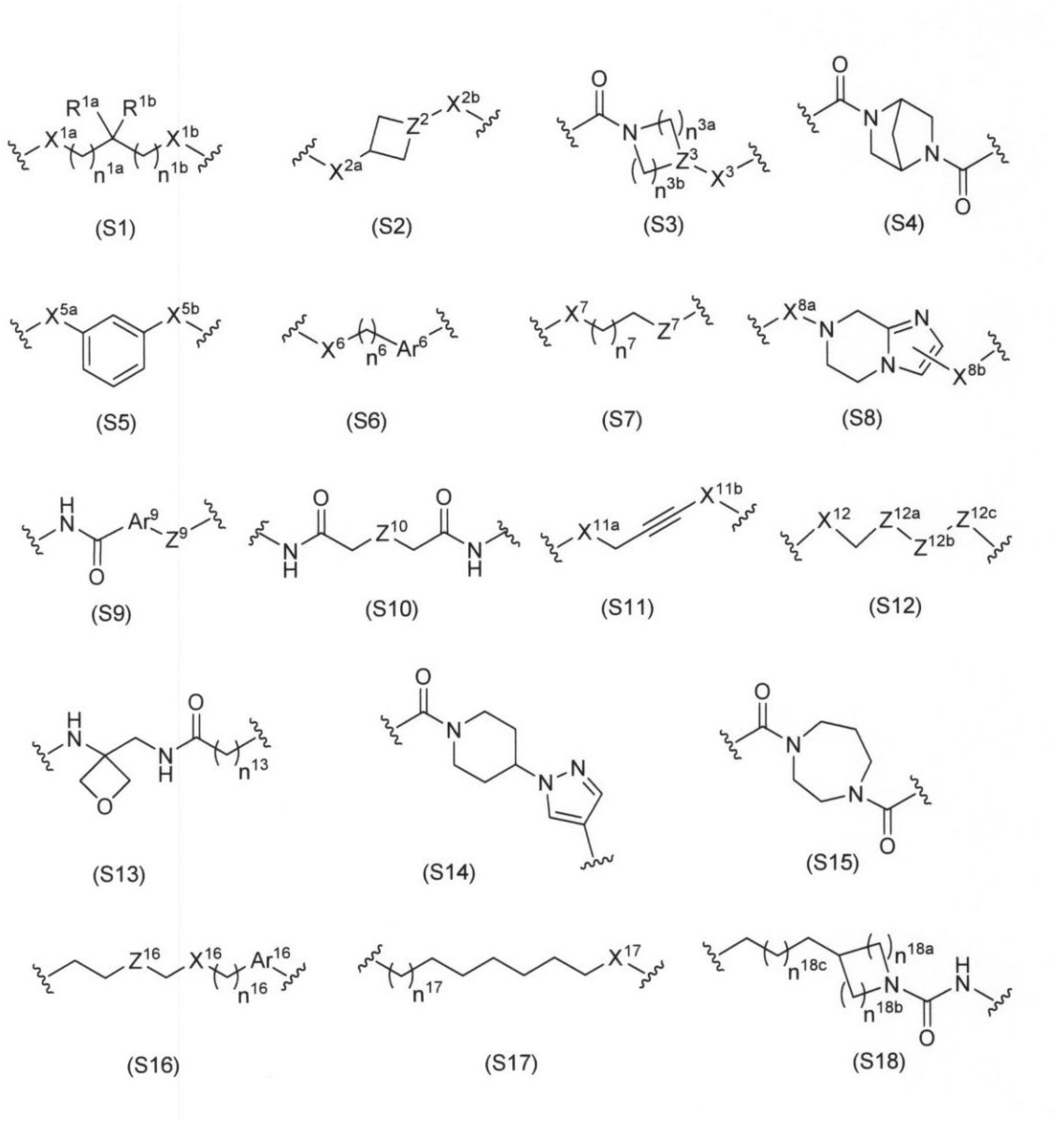
【化３９】



(I)

(式中、L^1およびL^2は、それぞれ同一または異なって、BETタンパク質に対する低分子リガンドを表し、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４０】



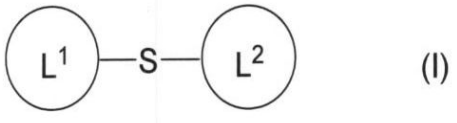
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
n^{1a}およびn^{1b}は、それぞれ同一または異なって、0または1を表し、
X^{1a}およびX^{1b}は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-を表し、
R^{1a}およびR^{1b}は、R^{1a}が水素原子を表し、R^{1b}が水素原子または低級アルキルを表すか、または、R^{1a}およびR^{1b}が一緒になってカルボニルを表し、
X^{2a}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、
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))。

【００１９】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

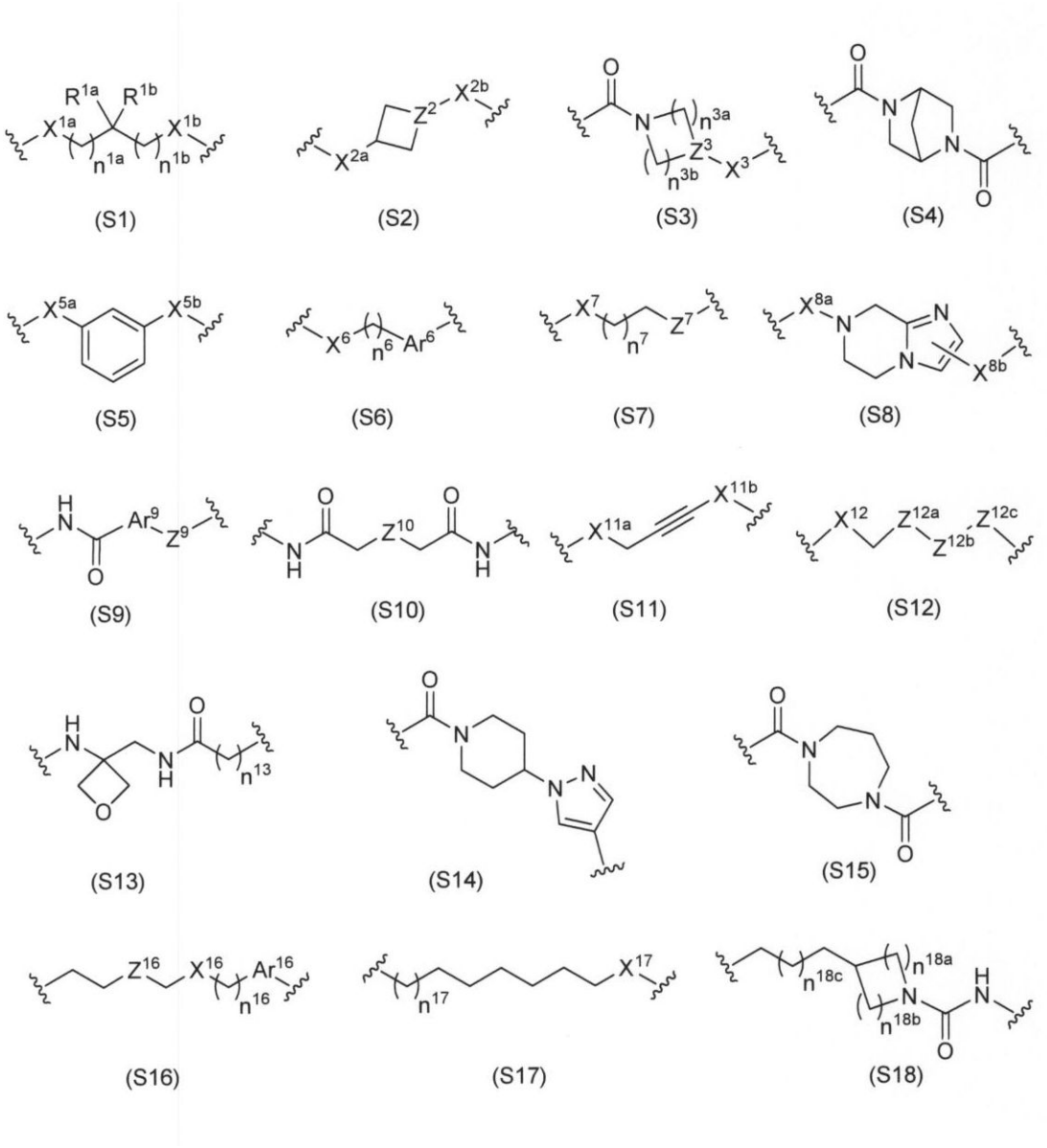
【化４１】



(I)

(式中、L^1およびL^2は、それぞれ同一または異なって、BETタンパク質に対する低分子リガンドを表し、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４２】



(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

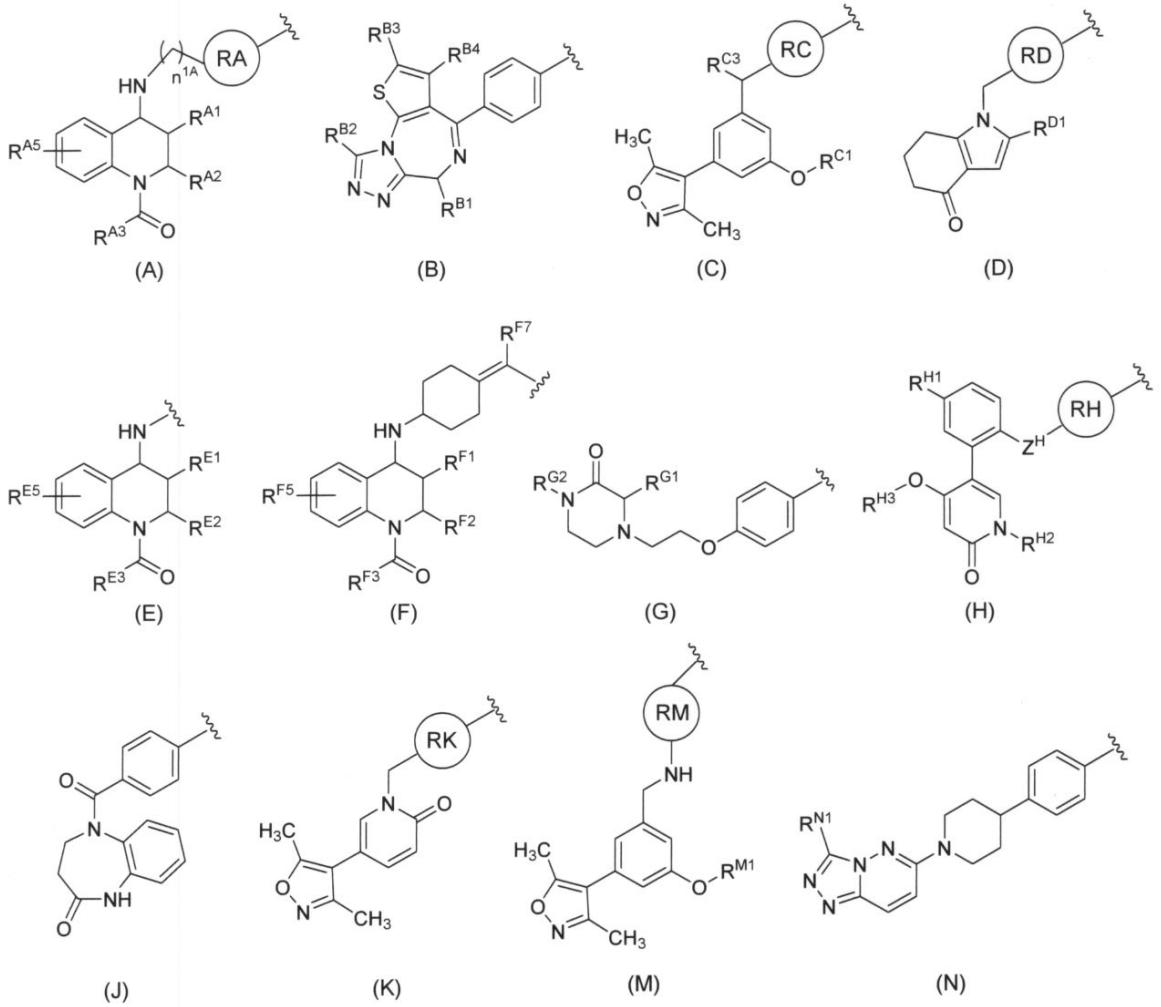
たは-NH-SO_2-である場合、および(ii) Z^2がCHであり、X^{2b}が-CH_2-である場合を除く)、
n^{3a}およびn^{3b}は、それぞれ同一または異なって、1または2を表し、
X^3は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-CH_2-を表し、
Z^3は、CHまたはNを表し(ただし、(i)Z^3がNであり、X^3が-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-NH-C(=O)-NH-または-NH-CH_2-である場合、および(ii)Z^3がNであり、n^{3a}またはn^{3b}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))。

【００２０】

本発明のより好ましい態様によれば、上記式(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有効成分として含むBET分解剤であって、L^1およびL^2が、それぞれ同一また

は異なって、下記式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)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BET分解剤が提供される：

【化４３】



(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、

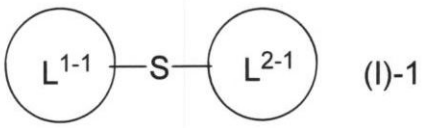
R^{B3}およびR^{B4}は、それぞれ同一または異なって、ハロゲンまたは置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

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、ホモピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
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、
環RDは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{E1}およびR^{F1}は、R^{A1}と同義であり、R^{E1}とR^{F1}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E2}およびR^{F2}は、R^{A2}と同義であり、R^{E2}とR^{F2}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E3}およびR^{F3}は、R^{A3}と同義であり、R^{E3}とR^{F3}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{E5}およびR^{F5}は、R^{A5}と同義であり、R^{E5}とR^{F5}とはそれぞれ同一または異なっていてもよく、
R^{F7}は、水素原子またはハロゲンを表し、
R^{G1}およびR^{G2}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^{H1}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2}およびR^{H3}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H}は、CH_2またはOを表し、
環RHは、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RKは、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RMは、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)。

【００２１】

本発明の別の好ましい態様によれば、下記式(I)-1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:

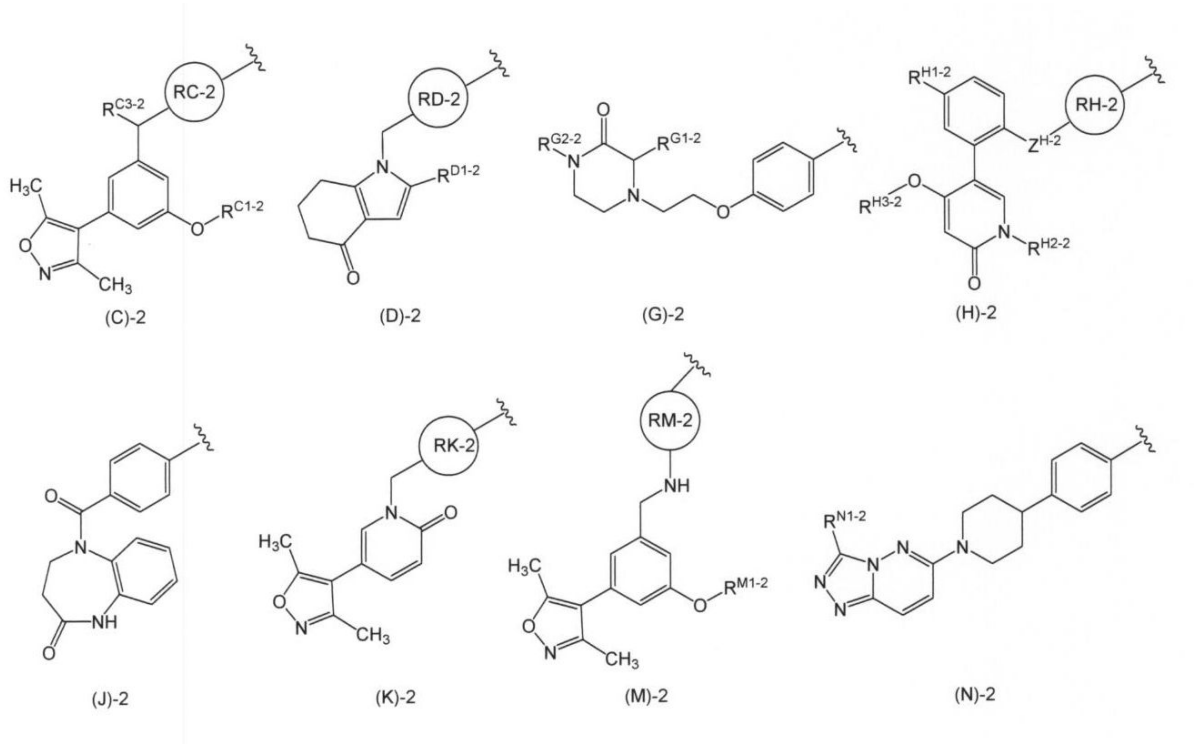
【化４４】



(I)-1

(式中、L^{1-1}およびL^{2-1}の一方は、下記式(C)-2、(D)-2、(G)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2、(M)-2および(N)-2からなる群から選択される1つの式で表される基であり、L^{1-1}およびL^{2-1}のもう一方は、上記(3）に記載の式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり、かつSは、上記(1)または(2)に記載の式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基である:

【化４５】



(式中、波線はSとの結合部位を表し、
R^{C1-2}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^{C3-2}は、水素原子またはヒドロキシを表し、
環RC-2は、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
R^{D1-2}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、
環RD-2は、シクロアルカンジイルを表し、
R^{G1-2}およびR^{G2-2}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^{H1-2}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミドを表し、
R^{H2-2}およびR^{H3-2}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキルを表し、
Z^{H-2}は、CH_2またはOを表し、
環RH-2は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、
環RK-2は、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイルを表し、
R^{M1-2}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RM-2は、シクロアルカンジイルを表し、並びに
R^{N1-2}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)。

【００２２】

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)といい、一般式(I)-1で表される化合物を化合物(I)-1という。他の式番号の化合物についても同様である。

【００２３】

本明細書において、BETタンパク質に対する低分子リガンドとは、BETタンパク質に作用するリガンドであれば特に限定されるものではないが、より具体的には、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol.56, p.7501-7515(非特許文献7)、Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, vol.110, p.19754-19759(非特許文献6)、Oncotarget, 2015, vol.6, p.17698-17712(非特許文献8)、ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013, vol.4, p.835-840、Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol.59, p.1330-1339、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, vol.

20, p.1878-1886、US2014/0256710A1、WO2014/128067、European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol.121, p.294-299、Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol.54, p.6761-6770、Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol.56, p.3217-3227、Journal of Medicinal Chemistry, 2012, vol.55, p.587-596、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, vol.22, p.2963-2967、Journal of Medicinal Chemistry, 2015, vol.58, p.4927-4939、WO2016/123709、WO2015/100282、WO2014/160873、WO2014/154760、WO2014/154762、US2015/0158873A1、WO2015/085925、WO2015/169962、WO2015/022332、WO2014/206150、US2016/0129001A1、US2014/0349990A1、WO2015/075665、WO2014/140076、Journal of Medicinal Chemistry, 2012, vol.55, p.576-586、WO2015/074064、WO2015/004075、Journal of Medicinal Chemistry, 2012, vol.55, p.9831-9837、Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol.59, p.1565-1579、Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol.59, p.1518-1530、Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol.56, p.3833-3851、Journal of Medicinal Chemistry, 2018, vol.61, p.3037-3058、Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol.59, p.1565-1579、Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol.60, p.4805-4817、Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol.60, p.9990-10012、ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, vol.9, p.262-267、 Journal of Medicinal Chemistry, 2018, vol.61, p.462-481などで知られているリガンドが挙げられる。

【００２４】

本発明の好ましい態様によれば、本発明のBET分解剤または化合物もしくはその薬学的に許容される塩が、BETタンパク質に作用し、ユビキチン化酵素E3リガーゼの1つであるDCAF16との相互作用を促進することによって、標的となるBETタンパク質のユビキチン化を促進し、プロテアソームにより分解して、抗がん活性を有する。本発明のより好ましい態様によれば、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有効成分として含む、BET分解誘導剤が提供される。

【００２５】

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。

【００２６】

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、デ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。

【００２７】

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。

【００２８】

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。

【００２９】

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。
【００３０】
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。
【００３１】
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。
【００３２】
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。
【００３３】
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、より好ましくはプロピルである。
【００３４】
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。
【００３５】
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または炭素数3～8のビ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、シクロヘキサンジイル、ビシクロ[1.1.1]ペンタンジイルまたはビシクロ[2.2.2]オクタンジイルである。
【００３６】
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。
【００３７】
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。
【００３８】
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。
【００３９】
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、さらに好ましくはエチルである。
【００４０】
R^{B5-1}およびR^{B6-1}における炭素数1～5のアルキルは、好ましくはエチルである。
【００４１】
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。
【００４２】
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。
【００４３】
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。

【００４４】

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。

【００４５】

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。

【００４６】

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。

【００４７】

R^{C1}およびR^{C1-2}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。

【００４８】

R^{C1}およびR^{C1-2}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。

【００４９】

R^{D1}およびR^{D1-2}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。

【００５０】

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、さらに好ましくはエチルである。

【００５１】

R^{D1}およびR^{D1-2}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。

【００５２】

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。

【００５３】

環RDおよび環RD-2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ヘキサンジイルである。

【００５４】

R^{F7}におけるハロゲンは、好ましくはフッ素原子である。

【００５５】

R^{G1}およびR^{G2}並びにR^{G1-2}およびR^{G2-2}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。

【００５６】

R^{H1}、R^{H1-1}およびR^{H1-2}における低級アルキルスルホンアミドは、好ましくは炭素数1～3のアルキルスルホンアミドであり、より好ましくはエチルスルホンアミドである。

【００５７】

R^{H2}およびR^{H3}、R^{H2-1}およびR^{H3-1}並びにR^{H2-2}およびR^{H3-2}における低級アルキルは、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。

【００５８】

環RHおよび環RH-2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ヘキサンジイルである。

【００５９】

環RK、環RK-1および環RK-2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ヘキサンジイルである。

【００６０】

R^{M1}およびR^{M1-2}における低級アルキルは、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。

【００６１】

環RMおよび環RM-2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、より好ましくは炭素数5～8のビシクロアルカンジイルであり、さらに好ましくはビシクロ[1.1.1]ペンタンジイルまたはビシクロ[2.2.2]オクタンジイルである。

【００６２】

環RM-1における炭素数5～8のビシクロアルカンジイルは、好ましくはビシクロ[1.1.1]ペンタンジイルまたはビシクロ[2.2.2]オクタンジイルである。

【００６３】

R^{N1}、R^{N1-1}およびR^{N1-2}におけるハロゲンは、好ましくは塩素原子である。

【００６４】

R^{N1}およびR^{N1-2}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。

【００６５】

R^{N1}およびR^{N1-2}における低級アルコキシは、好ましくは炭素数1～5のアルコキシであり、より好ましくは炭素数1～3のアルコキシであり、さらに好ましくはメトキシである。

【００６６】

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。

【００６７】

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。

【００６８】

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。

【００６９】

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。

【００７０】

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。

【００７１】

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。

【００７２】

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。

【００７３】

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。

【００７４】

R^{B5}およびR^{B6}の「置換基を有していてもよい低級アルキル」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、非置換である場合も好ましい。

【００７５】

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。

【００７６】

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。

【００７７】

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。

【００７８】

R^{D1}、R^{D1-1}およびR^{D1-2}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。

【００７９】

R^{D1}、R^{D1-1}およびR^{D1-2}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。

【００８０】

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。

【００８１】

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。

【００８２】

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。

【００８３】

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。

【００８４】

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。

【００８５】

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。

【００８６】

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。

【００８７】

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。

【００８８】

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^{12}の左側の結合手がL^1と結合する。

【００８９】
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。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。
【００９０】
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。
【００９１】
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、BETタンパク質に対する低分子リガンドを表し、好ましくは、L^1およびL^2が、それぞれ同一または異なって、式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)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、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)または(B)で表される基であり、さらに好ましくは、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。
【００９２】
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)、(D)、(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(M)または(N)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。
【００９３】
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。
【００９４】
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。
【００９５】
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。
【００９６】

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)、(F)または(G)で表される基を表し、L^2が式(A)、(B)、(C)、(D)、(H)、(J)、(K)または(M)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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【００９７】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【００９８】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【００９９】

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)、(G)または(N)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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１００】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０１】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０２】

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)、(G)または(H)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(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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０３】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０４】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０５】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０６】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０７】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０８】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１０９】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

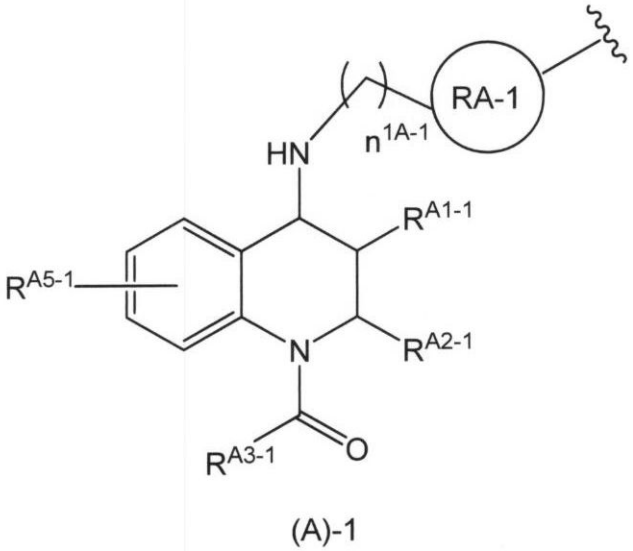
【０１１０】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１１１】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化４６】



(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、シクロヘキサンジイル、ビシクロ[1.1.1]ペンタンジイルまたはビシクロ[2.2.2]オクタンジイル）、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)。

【０１１２】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、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

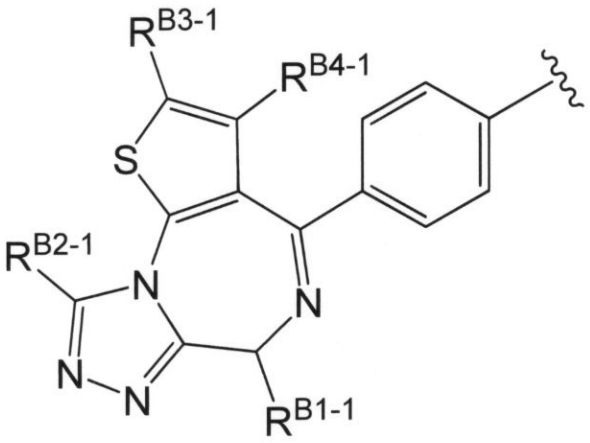
n^{1A-1}は0または1（好ましくは、0）を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１１３】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化４７】



(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チル、メトキシで置換されたエトキシカルボニルメチ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メチル）、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

$R^{B5-1}R^{B6-1}$(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）。

【０１１４】

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

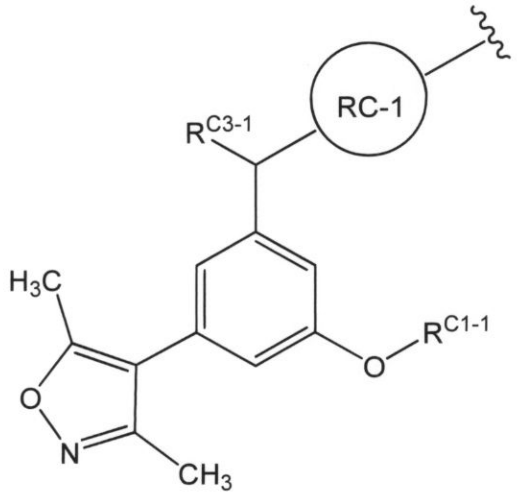
R^{B3-1}およびR^{B4-1}は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、メチル)を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０１１５】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化４８】



(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

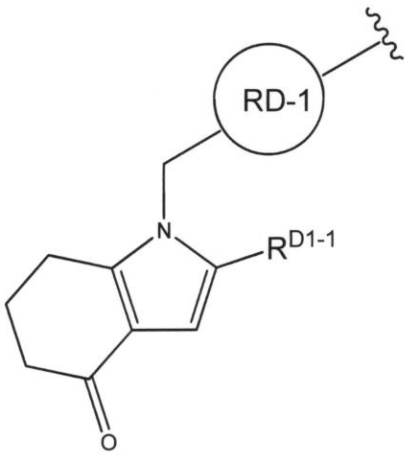
環RC-1は、ベンゼンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイル(好ましくは、R^{C3-1}が水素原子の場合は環RC-1がピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルであり、R^{C3-1}がヒドロキシの場合は環RC-1がベンゼンジイルである)を表す）。

【０１１６】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化４９】



(D)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

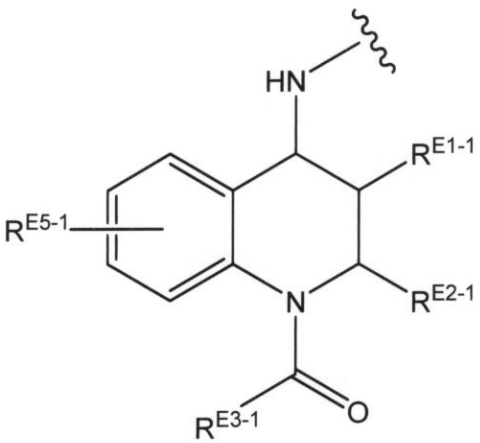
R^{D1-1}は、置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルキル(好ましくは、エチル)または置換基を有していてもよい炭素数1～5のアルコキシカルボニル(好ましくは、ヒドロキシで置換されたエトキシカルボニル、ジエチルアミノで置換されたエトキシカルボニルまたは非置換のメトキシカルボニル)を表し、並びに

環RD-1は、ベンゼンジイルまたはシクロヘキサンジイルを表す)。

【０１１７】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化５０】



(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、

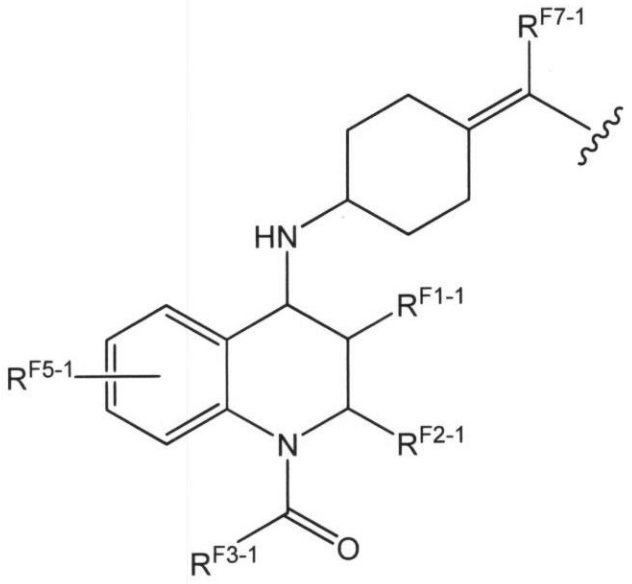
R^{E2-1}およびR^{E3-1}が、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキルを表し(好

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）。

【０１１８】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化５１】



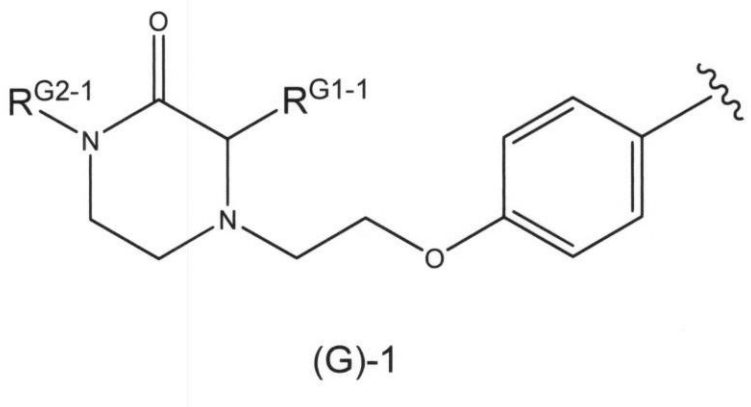
(F)-1

(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)。

【０１１９】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(G)が下記式(G)-1である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むBET分解剤が提供される：

【化５２】



(G)-1

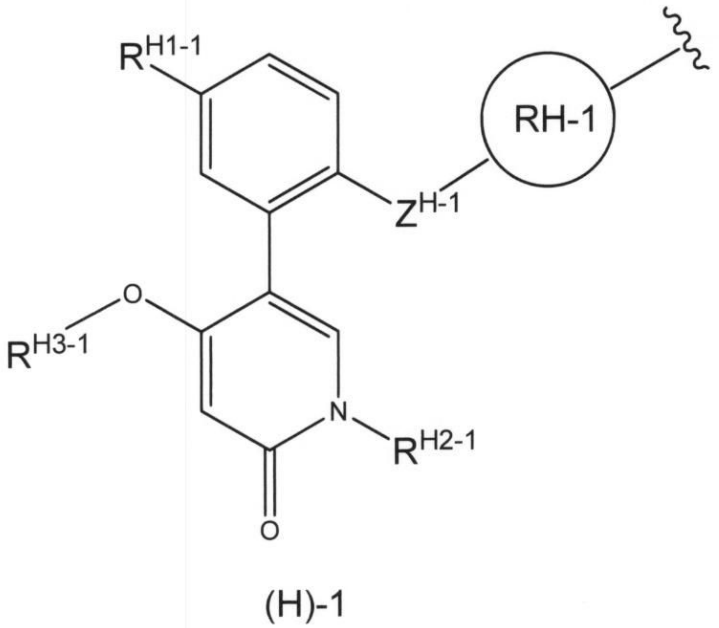
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、並びに

R^{G1-1}およびR^{G2-1}は、それぞれ同一または異なって、炭素数1～5のアルキル（好ましくは、メチル）を表す）。

【０１２０】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(H)が下記式(H)-1である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むBET分解剤が提供される：

【化５３】



(H)-1

(式中、

波線はSとの結合部位を表し、

R^{H1-1}は水素原子または炭素数1～5のアルキルスルホンアミド（好ましくは、エチルスルホンアミド）を表し、

R^{H2-1}およびR^{H3-1}は、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、

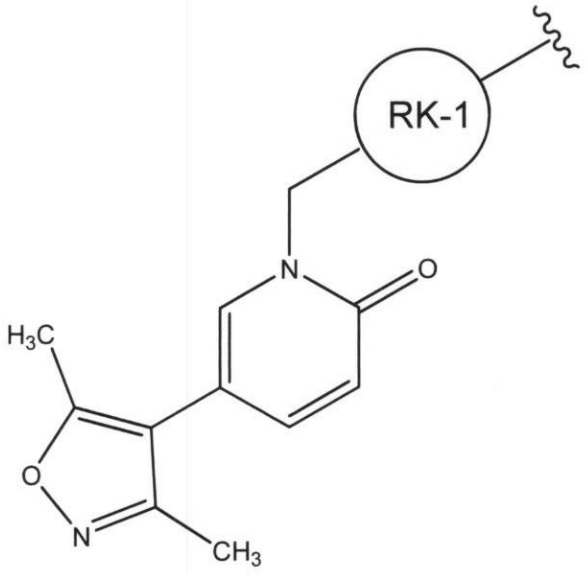
Z^{H-1}は、CH_2またはOを表し、並びに

環RH-1はベンゼンジイルまたはピペリジンジイルを表す）。

【０１２１】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(K)が下記式(K)-1である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むBET分解剤が提供される：

【化５４】



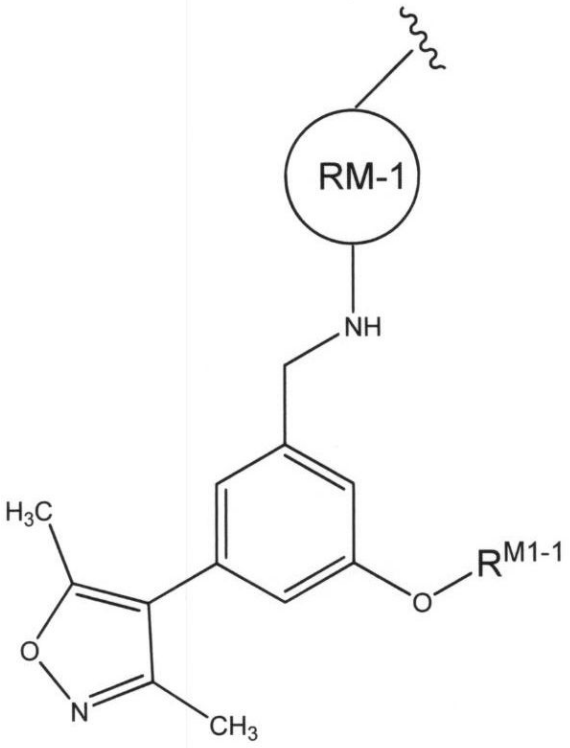
(K)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、並びに
環RK-1はベンゼンジイルまたはシクロヘキサンジイルを表す）。

【０１２２】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(M)が下記式(M)-1である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むBET分解剤が提供される：

【化５５】



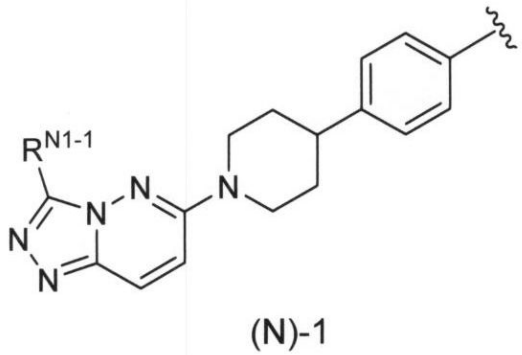
(M)-1

(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{M1-1}は水素原子を表し、並びに
環RM-1は炭素数5～8のビシクロアルカンジイルを表す）。

【０１２３】

本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、式(N)が下記式(N)-1である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むBET分解剤が提供される：

【化５６】



(N)-1

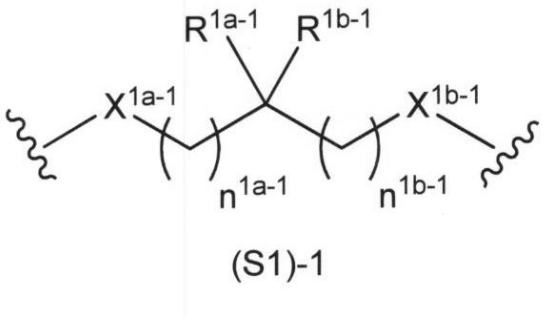
(式中、
波線はSとの結合部位を表し、
R^{N-1}はハロゲン（好ましくは、塩素原子）を表す）。

【０１２４】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化５７】



(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-1}が-NH-C(=O)-NH-であり、X^{1b-1}が-NH-C(=O)-NH-である場合、並びに(ii) n^{1a-1}およびn^{1b-1}が0であり、X^{1a-1}が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、X^{1b-1}が-NH-C(=O)-である場合を除く)を表し、より好ましくは、X^{1a-1}が-NH-C(=O)-または-NH-C(=O)-NH-を表し、X^{1b-1}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）。

【０１２５】

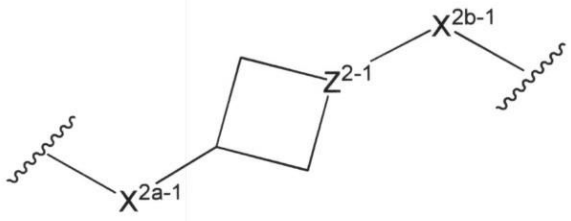
本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが上記式(S1)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含むBET分解剤であって、上記式(S1)-1中、

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、

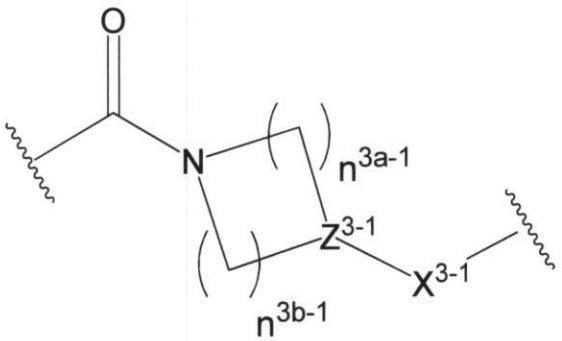
X^{1a-1}およびX^{1b-1}は、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-SO_2-NH-、-NH-SO_2-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-O-または-NH-C(=O)-NH-(ただし、(i)X^{1a-1}が-NH-SO_2-であり、X^{1b-1}が-SO_2-NH-である場合、(ii)n^{1a-1}およびn^{1b-1}が0であり、X^{1a-1}が-C(=O)-NH-、-SO_2-NH-、-O-C(=S)-NH-、-O-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-NH-であり、X^{1b-1}が-NH-C(=O)-、-NH-SO_2-、-NH-C(=O)-O-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

R^{1a-1}が水素原子を表し、R^{1b-1}が水素原子を表す、
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むBET分解剤が提供される。
【０１２６】
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：
【化５８】



(S2)-1

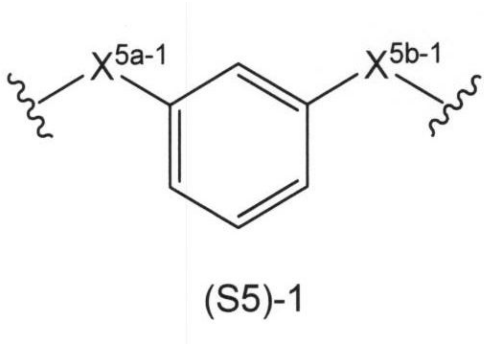
（式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
X^{2a-1}は、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、
X^{2b-1}は、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-または-CH_2-を表し、並びに
Z^{2-1}は、CHまたはNを表す(ただし、(i)Z^{2-1}がNであり、X^{2b-1}が-NH-C(=O)-である場合、および(ii) Z^{2-1}がCHであり、X^{2b-1}が-CH_2-である場合を除く)。
【０１２７】
本発明の好ましい態様によれば、上記式(I)中、Sが下記式(S3)-1である化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含むBET分解剤が提供される：
【化５９】



(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)）。
【０１２８】
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６０】



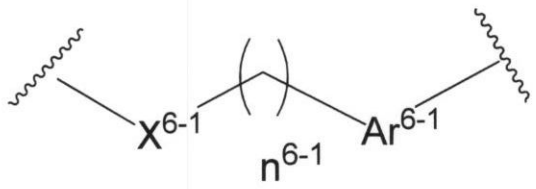
(S5)-1

（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-1}が-C(=O)-NH-または-NH-SO_2-であり、X^{5b-1}が-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-)を表す)。

【０１２９】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６１】



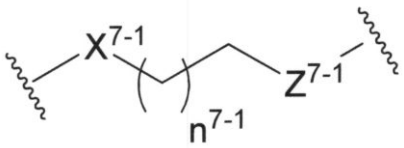
(S6)-1

（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))。

【０１３０】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６２】



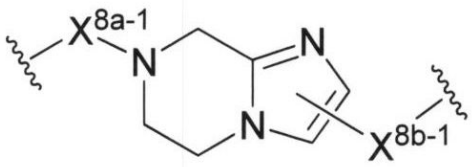
(S7)-1

(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)。

【０１３１】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６３】



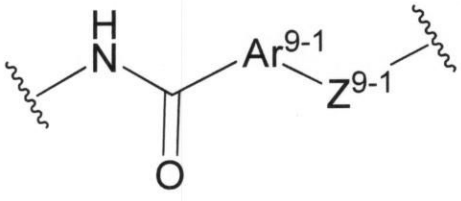
(S8)-1

(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)。

【０１３２】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６４】



(S9)-1

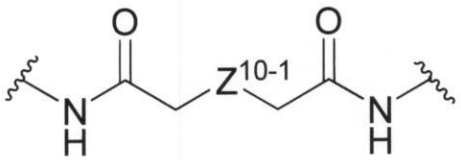
(式中、
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、
Ar^{9-1}は、トリアゾールジイルまたはオキサゾールジイルを表し、並びに

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))。

【０１３３】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６５】



(S10)-1

(式中、

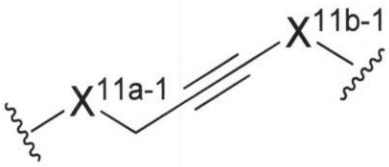
波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、並びに

Z^{10-1}は、OまたはNHを表す)。

【０１３４】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６６】



(S11)-1

(式中、

波線は、L^1またはL^2との結合部位を表し、

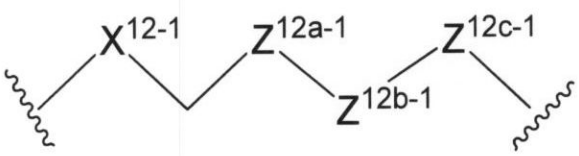
X^{11a-1}は、-C(=O)-NH-を表し、並びに

X^{11b-1}は、-C(=O)-NH-または-C(=O)-を表す)。

【０１３５】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６７】



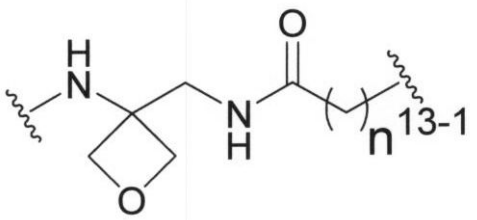
(S12)-1

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

【０１３６】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６８】



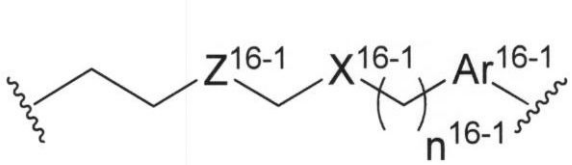
(S13)-1

(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)。

【０１３７】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化６９】



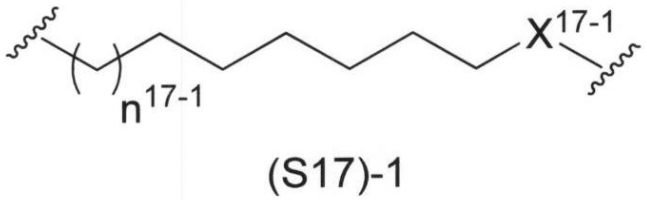
(S16)-1

(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O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))。

【０１３８】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化７０】



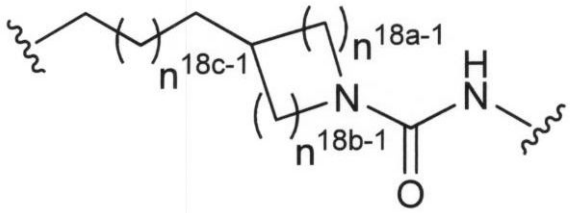
(S17)-1

(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）。

【０１３９】

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を有効成分として含むBET分解剤が提供される：

【化７１】



(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)。

【０１４０】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１４１】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。
【０１４２】
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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。
【０１４３】
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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。
【０１４４】
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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。
【０１４５】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１４６】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１４７】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１４８】

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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１４９】

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)で表される基を表し、L^2が式(H)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を有効成分として含むBET分解剤であって、
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、

前記式(H)中、

R^{H1}が炭素数1～5のアルキルスルホンアミドを表し、R^{H2}およびR^{H3}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、Z^{H}がOを表し、環RHがベンゼンジイルを表し、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を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１５０】

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)で表される基を表し、L^{2}が式(H)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を有効成分として含むBET分解剤であって、

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、

前記式(H)中、

R^{H1}が水素原子を表し、R^{H2}およびR^{H3}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、Z^{H}がOを表し、環RHがベンゼンジイルを表し、並びに

前記式(S1)中、

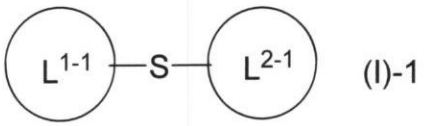
n^{1a}およびn^{1b}が1を表し、X^{1a}およびX^{1b}が、それぞれ同一または異なって、-C(=O)-NH-または-NH-C(=O)-を表し、R^{1a}が水素原子を表し、R^{1b}が水素原子を表す、

化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含むBET分解剤が提供される。

【０１５１】

本発明の別の態様によれば、下記式(I)-1で表される化合物またはその薬学的に許容される塩:

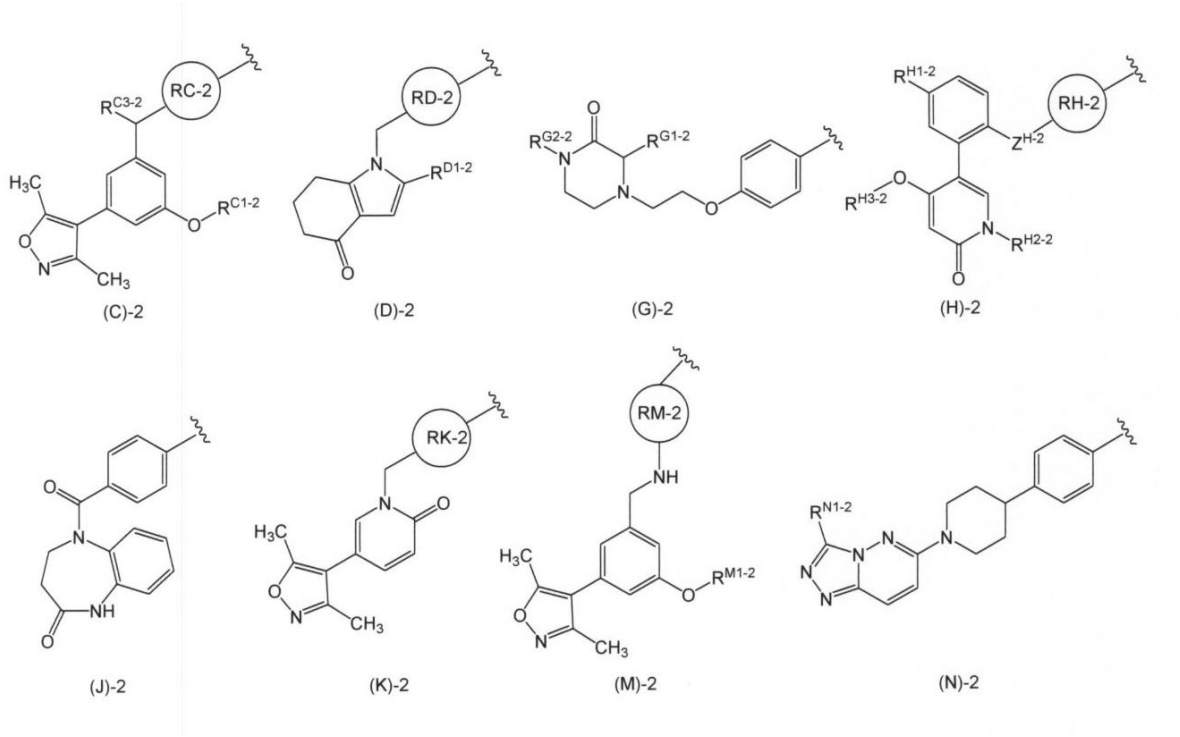
【化７２】



(I)-1

(式中、L^{1-1}およびL^{2-1}の一方は、下記式(C)-2、(D)-2、(G)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2、(M)-2および(N)-2からなる群から選択される1つの式で表される基であり、L^{1-1}およびL^{2-1}のもう一方は、上記式(I)に記載の式(A)～(H)、(J)、(K)、(M)および(N)からなる群から選択される1つの式で表される基であり、かつSは、上記式(I)に記載の式(S1)～(S18)からなる群から選択される1つの式で表される基である:

【化７３】



(式中、波線はSとの結合部位を表し、
R^{C1-2}は、水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイル（好ましくは、水素原子）を表し、
R^{C3-2}は、水素原子またはヒドロキシ（好ましくは、水素原子）を表し、
環RC-2は、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表し、
R^{D1-2}は、置換基を有していてもよい低級アルキル（好ましくは、エチル）または置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表し、
環RD-2は、シクロアルカンジイル（好ましくは、シクロヘキサンジイル）を表し、
R^{G1-2}およびR^{G2-2}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（好ましくは、メチル）を表し、
R^{H1-2}は、水素原子または低級アルキルスルホンアミド（好ましくは、エチルスルホンアミド）を表し、
R^{H2-2}およびR^{H3-2}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキル（好ましくは、メチル）を表し、
Z^{H-2}は、CH_2またはOを表し、
環RH-2は、ベンゼンジイル、シクロアルカンジイル、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイル（好ましくは、ベンゼンジイル、シクロヘキサンジイルまたはピペリジンジイル）を表し、
環RK-2は、ベンゼンジイルまたはシクロアルカンジイル（好ましくは、シクロヘキサンジイル）を表し、
R^{M1-2}は、水素原子または低級アルキルを表し、
環RM-2は、シクロアルカンジイル（好ましくは、炭素数5～8のビシクロアルカンジイル、より好ましくはビシクロ[1.1.1]ペンタンジイルまたはビシクロ[2.2.2]オクタンジイル）を表し、並びに
R^{N1-2}は、水素原子、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ（好ましくは、ハロゲン）を表す)。

【０１５２】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が式(G)-2で表される基で表し、L^{2-1}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化合物またはそ

の薬学的に許容される塩が提供される。

【０１５３】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が式(A)で表される基で表し、L^{2-1}が式(C)-2、(D)-2、(H)-2、(J)-2、(K)-2または(M)-2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。

【０１５４】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が式(G)-2または(N)-2で表される基を表し、L^{2-1}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化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

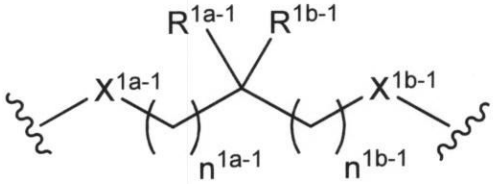
【０１５５】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が(C)-2、式(G)-2または(H)-2で表される基を表し、L^{2-1}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化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０１５６】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1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７４】



(S1)-1

（式中、

波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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

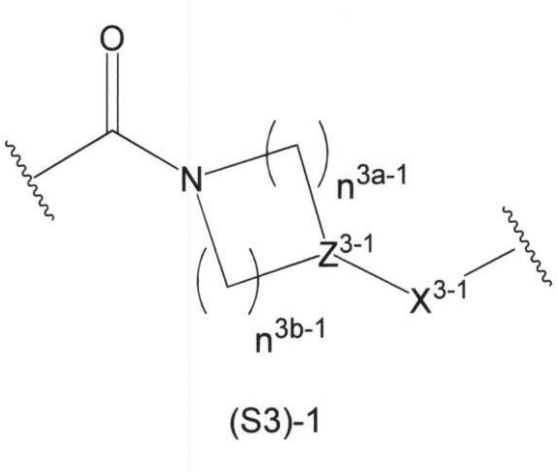
R^{1a-1}およびR^{1b-1}は、R^{1a-1}が水素原子を表し、R^{1b-1}が水素原子または炭素数1～5のアルキルを表すか、または、R^{1a-1}およびR^{1b-1}が一緒になってカルボニルを表す）。

ここで、上記式(I)-1中、Sが上記式(S1)-1である場合の好ましい態様は、上記式（I）における好ましい態様と同じであってもよい。

【０１５７】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1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７５】



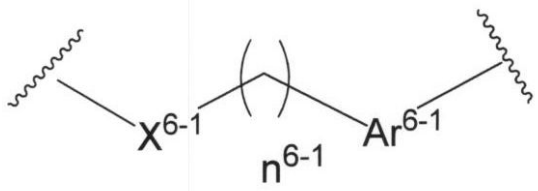
(S3)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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））。
ここで、上記式(I)-1中、Sが上記式(S3)-1である場合の好ましい態様は、上記式（I）における好ましい態様と同じであってもよい。

【０１５８】

本発明の別の好ましい態様によれば、上記式(I)-1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７６】



(S6)-1

（式中、
波線は、L^{1-1}またはL^{2-1}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））。
ここで、上記式(I)-1中、Sが上記式(S6)-1である場合の好ましい態様は、上記式（I）における好ましい態様と同じであってもよい。

【０１５９】

本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が式(A)で表される基を表し、L^{2-1}が式(H)-2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、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、
前記式(H)-2中、
R^{H1-2}が炭素数1～5のアルキルスルホンアミドを表し、R^{H2-2}およびR^{H3-2}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、Z^{H-2}がOを表し、環RH-2がベンゼンジイルを表し、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。

【０１６０】

本発明のより好ましい態様によれば、上記式(I)-1中、L^{1-1}が式(A)で表される基を表し、L^{2-1}が式(H)-2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、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、
前記式(H)-2中、
R^{H1-2}が水素原子を表し、R^{H2-2}およびR^{H3-2}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、Z^{H-2}がOを表し、環RH-2がベンゼンジイルを表し、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。

【０１６１】

化合物(I)または化合物(I)-1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)または化合物(I)-1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。

【０１６２】

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。

【０１６３】

<u>化合物(I)の製造法</u>

次に化合物(I)または化合物(I)-1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。

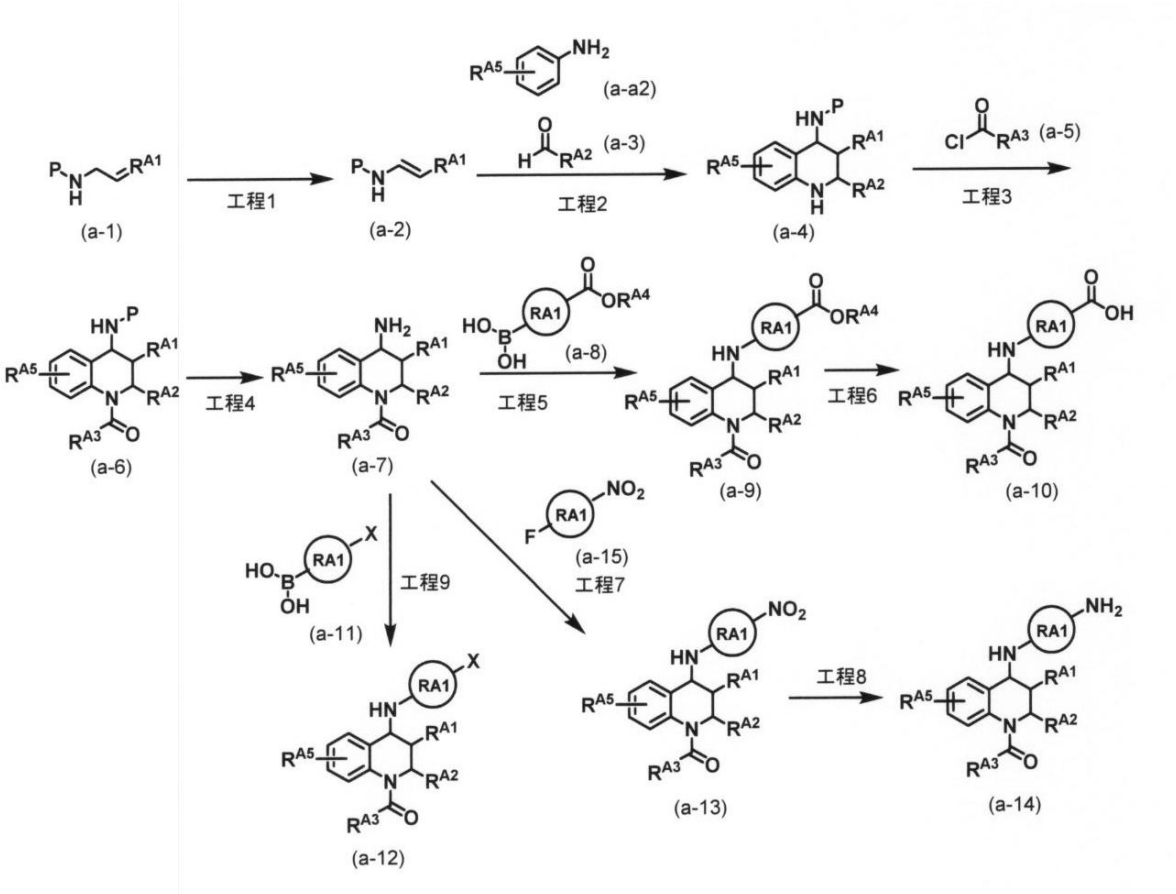
まずは、化合物(I)のうち、リガンドに相当するL^1またはL^2の化学構造を有する化合物の製造法について説明する。化合物(I)-1のL^{1-1}およびL^{2-1}についても同様である。

【０１６４】

[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７７】



(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)

【０１６５】

(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。

【０１６６】

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。

【０１６７】

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。

【０１６８】

(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。

【０１６９】

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。

【０１７０】

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。

【０１７１】

(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。

【０１７２】

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、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。

【０１７３】

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。

【０１７４】

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。

【０１７５】

(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ニル)イミド等があげられる。

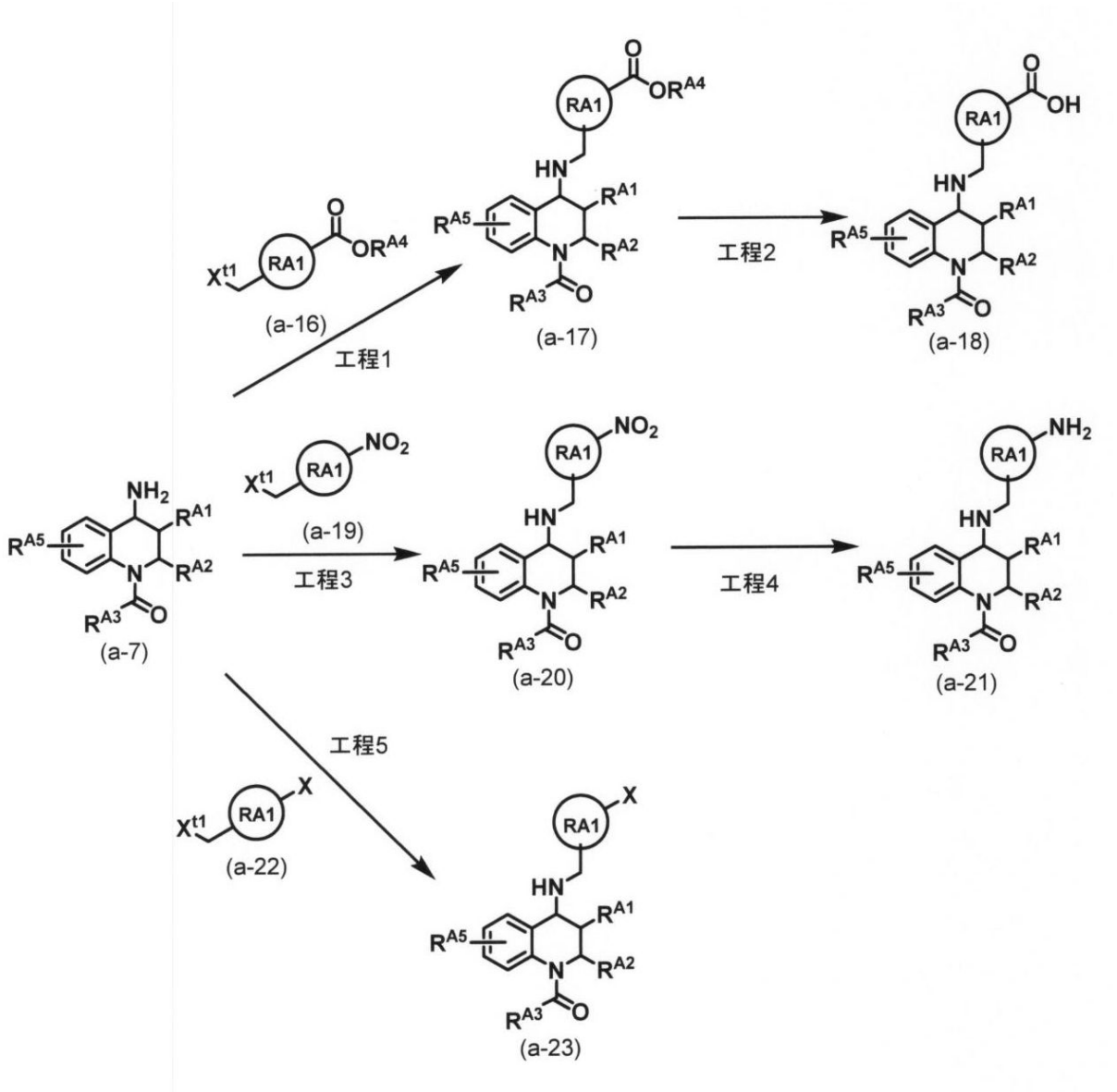
【０１７６】

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。
【０１７７】
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。
【０１７８】
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。
【０１７９】
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。
【０１８０】
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。
【０１８１】
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。
【０１８２】
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。
【０１８３】
(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。
【０１８４】
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。
【０１８５】
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。
【０１８６】
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。
【０１８７】
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。
【０１８８】
(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。
【０１８９】
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。
【０１９０】
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。

【０１９１】
(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。
【０１９２】
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。
【０１９３】
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。
【０１９４】
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。
【０１９５】
(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。
【０１９６】
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。
【０１９７】
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。
【０１９８】
(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。
【０１９９】
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。
【０２００】
[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７８】



(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)

【０２０１】

(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。

【０２０２】

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。

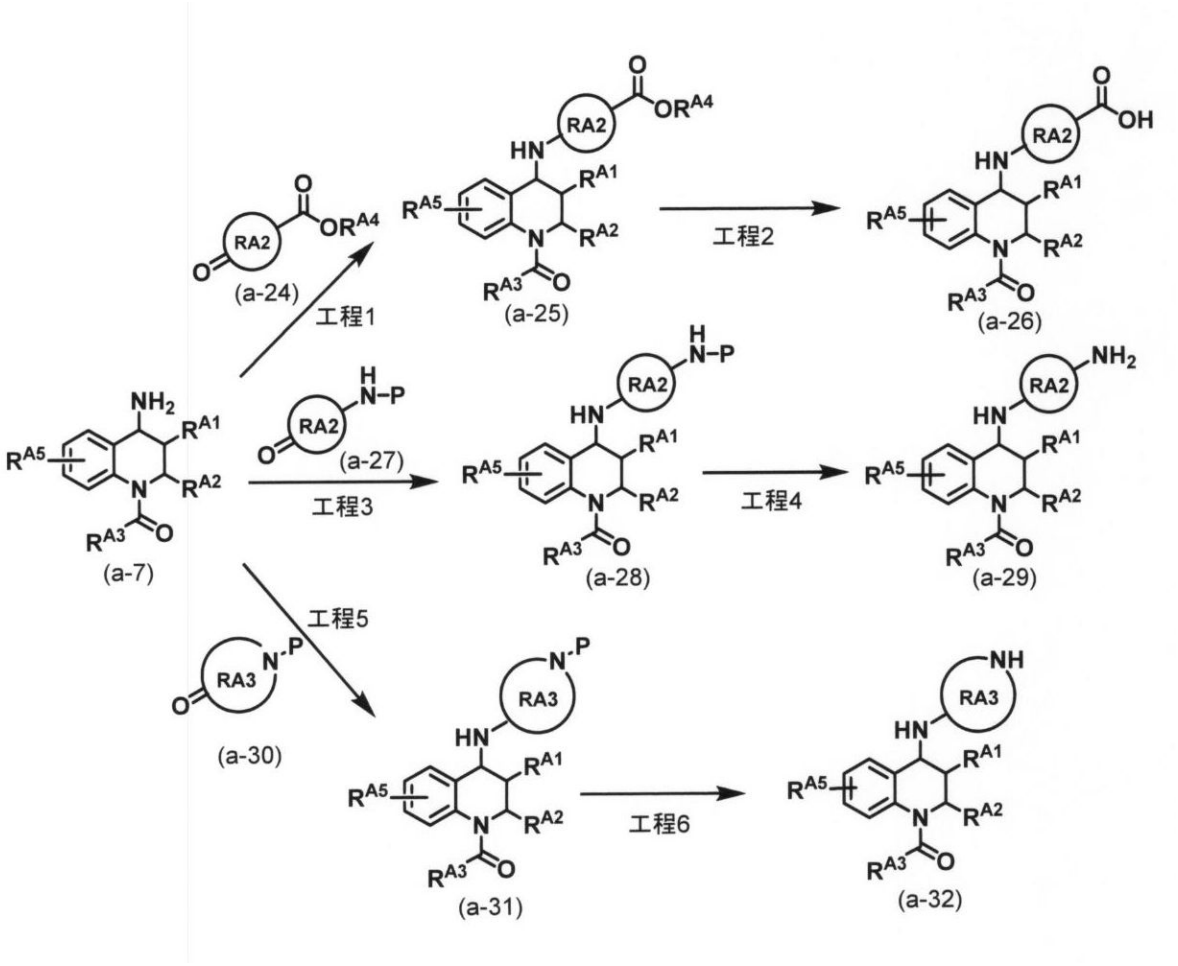
【０２０３】

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。

【０２０４】
(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。
【０２０５】
(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。
【０２０６】
(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。
【０２０７】
(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。
【０２０８】
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。
【０２０９】
[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７９】



(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)

【０２１０】

(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。

【０２１１】

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。

【０２１２】

酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、酢酸等があげられる。

【０２１３】

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。

【０２１４】

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。

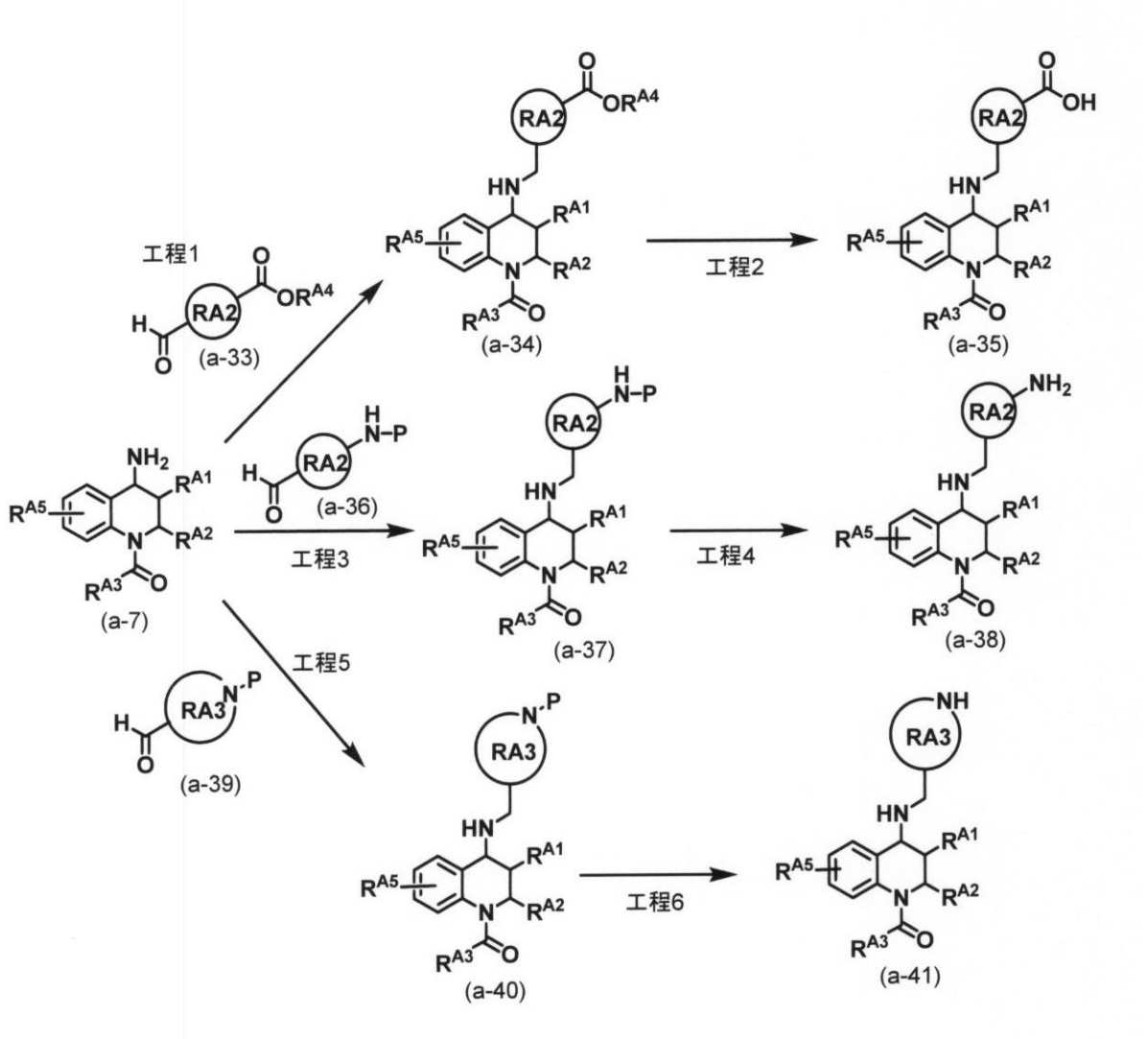
【０２１５】

(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。
【０２１６】
(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。
【０２１７】
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。
【０２１８】
(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。
【０２１９】
(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。
【０２２０】
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。
【０２２１】
(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。
【０２２２】
[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、n^{1A}が1であって、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８０】



(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)

【０２２３】

(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。

【０２２４】

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。

【０２２５】

(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。

【０２２６】

(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。

【０２２７】

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。

【０２２８】

(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。

【０２２９】

(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。

【０２３０】

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。

【０２３１】

(工程6)

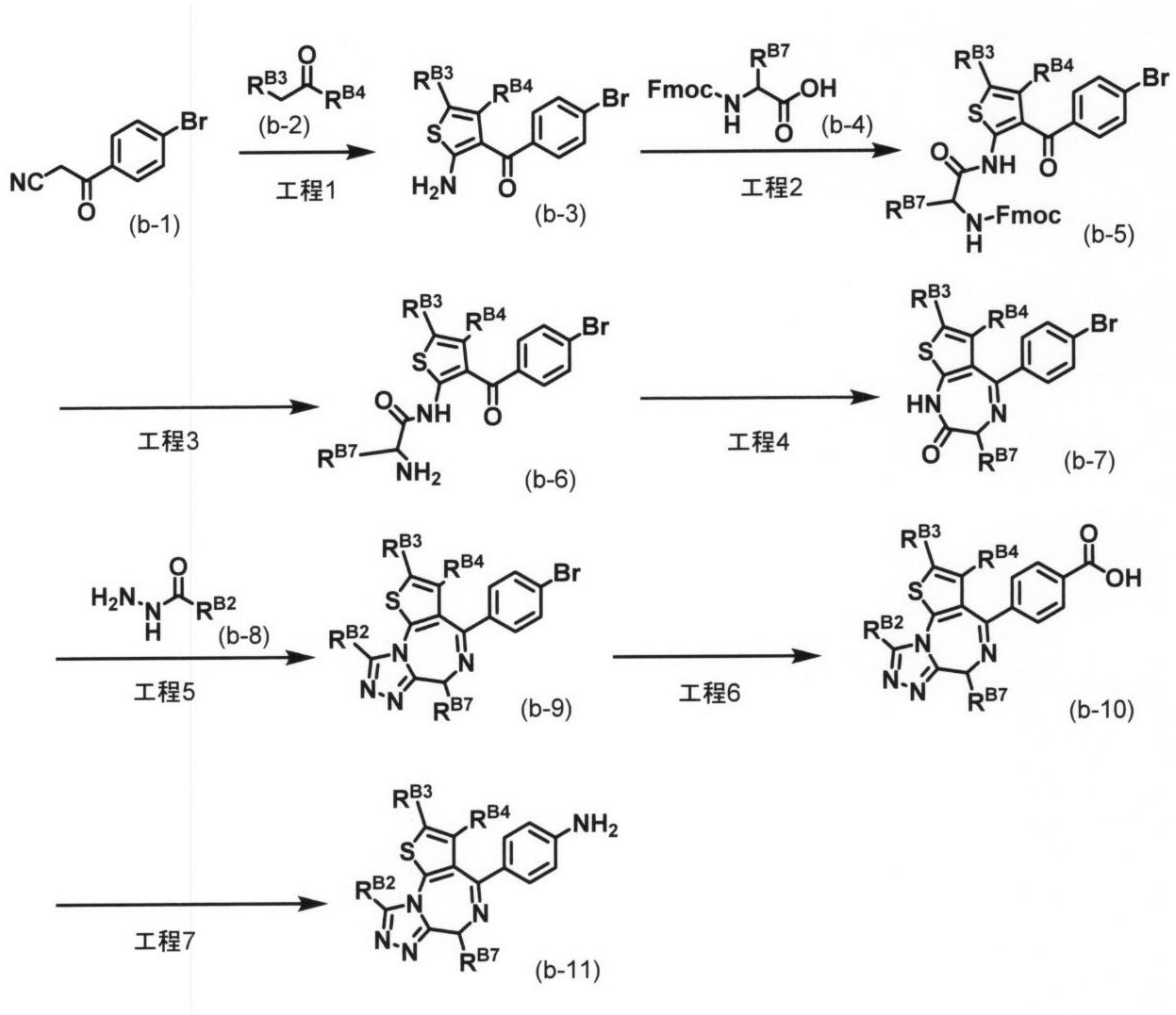
化合物(a-41)は、化合物(a-40)を用い、製造法1の工程4と同様にして、製造することができる。

【０２３２】

[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８１】



(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)

【０２３３】

(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。

【０２３４】

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。

【０２３５】

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。

【０２３６】

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。

【０２３７】

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。

【０２３８】

(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。

【０２３９】

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。

【０２４０】

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。

【０２４１】

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。

【０２４２】

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。

【０２４３】

(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。

【０２４４】

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。

【０２４５】

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。

【０２４６】

(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。

【０２４７】

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。

【０２４８】

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。

【０２４９】

(工程5)

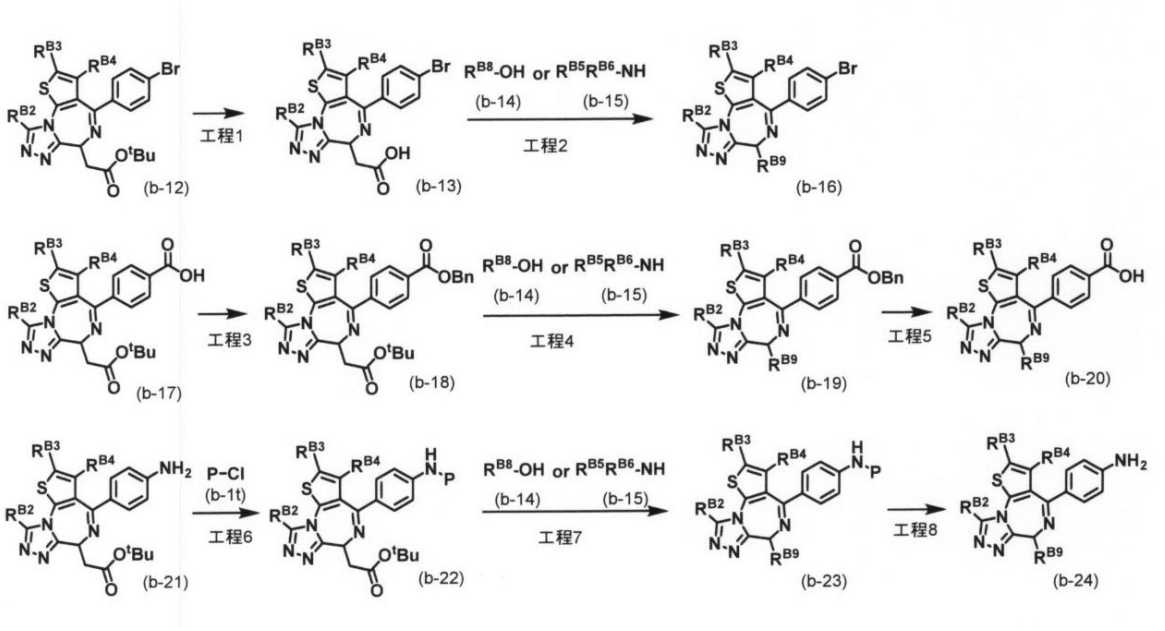
化合物(b-9)は、化合物(b-7)および1当量～5当量の化合物(b-8)を、1当量～大過剰量の塩基および1当量～5当量のリン酸エステルの存在下、溶媒中、-78℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

【０２５０】

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。

【０２５１】
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。
【０２５２】
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。
【０２５３】
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。
【０２５４】
(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。
【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、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。
【０２５６】
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。
【０２５７】
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。
【０２５８】
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。
【０２５９】
(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。
【０２６０】
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。
【０２６１】
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。
【０２６２】
[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８２】



(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、^{t}Bu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)

【０２６３】

(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。

【０２６４】

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。

【０２６５】

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。

【０２６６】

(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。

【０２６７】

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。

【０２６８】

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。
【０２６９】
(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。
【０２７０】
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。
【０２７１】
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。
【０２７２】
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。
【０２７３】
(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。
【０２７４】
(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。
【０２７５】
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。
【０２７６】
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。
【０２７７】
(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。
【０２７８】
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。
【０２７９】
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。
【０２８０】
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。
【０２８１】
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、D

ME、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。

【０２８２】

(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。

【０２８３】

(工程8)

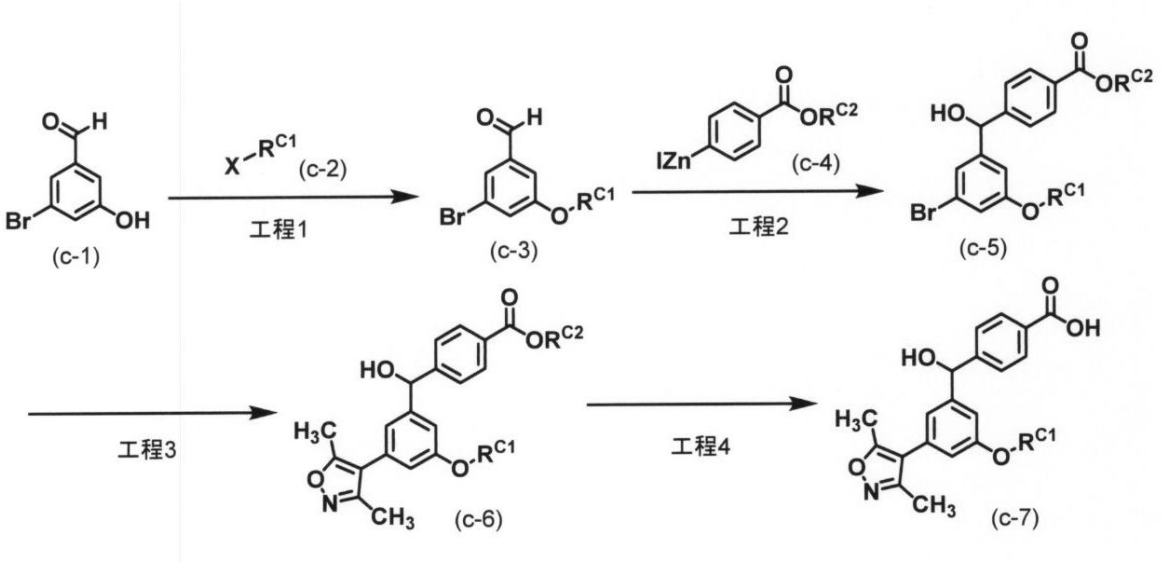
化合物(b-24)は、化合物(b-23)におけるPが例えばCbzの場合、工程5と同様にして製造することができ、化合物(b-23)におけるPが例えばFmocの場合、製造法2の工程3と同様にして製造することができる。

【０２８４】

[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８３】



(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)

【０２８５】

(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。

【０２８６】

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。

【０２８７】

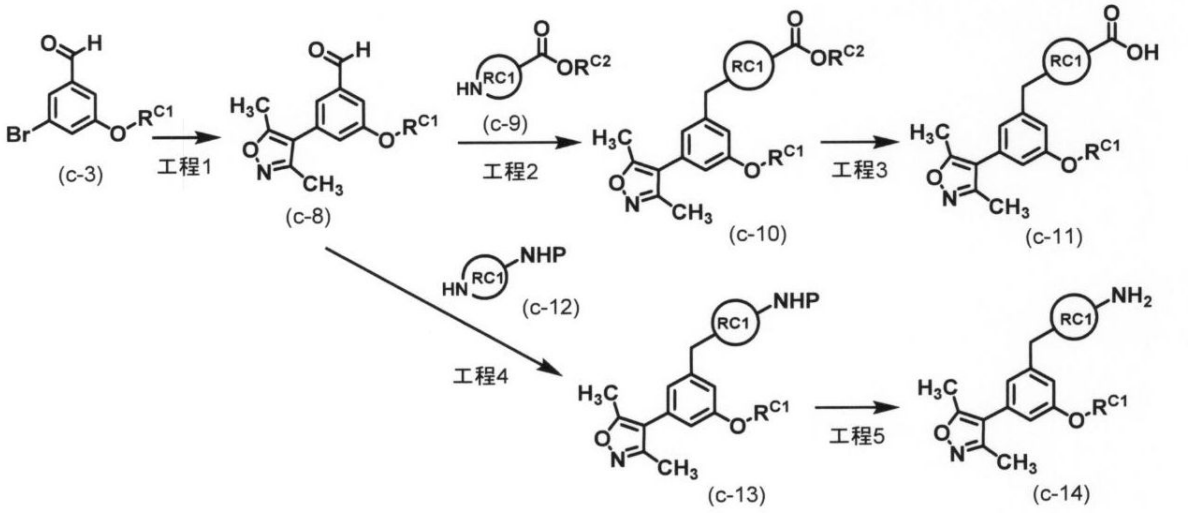
溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

【０２８８】

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)
【０２８９】
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。
【０２９０】
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。
【０２９１】
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。
【０２９２】
(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。
【０２９３】
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。
【０２９４】
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。
【０２９５】
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。
【０２９６】
(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。
【０２９７】
[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８４】



(式中、R^{C1}およびR^{C2}は前記と同義であり、Pは例えば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、ホモピペリジンジイル、ピペラジンジイルまたはアザスピロ[3.3]ヘプタンジイルを表す。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)

【０２９８】

(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。

【０２９９】

(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。

【０３００】

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。

【０３０１】

(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。

【０３０２】

(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。

【０３０３】

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。

【０３０４】

(工程5)

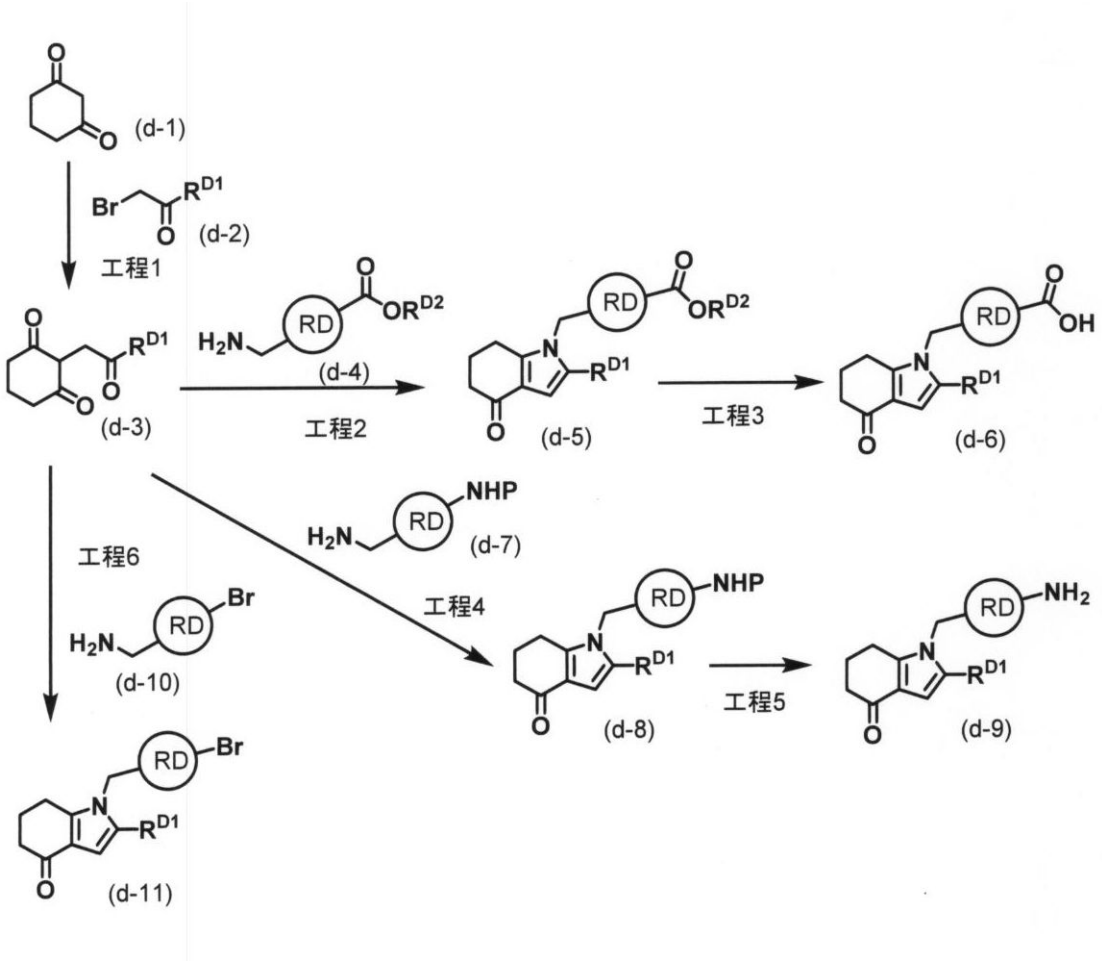
化合物(c-14)は、化合物(c-13)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

【０３０５】

[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８５】



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

【０３０６】

(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。

【０３０７】

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。

【０３０８】

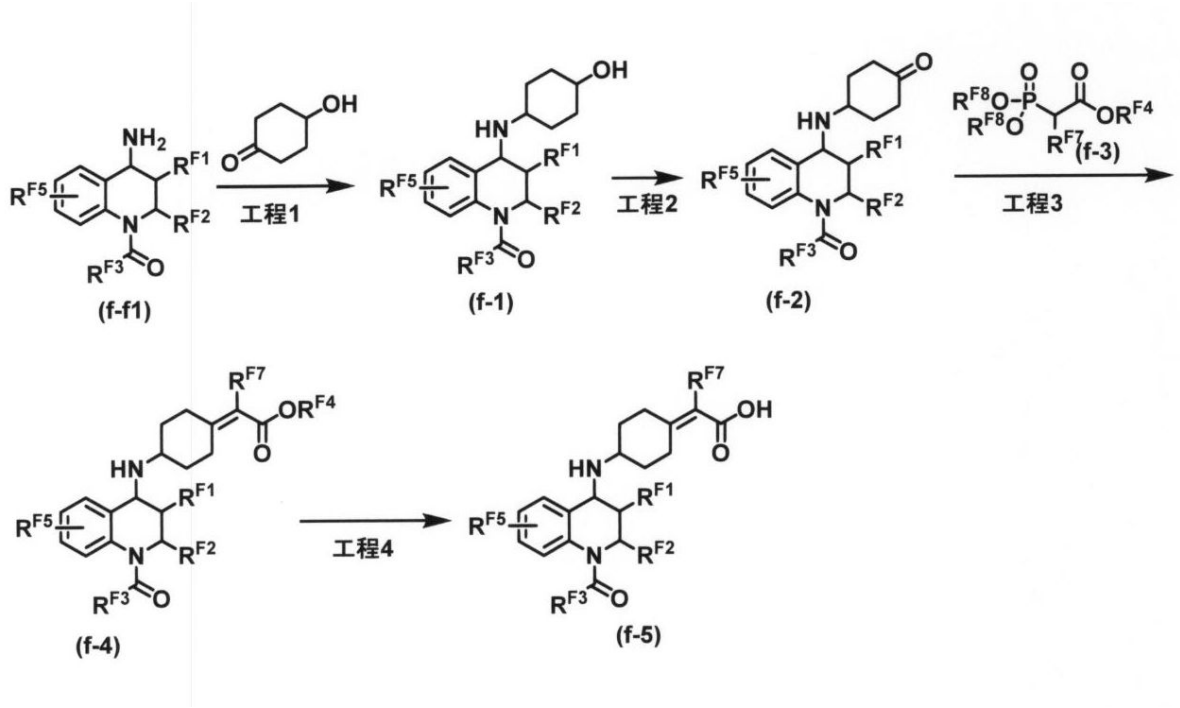
溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

【０３０９】

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。

【０３１０】
(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。
【０３１１】
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。
【０３１２】
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。
【０３１３】
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。
【０３１４】
(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。
【０３１５】
(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。
【０３１６】
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。
【０３１７】
(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。
【０３１８】
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。
【０３１９】
[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８６】



(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)

【０３２０】

(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。

【０３２１】

(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。

【０３２２】

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。

【０３２３】

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、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

【０３２４】

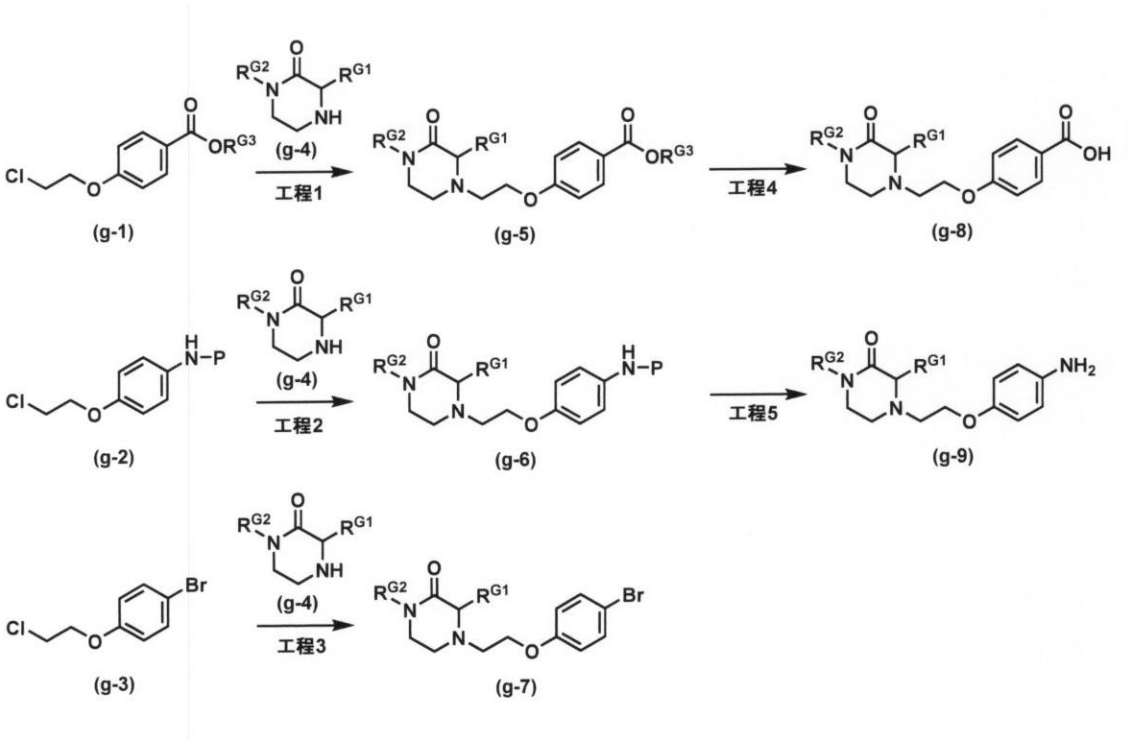
(工程3)

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。

【０３２５】

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。

【０３２６】
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。
【０３２７】
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)
【０３２８】
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。
【０３２９】
[製造法Y7]
式(G)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(g-8)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(g-9)および(iii)波線部にブロモが結合した化合物(g-7)は、以下の工程に従い製造することができる。
【化８７】



(式中、R^{G1}およびR^{G2}は、前記と同義であり、R^{G3}は低級アルキル基を表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)
【０３３０】
(工程1)
化合物(g-5)は、化合物(g-1)、1当量～5当量の化合物(g-4)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。
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。
【０３３１】

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。

【０３３２】

化合物(g-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.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。

化合物(g-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。

【０３３３】

(工程2)

化合物(g-6)は、化合物(g-2)を用い、製造法Y7の工程1と同様にして製造することができる。

化合物(g-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。

【０３３４】

(工程3)

化合物(g-7)は、化合物(g-3)を用い、製造法Y7の工程1と同様にして製造することができる。

化合物(g-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、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。

【０３３５】

(工程4)

化合物(g-8)は、化合物(g-5)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。

【０３３６】

(工程5)

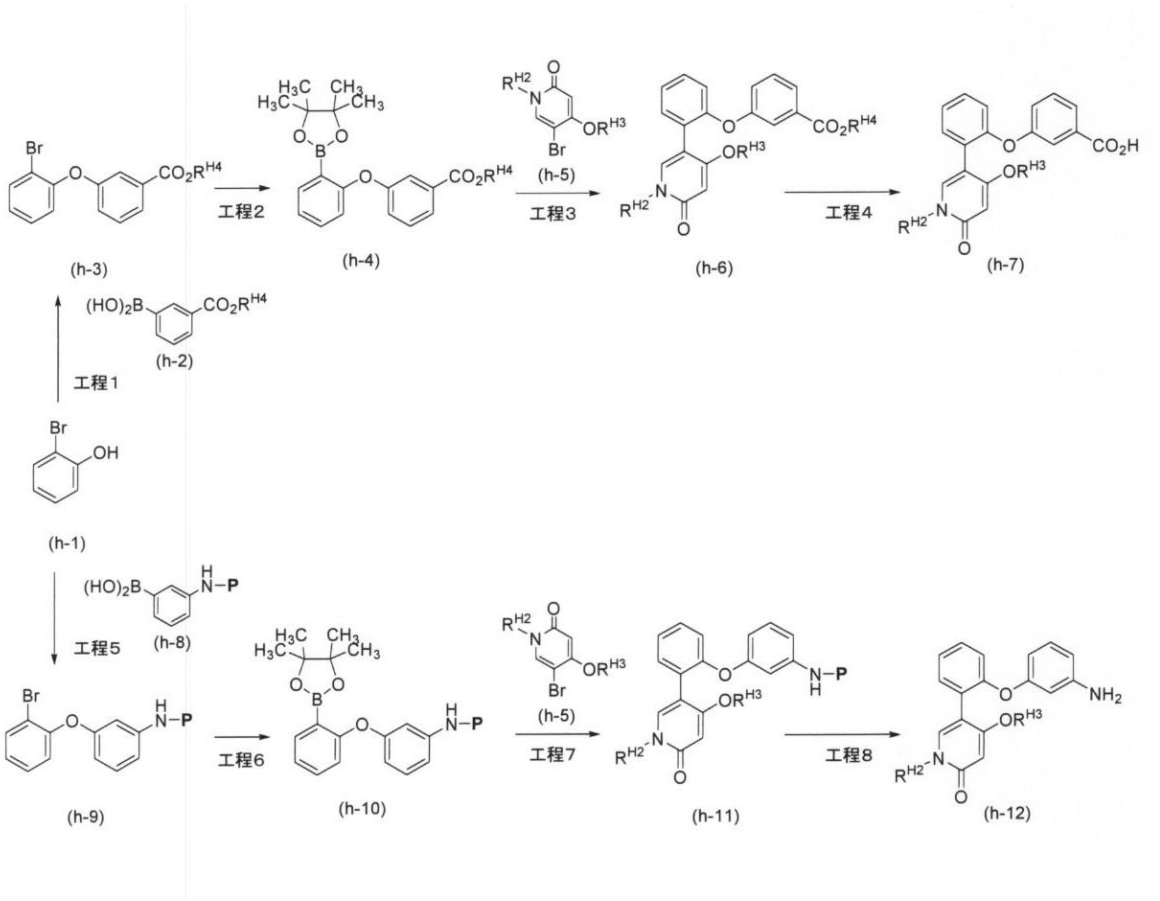
化合物(g-9)は、化合物(g-6)を用い、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

【０３３７】

[製造法Y8-1]

式(H)のうち、R^{H1}が水素原子であり、環RHがベンゼンジイルであり、Z^{H}が酸素原子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(h-7)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(h-12)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化８８】



(式中、R^{H2}およびR^{H3}は、前記と同義であり、R^{H4}は低級アルキル基を表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０３３８】

(工程1)

化合物(h-3)は、2-ブロモフェノール(h-1)および1当量～5当量の化合物(h-2)を用い、製造法1の工程5と同様にして製造することができる。

化合物(h-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、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。

【０３３９】

(工程2)

化合物(h-4)は、化合物(h-3)を、0.001当量～0.5当量のパラジウム触媒、1当量～5当量のビス(ピナコラト)ジボロンおよび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。

【０３４０】

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。

【０３４１】

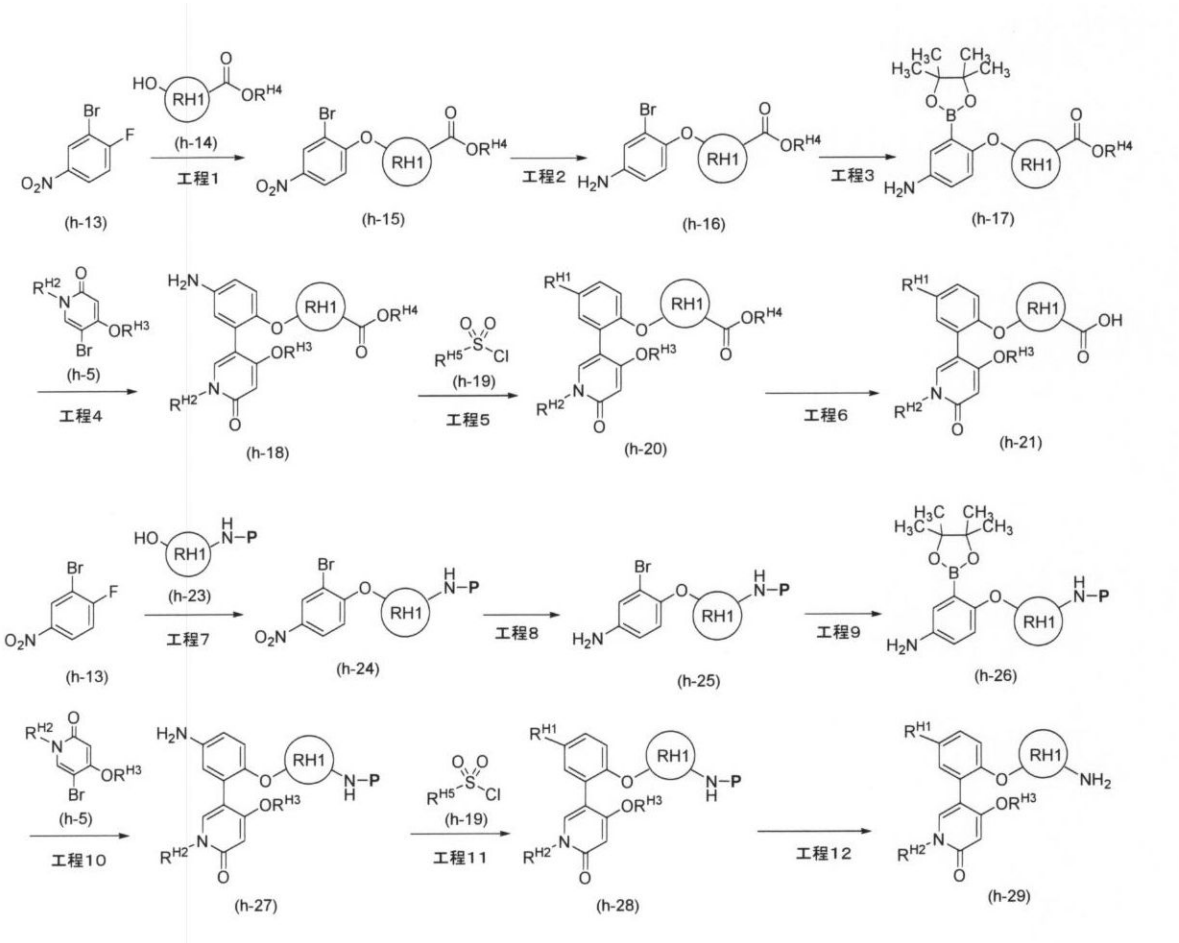
塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウムフェノキシドなどがあげられる。

【０３４２】

溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、トルエン、THF、DMF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。

【０３４３】
(工程3)
化合物(h-6)は、化合物(h-4)および1当量～5当量の化合物(h-5)を用い、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。
化合物(h-5)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Journal of Medicinal Chemistry Vol.60, p.3828 (2017)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。
【０３４４】
(工程4)
化合物(h-7)は、化合物(h-6)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。
【０３４５】
(工程5)
化合物(h-9)は、2-ブロモフェノール(h-1)および1当量～5当量の化合物(h-8)を用い、製造法１の工程5と同様にして製造することができる。
化合物(h-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.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。
【０３４６】
(工程6)
化合物(h-10)は、化合物(h-9)および1当量～5当量のビス(ピナコラト)ジボロンを用い、製造法Y8-1の工程2と同様にして製造することができる。
【０３４７】
(工程7)
化合物(h-11)は、化合物(h-10)を用い、製造法Y8-1の工程3と同様にして製造することができる。
【０３４８】
(工程8)
化合物(h-12)は、化合物(h-11)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。
[製造法Y8-2]
式(H)のうち、R^{H1}が低級アルキルスルホンアミドであり、環RHが環RH1であり、Z^{H}が酸素原子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(h-21)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(h-29)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化８９】



(式中、R^{H2}およびR^{H3} は、前記と同義であり、R^{H4}は低級アルキルを表し、R^{H5}はR^{H1}の低級アルキルスルホンアミドにおける低級アルキル部分を表し、環RH1はシクロアルカンジイルまたはベンゼンジイルを表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０３４９】

(工程1)

化合物(h-15)は、2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(h-13)、1～5当量の化合物(h-14)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。

【０３５０】

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、炭酸セシウム、DBU、トリエチルアミン等があげられる。

【０３５１】

溶媒としては、例えばアセトニトリル、THF、DME、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ることができる。

【０３５２】

化合物(h-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。

【０３５３】

(工程2)

化合物(h-16)は、化合物(h-15)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。
【０３５４】
(工程3)
化合物(h-17)は、化合物(h-16)を用い、製造法Y8-１の工程2と同様にして製造することができる。
【０３５５】
(工程4)
化合物(h-18)は、化合物(h-17)を用い、製造法Y8-1の工程3と同様にして製造することができる。
【０３５６】
(工程5)
化合物(h-20)は、化合物(h-18)、１～５当量の化合物(h-19)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。
【０３５７】
塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、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、炭酸セシウム、DBU、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。
【０３５８】
溶媒としては、例えばピリジン、THF、DME、ジオキサン、ジクロロメタン等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。
【０３５９】
化合物(h-19)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Synthesis Vol. 24, p.4131 (2006)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6)
化合物(h-21)は、化合物(h-20)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。
【０３６１】
(工程7)
化合物(h-24)は、2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(h-13)および1当量～5当量の化合物(h-23)を用い、製造法Y8-2の工程1と同様にして製造することができる。
化合物(h-23)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。
【０３６２】
(工程8)
化合物(h-25)は、化合物(h-24)を用い、製造法Y8-2の工程2と同様にして製造することができる。
【０３６３】
(工程9)
化合物(h-26)は、化合物(h-25)を用い、製造法Y8-2の工程3と同様にして製造することができる。
【０３６４】
(工程10)
化合物(h-27)は、化合物(h-26)を用い、製造法Y8-2の工程4と同様にして製造することができる。
【０３６５】
(工程11)

化合物(h-28)は、化合物(h-27)を用い、製造法Y8-2の工程5と同様にして製造することができる。

【０３６６】

(工程12)

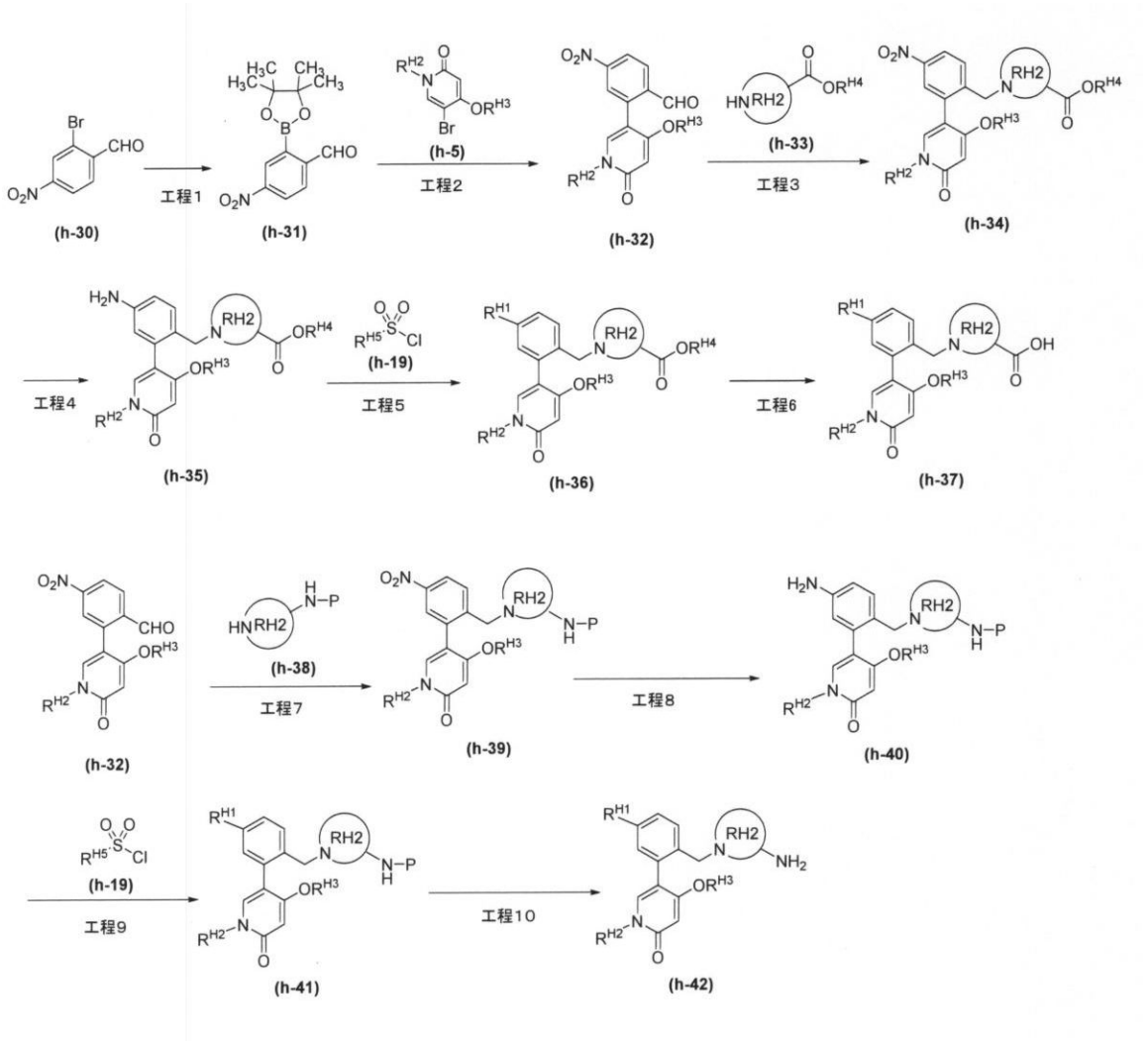
化合物(h-29)は、化合物(h-28)を用い、製造法１の工程4と同様にして製造することができる。

【０３６７】

[製造法Y8-3]

式(H)のうち、R^{H1}が低級アルキルスルホンアミドであり、環RHが環RH2であり、Z^{H}がメチレン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(h-37)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(h-42)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化９０】



(式中、R^{H2}およびR^{H3}は、前記と同義であり、R^{H4}は低級アルキルを表し、R^{H5}はR^{H1}の低級アルキルスルホンアミドにおける低級アルキル部分を表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表し、環RH2はアゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表す)

【０３６８】

(工程1)

化合物(h-31)は、2-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒド(h-30)を用い、製造法Y8-１の工程2と同様にして製造することができる。

【０３６９】

(工程2)

化合物(h-32)は、化合物(h-31)を用い、製造法Y8-1の工程3と同様にして製造することができる。

【０３７０】

(工程3)

化合物(h-34)は、化合物(h-32)および1当量～5当量の化合物(h-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。

化合物(h-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、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。なお、環RH2を形成する一つの二級アミンが、化合物(h-32)との反応点となる。

【０３７１】

(工程4)

化合物(h-35)は、化合物(h-34)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。

【０３７２】

(工程5)

化合物(h-36)は、化合物(h-35)を用い、製造法Y8-2の工程5と同様にして製造することができる。

【０３７３】

(工程6)

化合物(h-37)は、化合物(h-36)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。

【０３７４】

(工程7)

化合物(h-39)は、化合物(h-32)および1当量～5当量の化合物(h-38)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。

化合物(h-38)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。なお、環RH2を形成する一つの二級アミンが、化合物(h-32)との反応点となる。

【０３７５】

(工程8)

化合物(h-40)は、化合物(h-39)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。

【０３７６】

(工程9)

化合物(h-41)は、化合物(h-40)を用い、製造法Y8-2の工程5と同様にして製造することができる。

【０３７７】

(工程10)

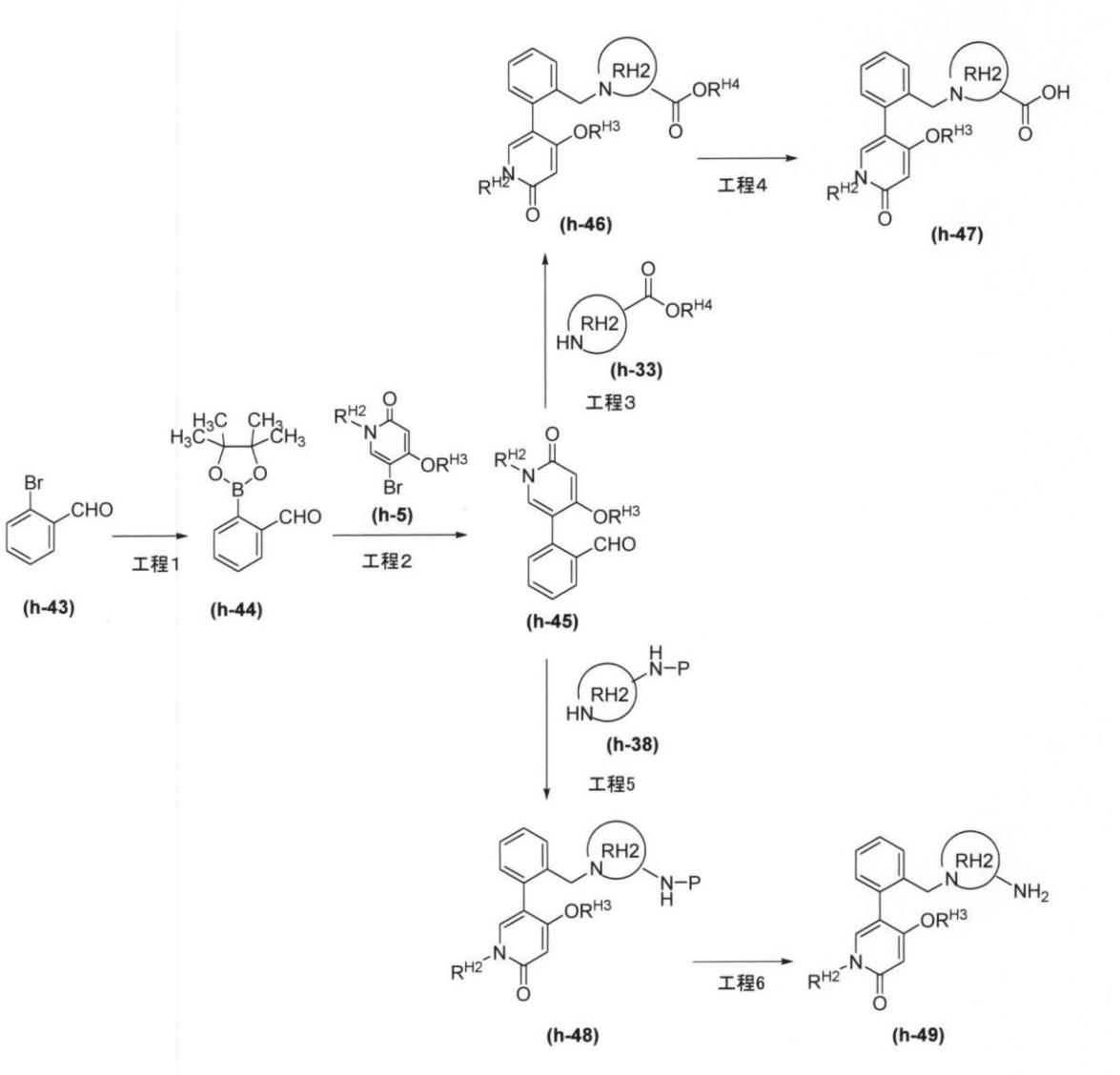
化合物(h-42)は、化合物(h-41)を用い、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

【０３７８】

[製造法Y8-4]

式(H)のうち、R^{H1}が水素原子であり、環RHが環RH2であり、Z^{H}がメチレン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(h-47)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(h-49)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化９１】



(式中、R^{H2}およびR^{H3}、前記と同義であり、R^{H4}は低級アルキルを表し、環RH2はアゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピペリジンジイルまたはホモピペリジンジイルを表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０３７９】

(工程1)

化合物(h-44)は、2-ブロモベンズアルデヒド(h-43)を用い、製造法Y8-１の工程2と同様にして製造することができる。

【０３８０】

(工程2)

化合物(h-45)は、化合物(h-44)を用い、製造法Y8-1の工程3と同様にして製造することができる。

【０３８１】

(工程3)

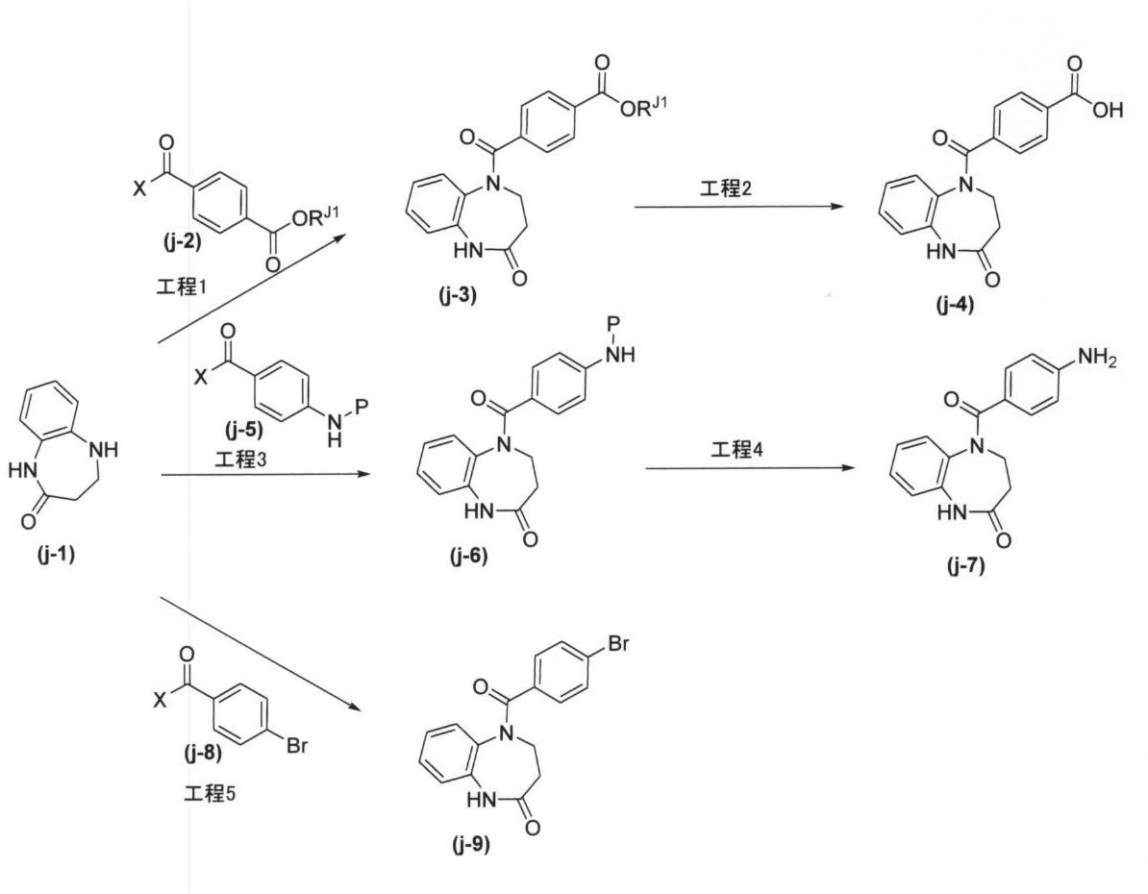
化合物(h-46)は、化合物(h-45)および1当量～5当量の化合物(h-33)を用い、製造法Y8-3の工程3と同様にして製造することができる。

【０３８２】

(工程4)

化合物(h-47)は、化合物(h-46)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。

【０３８３】
(工程5)
化合物(h-48)は、化合物(h-45)および1当量～5当量の化合物(h-38)を用い、製造法Y8-3の工程3と同様にして製造することができる。
【０３８４】
(工程6)
化合物(h-49)は、化合物(h-48)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
【０３８５】
[製造法Y9]
式(J)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(j-4)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(j-7)および(iii)波線部にブロモが結合した化合物(j-9)は、以下の工程に従い製造することができる。
【化９２】



(式中、Xはハロゲンを表し、R^{J1}は低級アルキルを表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)
【０３８６】
(工程1)
化合物(j-3)は、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン(j-1)および1当量～5当量の化合物(j-2)を用い、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。
【０３８７】
塩基としては、例えばLDA、炭酸カリウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等があげられる。
【０３８８】

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。

【０３８９】

化合物(j-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、16巻、p.99、丸善株式会社(2014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。

【０３９０】

(工程2)

化合物(j-4)は、化合物(j-3)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。

【０３９１】

(工程3)

化合物(j-6)は、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン(j-1)および1当量～5当量の化合物(j-5)を用い、製造法Y9の工程1と同様にして製造することができる。

【０３９２】

化合物(j-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.99、丸善株式会社(2014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。

【０３９３】

(工程4)

化合物(j-7)は、化合物(j-6)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。

【０３９４】

(工程5)

化合物(j-9)は、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-オン(j-1)および1当量～5当量の化合物(j-8)を用い、製造法Y9の工程1と同様にして製造することができる。

【０３９５】

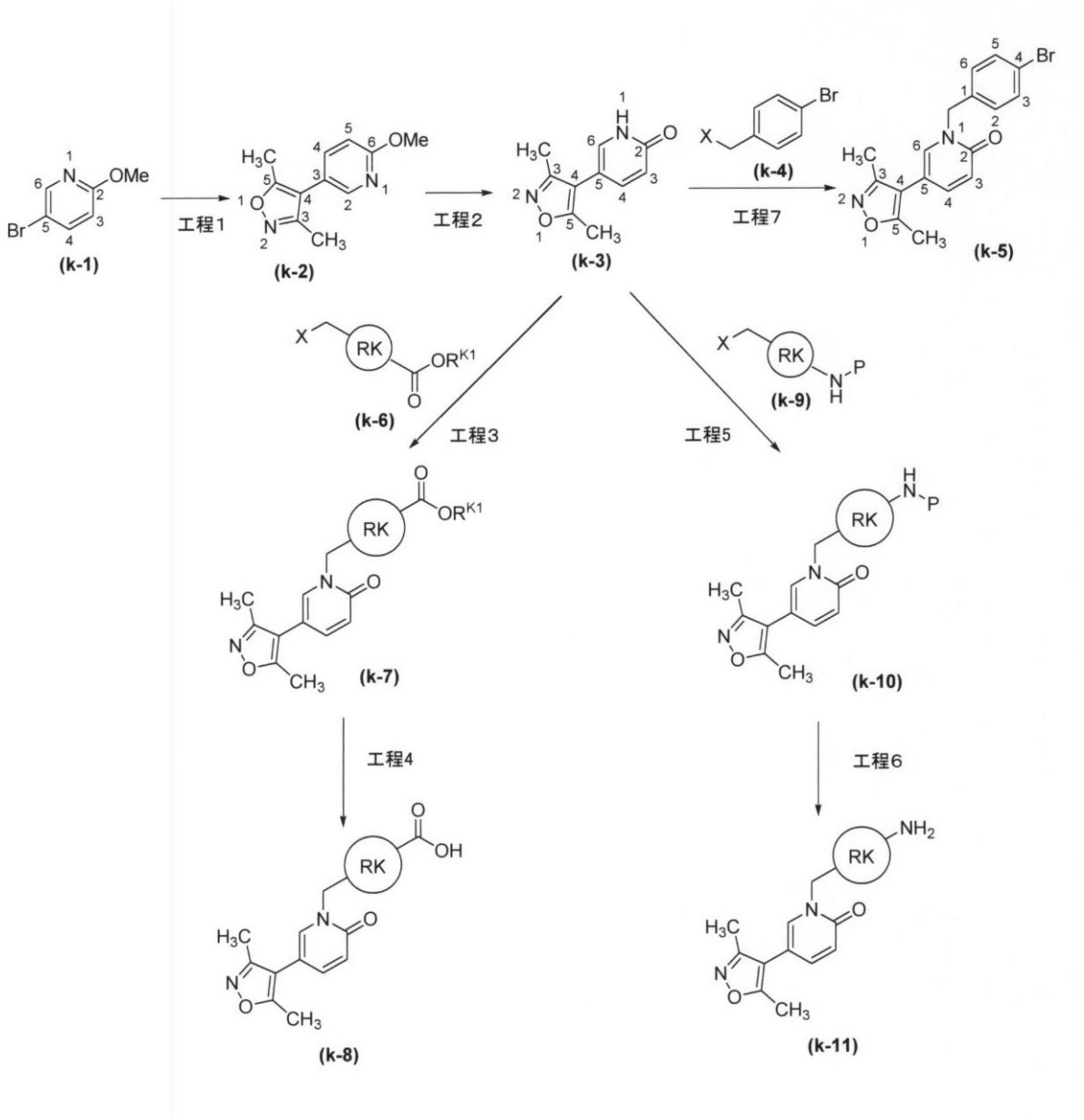
化合物(j-8)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、実験化学講座、第5版、16巻、p.99、丸善株式会社(2014年)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

【０３９６】

[製造法Y10]

式(K)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(k-8)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(k-11)、並びに式(K)のうち、環RKがベンゼンジイルである化学構造を有し、波線部にブロモが結合した化合物(k-5)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化９３】



(式中、環RKは前記と同義であり、Xはハロゲンを表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０３９７】

(工程1)

4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(k-2)は、5-ブロモ-2-メトキシピリジン(k-1)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用い、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

【０３９８】

(工程2)

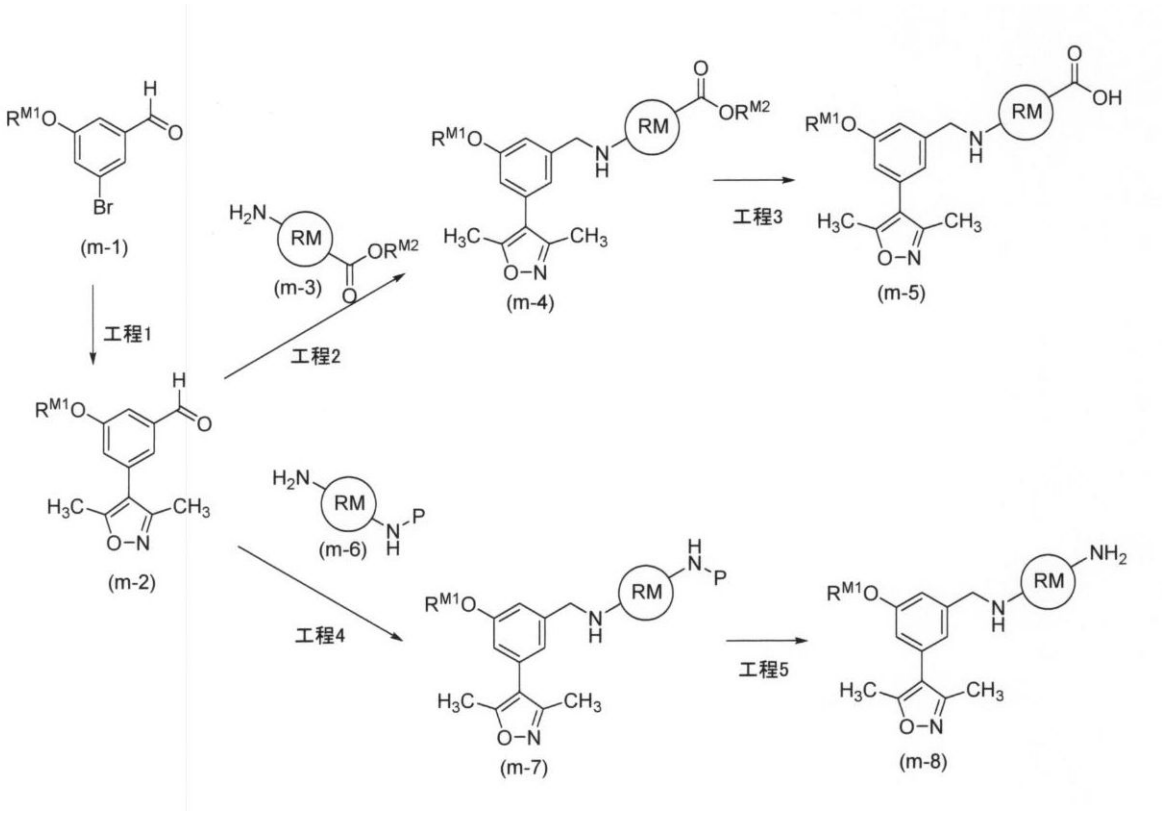
5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(k-3)は、4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(k-2)を用い、1当量～大過剰量の酸の存在下、溶媒中、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより製造することができる。

【０３９９】

酸としては、例えば、塩化リチウム/硫酸、塩酸、臭化水素酸等があげられる。

【０４００】
溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、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。
【０４０１】
(工程3)
化合物(k-7)は、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(k-3)および1当量～5当量の化合物(k-6)を用い、製造法Y7の工程1と同様にして製造することができる。
化合物(k-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、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。
【０４０２】
(工程4)
化合物(k-8)は、化合物(k-7)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。
【０４０３】
(工程5)
化合物(k-10)は、化合物(k-3)および1当量～5当量の化合物(k-9)を用い、製造法Y7の工程1と同様にして製造することができる。
化合物(k-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。
【０４０４】
(工程6)
化合物(k-11)は、化合物(k-10)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。
【０４０５】
(工程7)
1-(4-ブロモベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(k-5)は、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(k-3)および1当量～5当量の化合物(k-4)を用い、製造法Y7の工程1と同様にして製造することができる。
化合物(k-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、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。
【０４０６】
[製造法Y11]
式(M)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(m-5)および(ii)波線部にアミノが結合した化合物(m-8)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化９４】



(式中、R^{M1}および環RMは前記と同義でありPは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０４０７】

(工程1)

化合物(m-2)は、化合物(m-1)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用い、製造法3の工程3と同様にして製造することができる。

【０４０８】

(工程2)

化合物(m-4)は、化合物(m-2)および1当量～5当量の化合物(m-3)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。

化合物(m-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、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。

【０４０９】

(工程3)

化合物(m-5)は、化合物(m-4)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。

【０４１０】

(工程4)

化合物(m-7)は、化合物(m-2)および1当量～5当量の化合物(m-6)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。

化合物(m-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、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。

【０４１１】

(工程5)

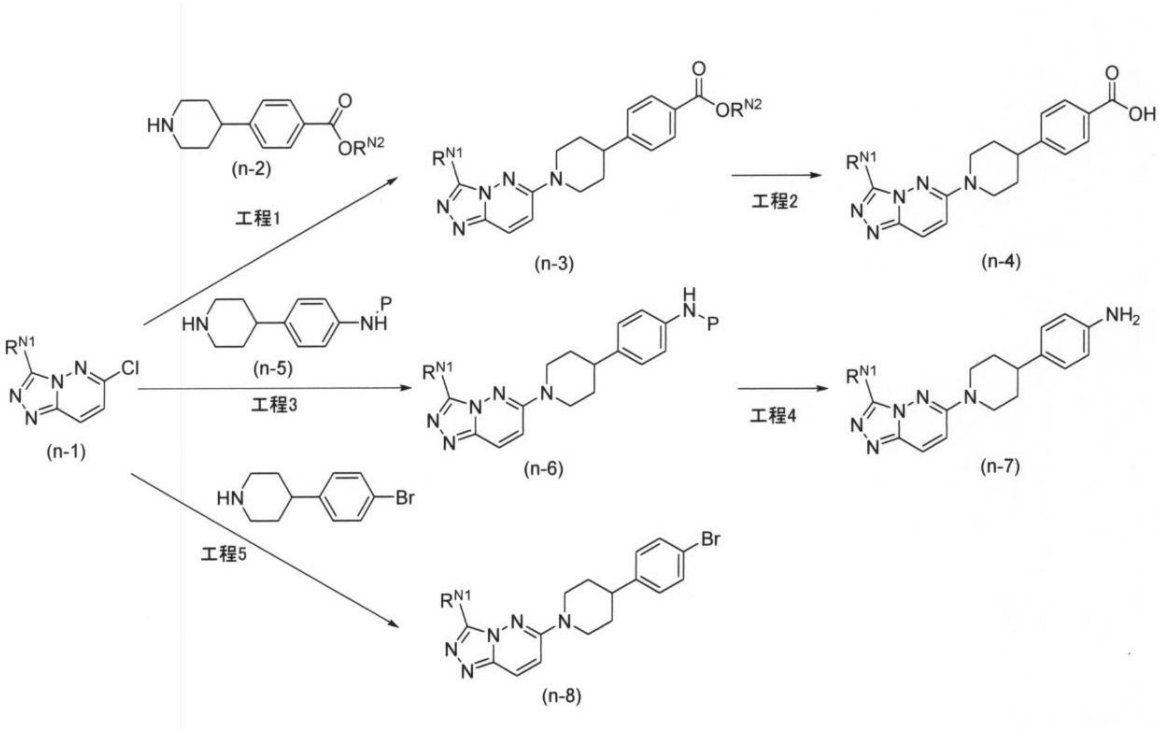
化合物(m-8)は、化合物(m-7)を用い、製造法1の工程4と同様にして製造することができる。

【０４１２】

[製造法Y12]

式(N)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(n-4)、(ii)波線部にアミノが結合した化合物(n-7)および(iii)波線部にブロモが結合した化合物(n-8)は、以下の工程に従い製造することができる。

【化９５】



(式中、R^{N1}は前記と同義であり、R^{N2}は低級アルキルを表し、Pは例えばBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)

【０４１３】

(工程1)

化合物(n-3)は、化合物(n-1)および1当量～5当量の化合物(n-2)を用い、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。

【０４１４】

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

【０４１５】

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。

【０４１６】

化合物(n-1)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、ネイチャー ケミカル バイオロジー(Nat. Chem. Bio.)、2016年、第12巻、p.1097-1104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。

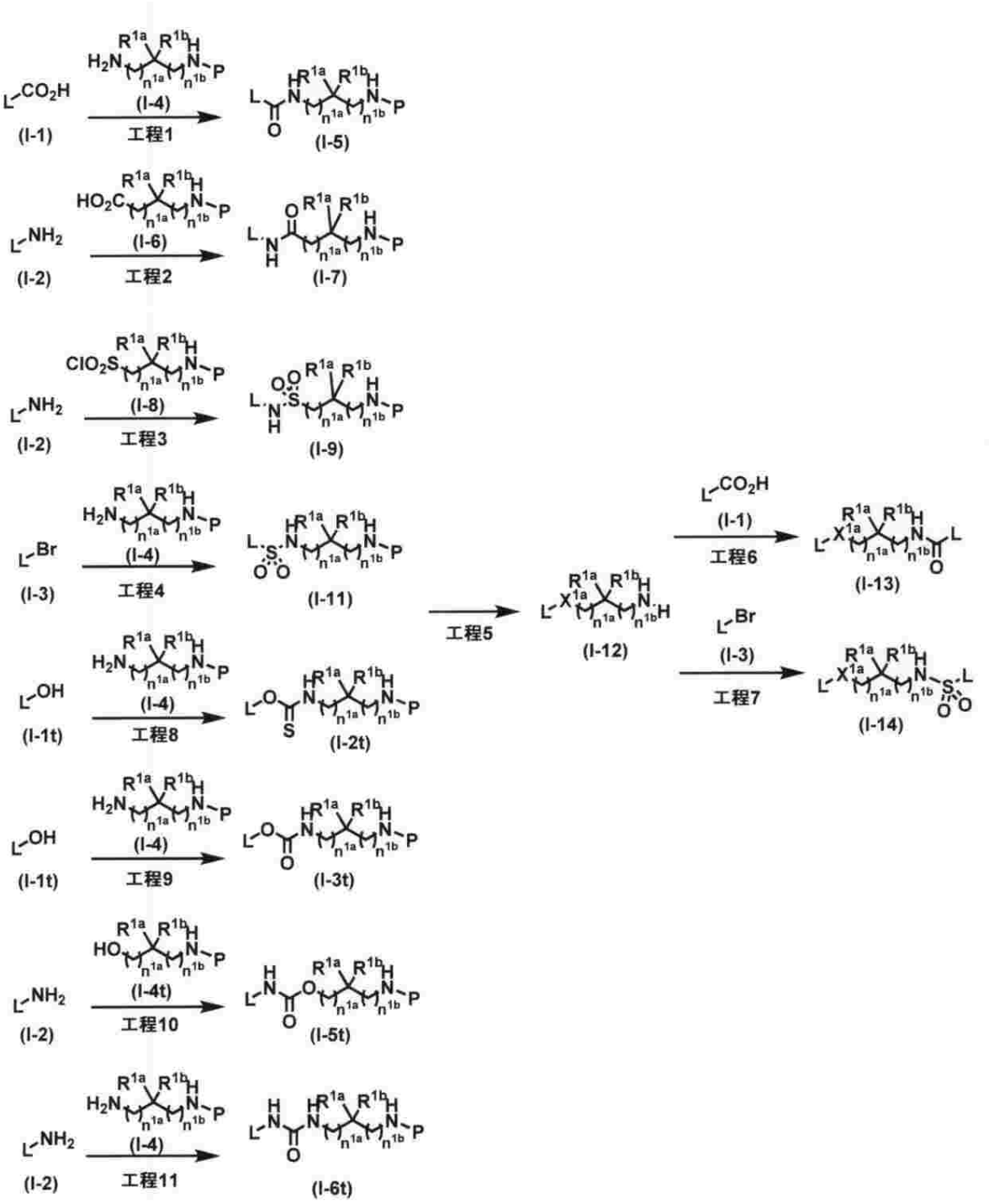
【０４１７】

化合物(n-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、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。

【０４１８】

(工程2)
化合物(n-4)は、化合物(n-3)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。
【０４１９】
(工程3)
化合物(n-6)は、化合物(n-1)および1当量～5当量の化合物(n-5)を用い、製造法Y12の工程1と同様にして製造することができる。
化合物(n-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、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。
【０４２０】
(工程4)
化合物(n-7)は、化合物(n-6)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。
【０４２１】
(工程5)
化合物(n-8)は、化合物(n-1)および1当量～5当量の4-(4-ブロモフェニル)ピペリジンを用い、製造法Y12の工程1と同様にして製造することができる。
【０４２２】
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、製造法Y5、製造法Y6、製造法Y7、製造法Y8-1、製造法Y8-2、製造法Y8-3、製造法Y8-4、製造法Y9、製造法Y10、製造法Y11または製造法Y12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)、(f-5)、(g-8)、(g-9)、(g-7)、(h-7)、(h-12)、(h-21)、(h-29)、(h-37)、(h-42)、(h-47)、(h-49)、(j-4)、(j-7)、(j-9)、(k-8)、(k-11)、(k-5)、(m-5)、(m-8)、(n-4)、(n-7)および／または(n-8)を用いた化合物(I)の製造法を説明する。
【０４２３】
ここで、化合物(a-10)、(a-18)、(a-26)、(a-35)、(b-10)、(b-20)、(c-7)、(c-11)、(d-6)、(f-5)、(g-8)、(h-7)、(h-21)、(h-37)、(h-47)、(j-4)、(k-8)、(m-5)および(n-4)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)、(d-9)、(g-9)、(h-12)、(h-29)、(h-42)、(h-49)、(j-7)、(k-11)、(m-8)および(n-7)を、L-NH_2(I-2)と表し、化合物(a-12)および(a-23)のうちXがブロモを表す化合物、並びに(b-9)、(b-16)、(d-11)、(g-7)、(j-9)、(k-5)および(n-8)を、L-Br(I-3)と表すことにする。
【０４２４】
[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９６】



(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)

【０４２５】

(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。

【０４２６】

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。

【０４２７】
(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。
【０４２８】
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。
【０４２９】
(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。
【０４３０】
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。
【０４３１】
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。
【０４３２】
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。
【０４３３】
(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。
【０４３４】
(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。
【０４３５】
(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。
【０４３６】
(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。
【０４３７】
(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。
【０４３８】
(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。
【０４３９】
(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。
【０４４０】
(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。

【０４４１】

(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。

【０４４２】

(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。

【０４４３】

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。

【０４４４】

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。

【０４４５】

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。

【０４４６】

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。

【０４４７】

(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。

【０４４８】

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。

【０４４９】

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。

【０４５０】

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。

【０４５１】

(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。

【０４５２】

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)

【０４５３】

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

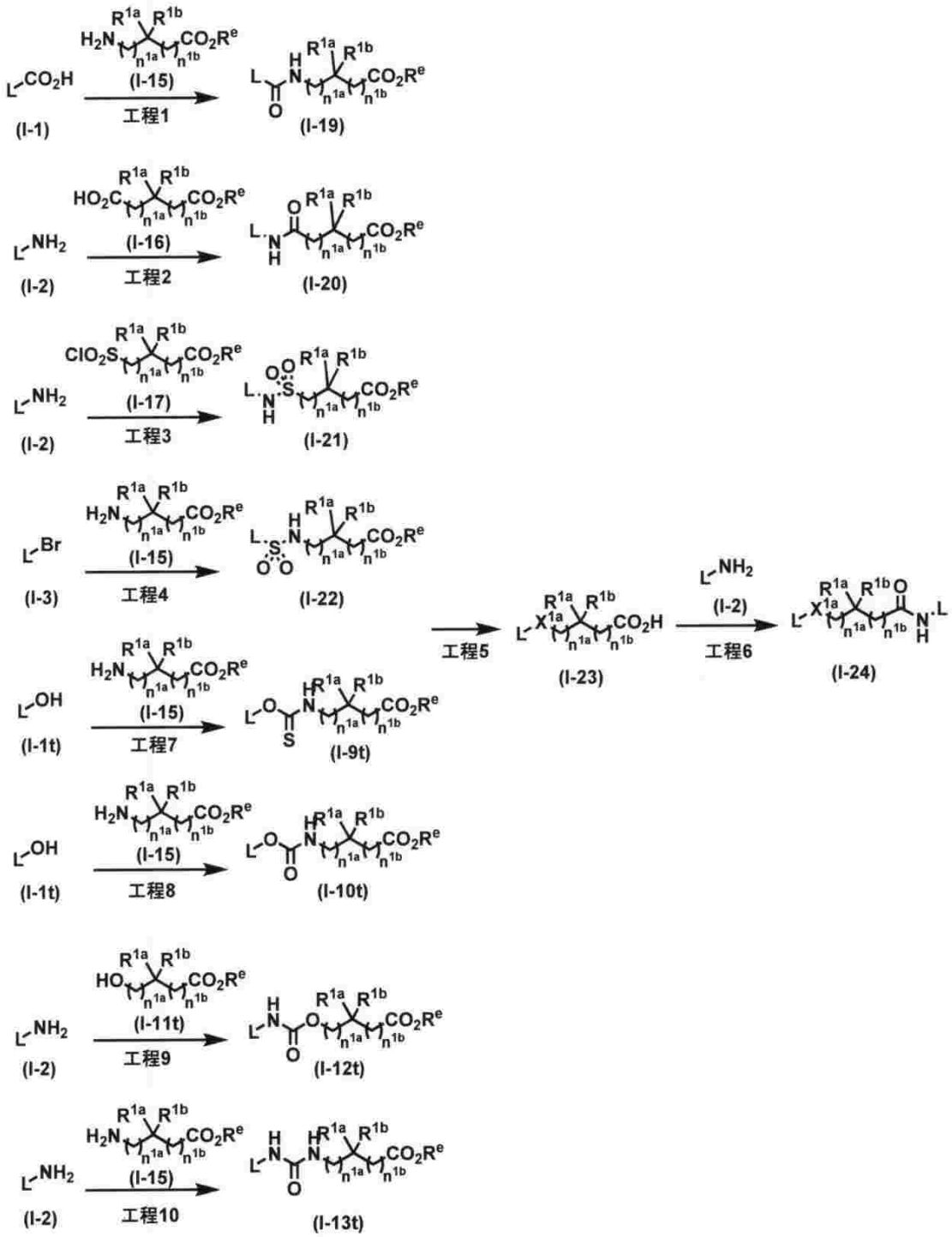
様にして製造することができる。

【０４５４】

[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９７】



(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)

【０４５５】

(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。

【０４５６】

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。

【０４５７】

(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。

【０４５８】

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。

【０４５９】

(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。

【０４６０】

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)

【０４６１】

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。

【０４６２】

(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。

【０４６３】

(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。

【０４６４】

(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。

【０４６５】

(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。

【０４６６】

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。

【０４６７】

(工程10)

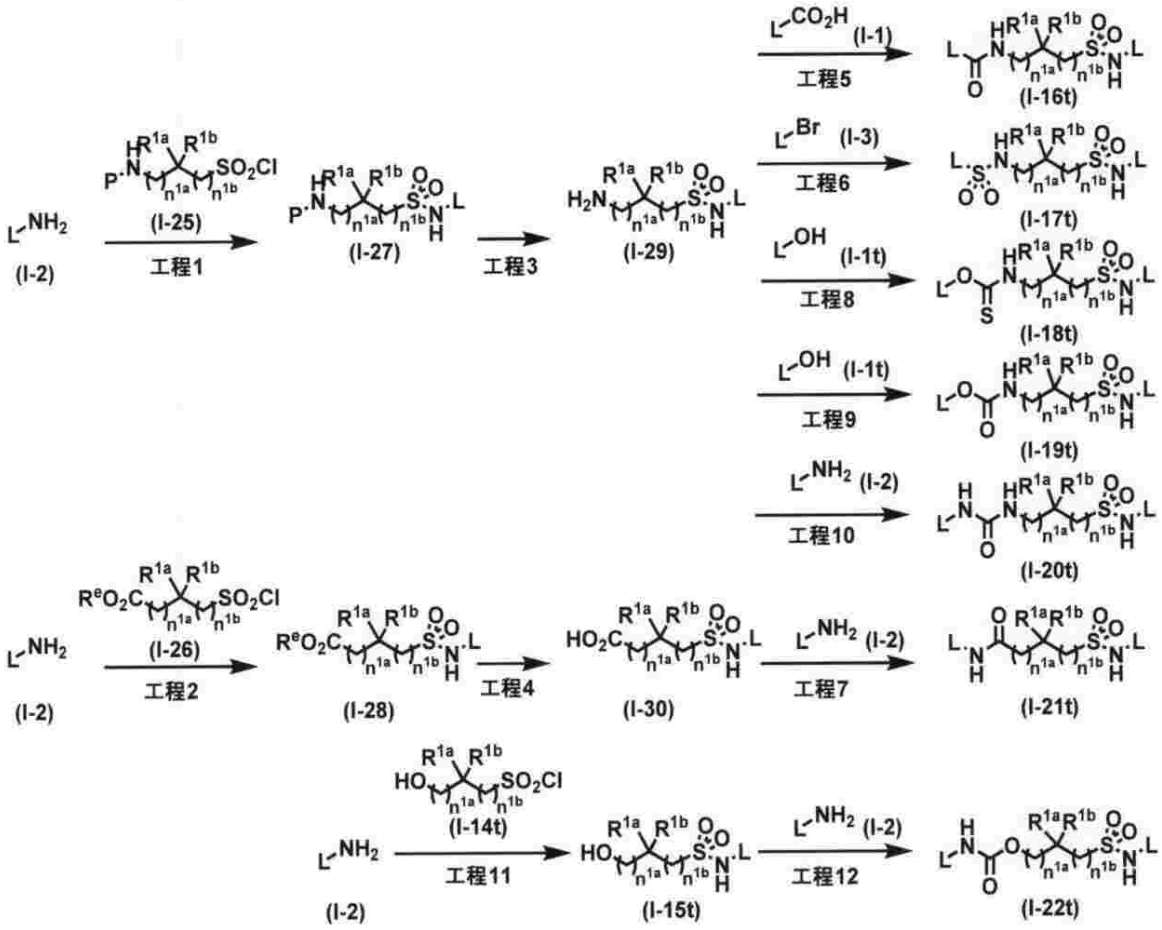
化合物(I-13t)は、化合物(I-2)および1当量～10当量の化合物(I-15)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

【０４６８】

[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９８】



(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)

【０４６９】

(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。

【０４７０】

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。

【０４７１】

(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。
【０４７２】
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。
【０４７３】
(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。
【０４７４】
(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。
【０４７５】
(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。
【０４７６】
(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。
【０４７７】
(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。
【０４７８】
(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。
【０４７９】
(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。
【０４８０】
(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。
【０４８１】
(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。
【０４８２】
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)
【０４８３】
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

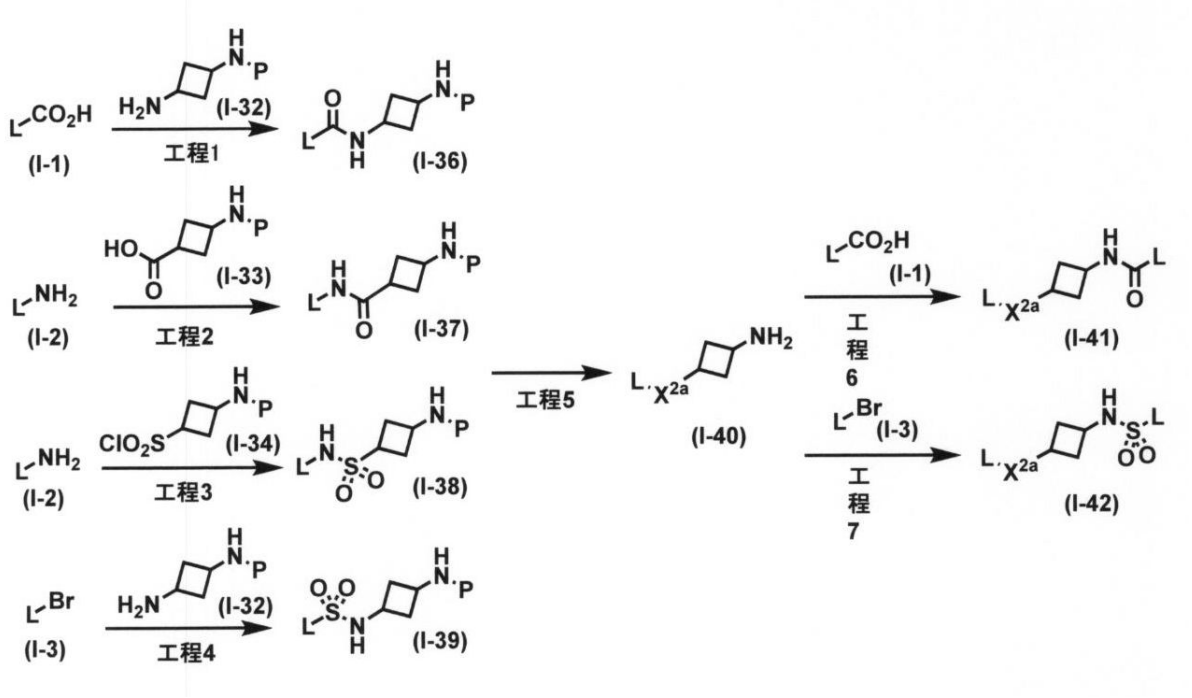
の工程9と同様にして製造することができる。

【０４８４】

[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９９】



(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)

【０４８５】

(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。

【０４８６】

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。

【０４８７】

(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。

【０４８８】

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。

【０４８９】

(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。

【０４９０】

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 Synthe

ses, 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。

【０４９１】

(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。

【０４９２】

(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。

【０４９３】

(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。

【０４９４】

(工程7)

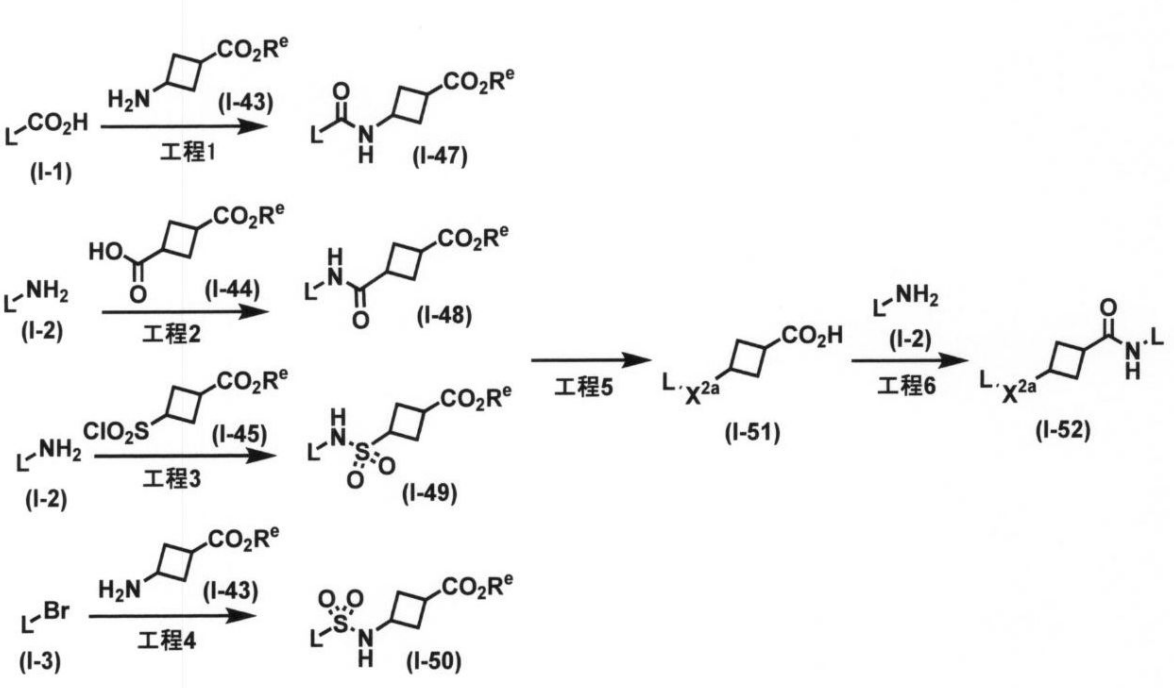
化合物(I-42)は、化合物(I-40)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

【０４９５】

[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１００】



(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)

【０４９６】

(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。

【０４９７】

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。

【０４９８】

(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。

【０４９９】

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。

【０５００】

(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。

【０５０１】

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。

【０５０２】

(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。

【０５０３】

(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。

【０５０４】

(工程6)

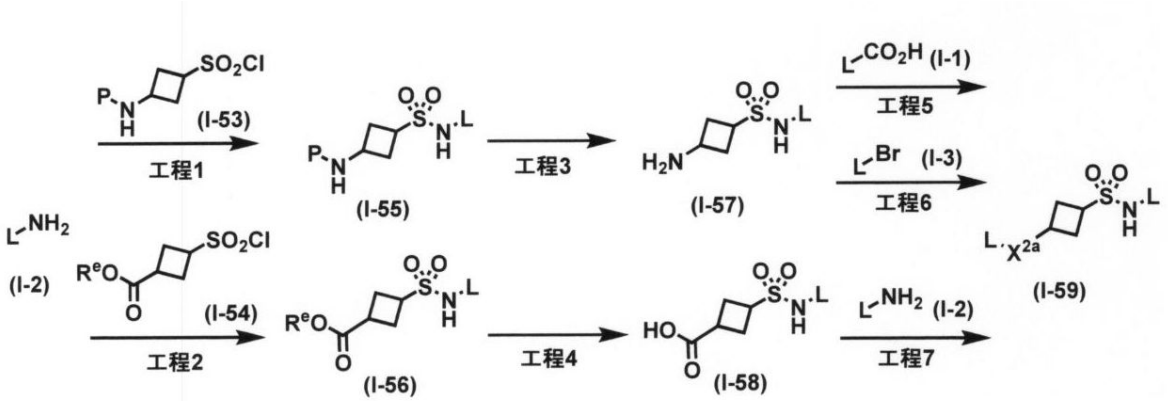
化合物(I-52)は化合物(I-51)と1当量～5当量の化合物(I-2)とを用いて製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０５０５】

[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。

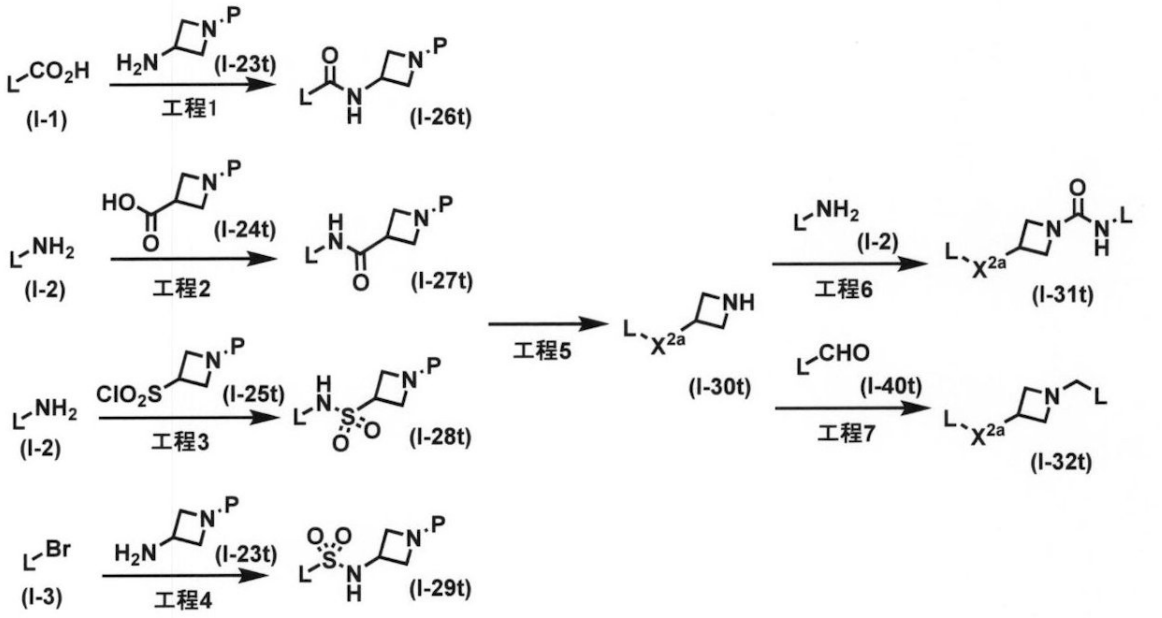
【化１０１】



(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)

【０５０６】
(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。
【０５０７】
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、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。
【０５０８】
(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。
【０５０９】
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。
【０５１０】
(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。
【０５１１】
(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。
【０５１２】
(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。
【０５１３】
(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。
【０５１４】
(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。
【０５１５】
[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１０２】



(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)

【０５１６】

(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。

【０５１７】

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。

【０５１８】

(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。

【０５１９】

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。

【０５２０】

(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。

【０５２１】

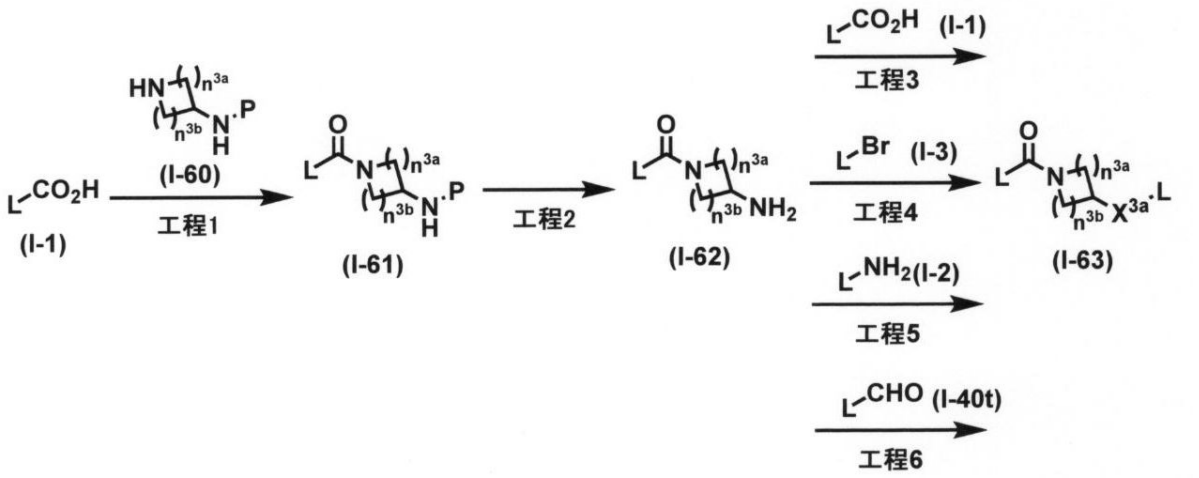
化合物(I-25t)は、市販品として得られるか、又は公知の方法[例えば、Organic Syntheses, Coll. Vol.4, p.571 (1963)等]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

【０５２２】

(工程4)

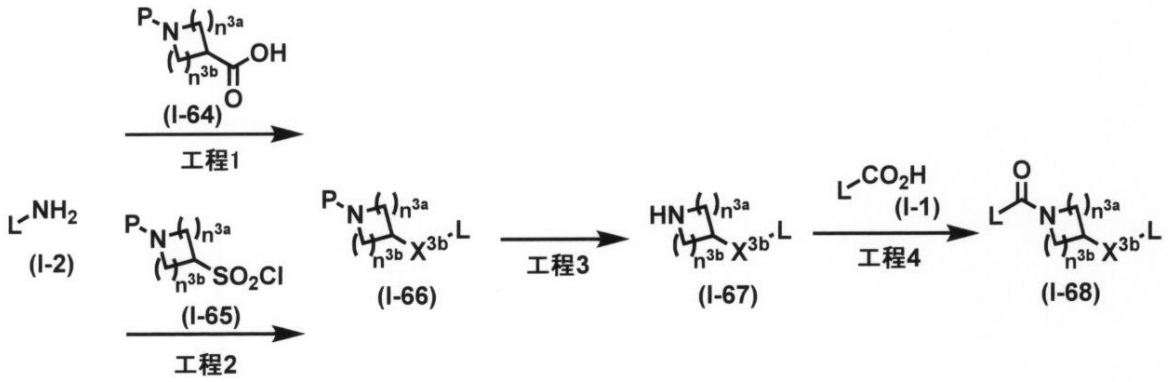
化合物(I-29t)は、化合物(I-3)および1当量～10当量の化合物(I-23t)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

【０５２３】
(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。
【０５２４】
(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)
【０５２５】
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。
【０５２６】
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。
【０５２７】
[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１０３】



(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)
【０５２８】
(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。
【０５２９】
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)
【０５３０】
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。

【０５３１】
(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。
【０５３２】
(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。
【０５３３】
(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。
【０５３４】
(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。
【０５３５】
[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１０４】



(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^{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)
【０５３６】
(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。
【０５３７】
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。
【０５３８】
(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。
【０５３９】

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。

【０５４０】

(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。

【０５４１】

(工程4)

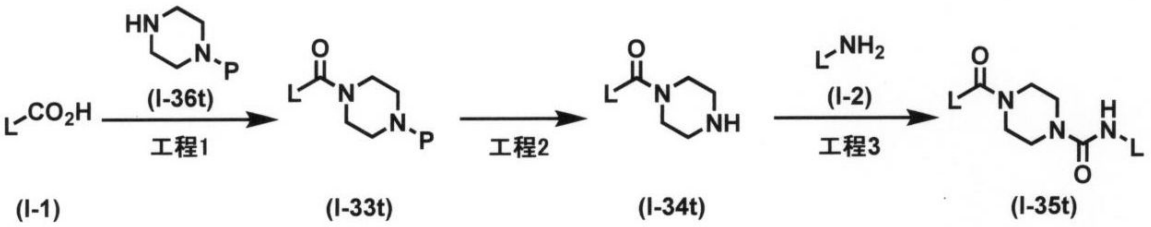
化合物(I-68)は、化合物(I-67)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０５４２】

[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１０５】



(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)

【０５４３】

(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。

【０５４４】

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。

【０５４５】

(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。

【０５４６】

(工程3)

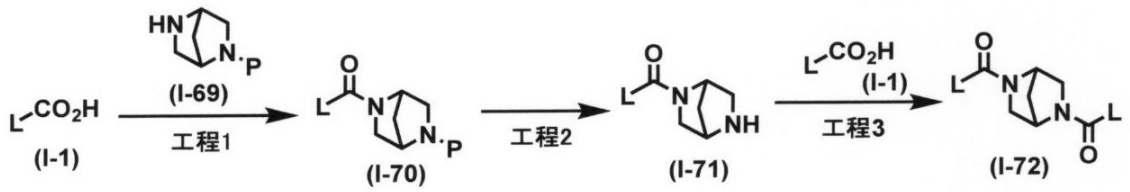
化合物(I-35t)は、化合物(I-34t)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

【０５４７】

[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１０６】



(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)

【０５４８】

(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。

【０５４９】

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。

【０５５０】

(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。

【０５５１】

(工程3)

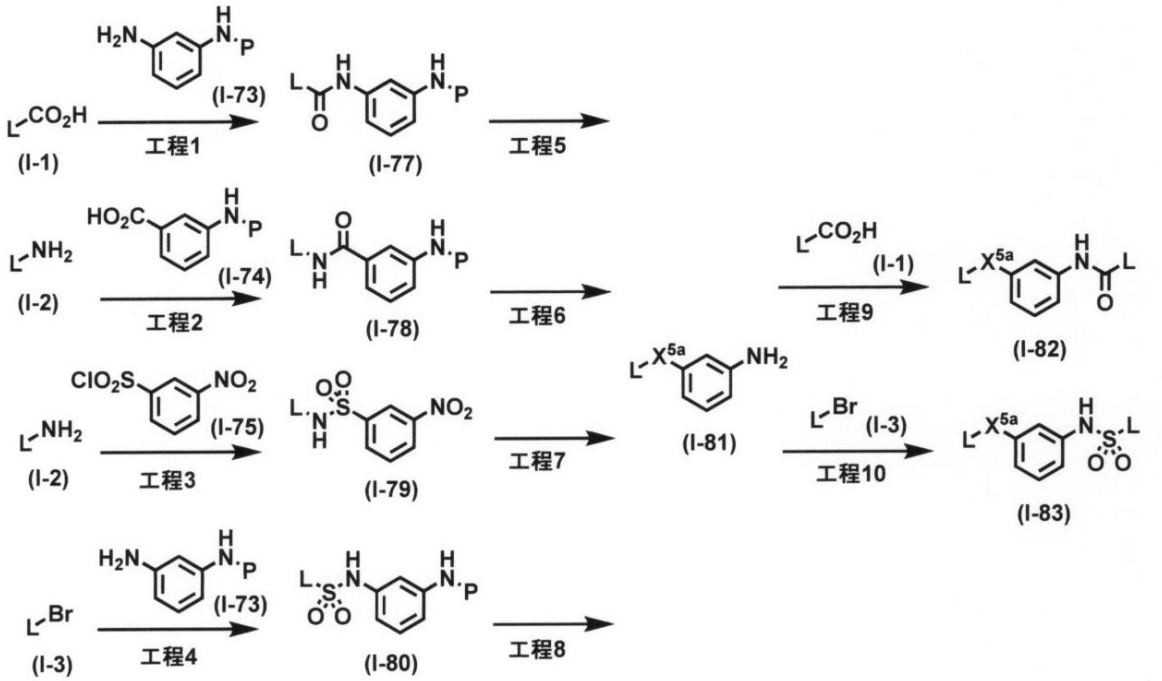
化合物(I-72)は、化合物(I-71)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０５５２】

[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１０７】



(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)

【０５５３】

(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。

【０５５４】

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。

【０５５５】

(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。

【０５５６】

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。

【０５５７】

(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。

【０５５８】

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。

【０５５９】

(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。

【０５６０】

(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。

【０５６１】

(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。

【０５６２】

(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。

【０５６３】

(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。

【０５６４】

(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。

【０５６５】

(工程10)

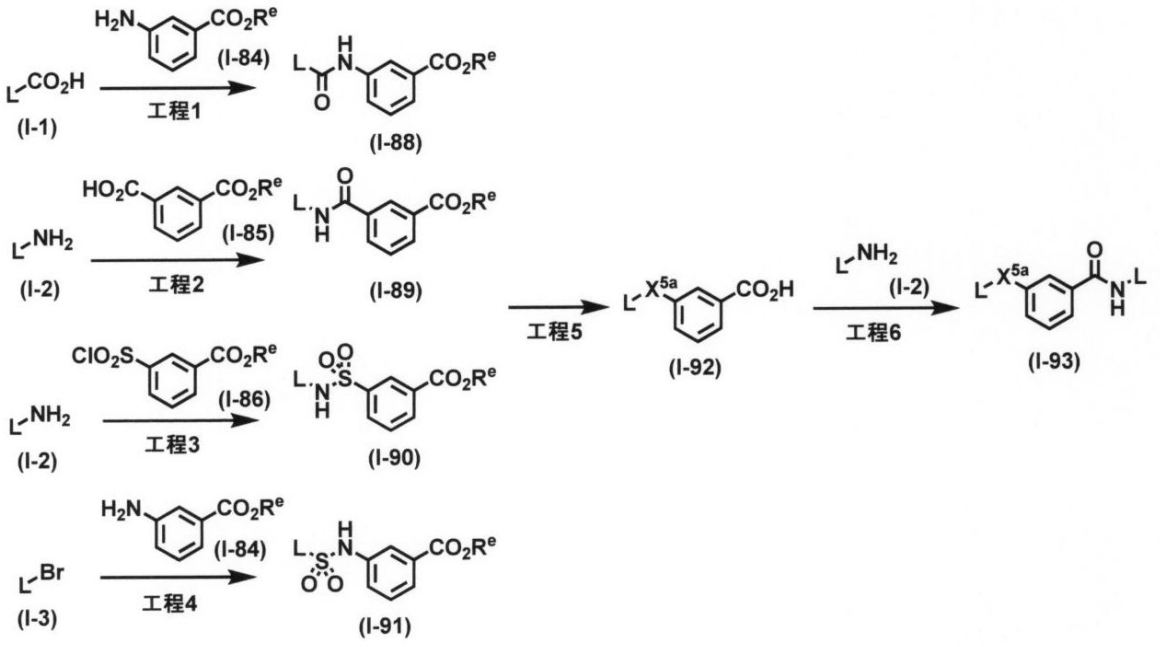
化合物(I-83)は、化合物(I-81)および1当量～5当量の化合物(I-3)を用いて、製造法5の工程4と同様にして製造することができる。

【０５６６】

[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１０８】



(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)

【０５６７】

(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。

【０５６８】

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。

【０５６９】

(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。

【０５７０】

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。

【０５７１】

(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。

【０５７２】

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。

【０５７３】

(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。

【０５７４】

(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。

【０５７５】

(工程6)

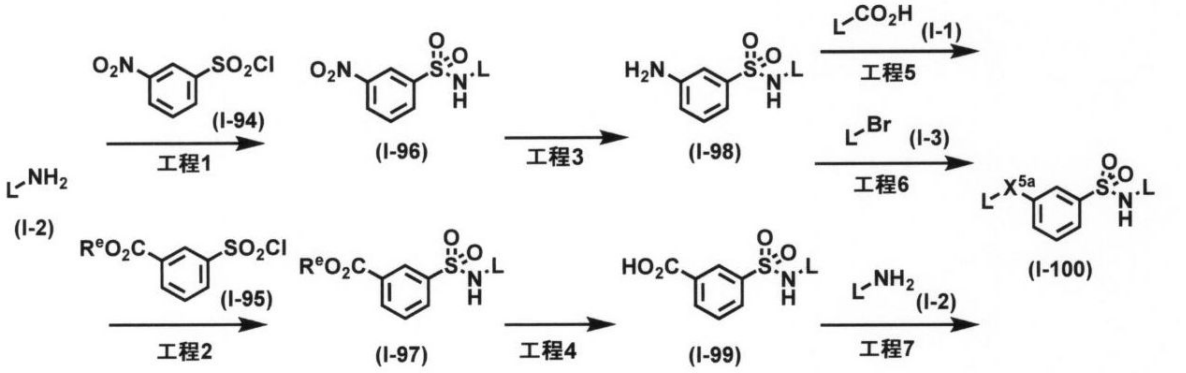
化合物(I-93)は、化合物(I-92)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０５７６】

[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１０９】



(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)

【０５７７】

(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。

【０５７８】

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。

【０５７９】

(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。

【０５８０】

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。

【０５８１】

(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。

【０５８２】

(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。

【０５８３】

(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。

【０５８４】

(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。

【０５８５】

(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

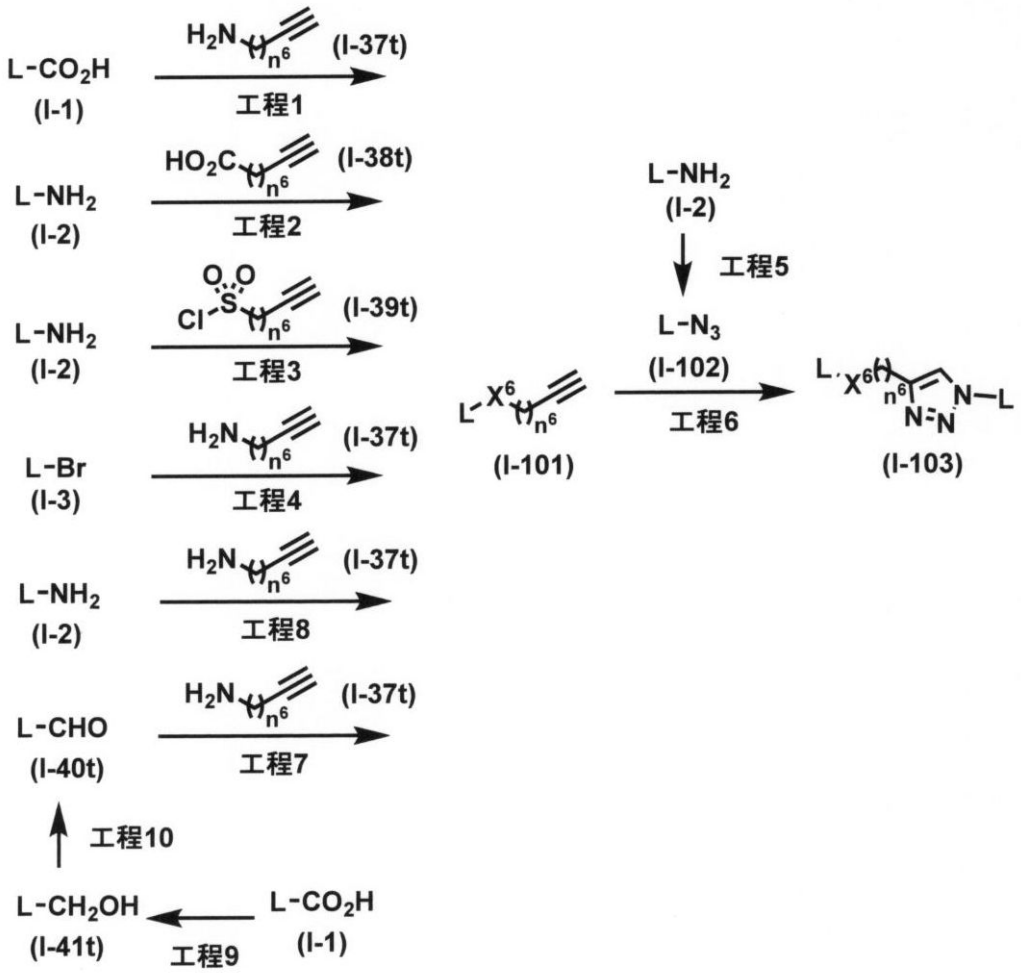
～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０５８６】

[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１１０】



(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)

【０５８７】

(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。

【０５８８】

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。

【０５８９】

(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。

【０５９０】

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。
【０５９１】
(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。
【０５９２】
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。
【０５９３】
(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。
【０５９４】
(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。
【０５９５】
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。
【０５９６】
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。
【０５９７】
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。
【０５９８】
(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。
【０５９９】
銅触媒としては、例えば硫酸銅5水和物等があげられる。
【０６００】
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。
【０６０１】
(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。
【０６０２】
(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。
【０６０３】
(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。

【０６０４】

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。

【０６０５】

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。

【０６０６】

(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。

【０６０７】

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。

【０６０８】

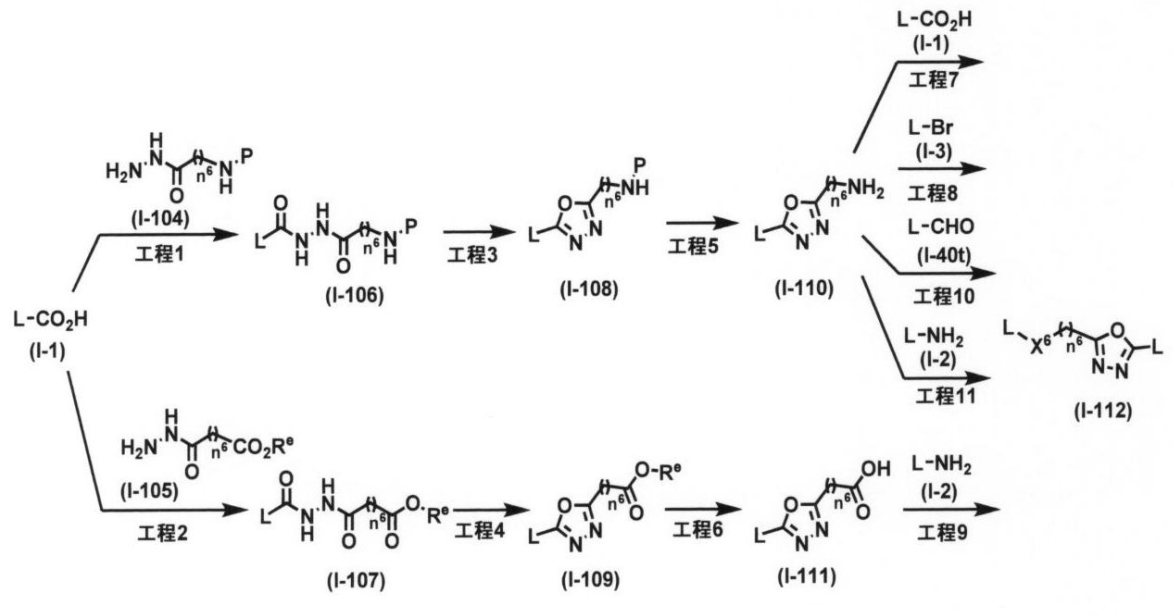
溶媒としては、例えばジクロロメタン、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【０６０９】

[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１１１】



(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)

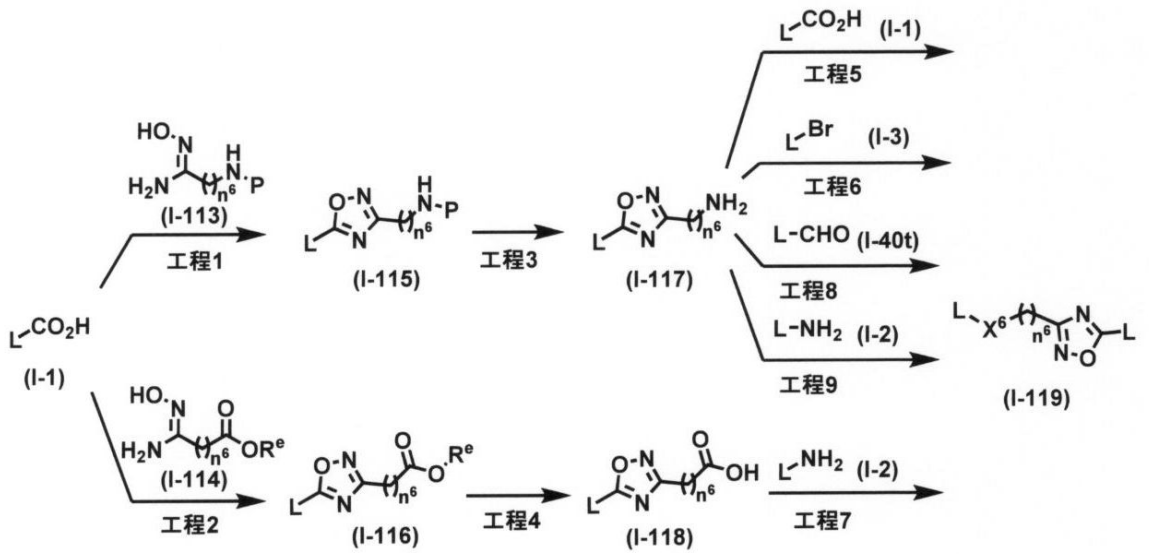
【０６１０】

(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。

【０６１１】
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。
【０６１２】
(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。
【０６１３】
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。
【０６１４】
(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。
【０６１５】
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。
【０６１６】
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。
【０６１７】
(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。
【０６１８】
(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。
【０６１９】
(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。
【０６２０】
(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。
【０６２１】
(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。
【０６２２】
(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。
【０６２３】

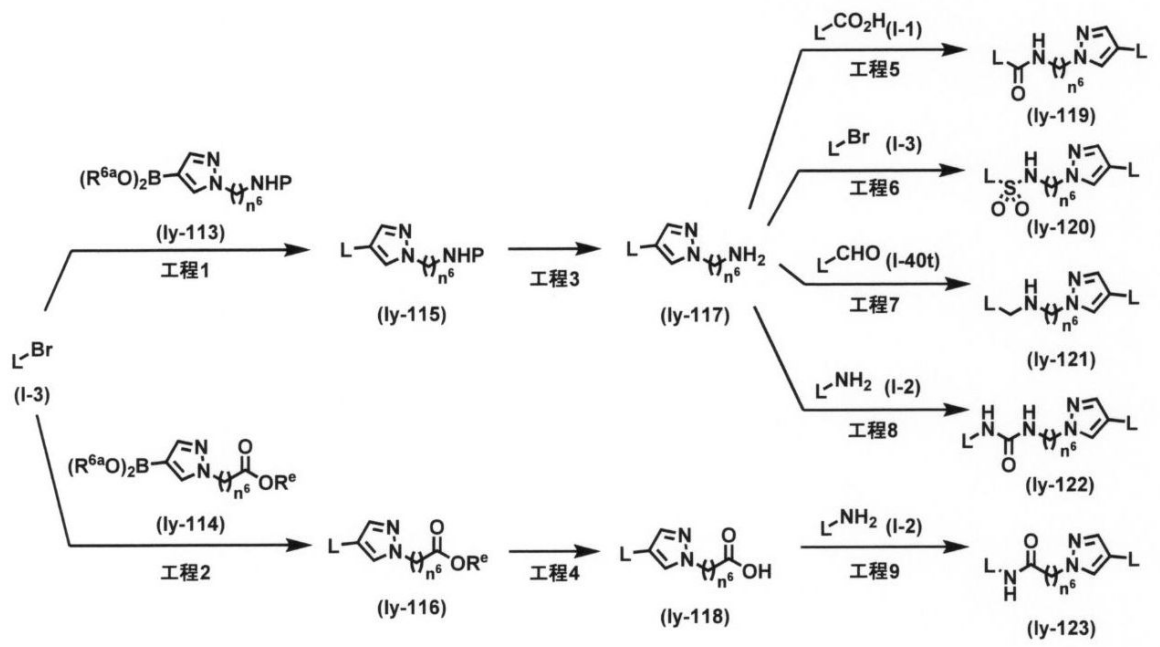
(工程10)
化合物(I-112)のうち、X^6が-CH_2-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。
【０６２４】
(工程11)
化合物(I-112)のうち、X^6が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(I-110)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。
【０６２５】
[製造法19]
Sが式(S6)である化合物(I)のうち、Ar^6が1,2,4-オキサジアゾールジイルである化合物(I-119)は、以下の工程に従い製造することができる。
【化１１２】



(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)
【０６２６】
(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。
【０６２７】
縮合剤としては、例えばDCC、EDC、HATU、COMU等があげられる。
【０６２８】
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。
【０６２９】
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。
【０６３０】
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。
【０６３１】

(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。
【０６３２】
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。
【０６３３】
(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。
【０６３４】
(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。
【０６３５】
(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。
【０６３６】
(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。
【０６３７】
(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。
【０６３８】
(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。
【０６３９】
(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。
【０６４０】
[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１１３】



(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)

【０６４１】

(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。

【０６４２】

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。

【０６４３】

(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。

【０６４４】

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。

【０６４５】

(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。

【０６４６】

(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。

【０６４７】

(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。

【０６４８】

(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。

【０６４９】

(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。

【０６５０】

(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。

【０６５１】

(工程9)

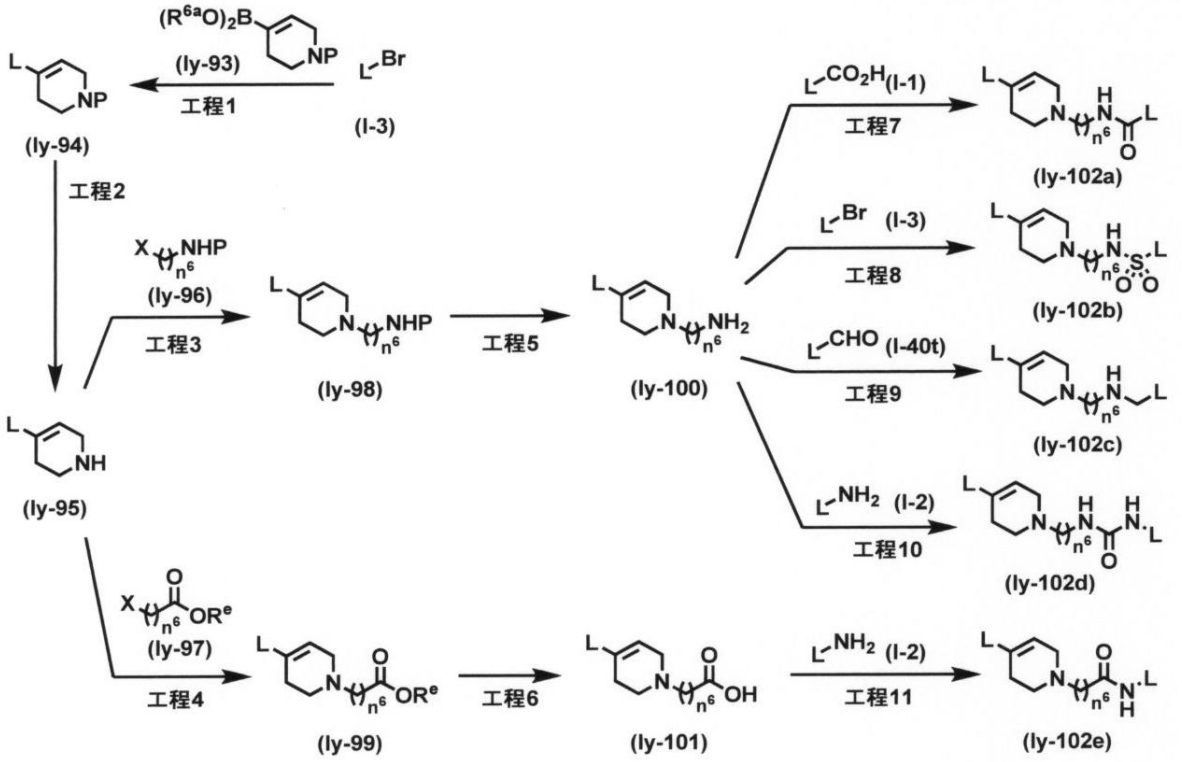
化合物(Iy-123)は、化合物(Iy-118)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０６５２】

[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。

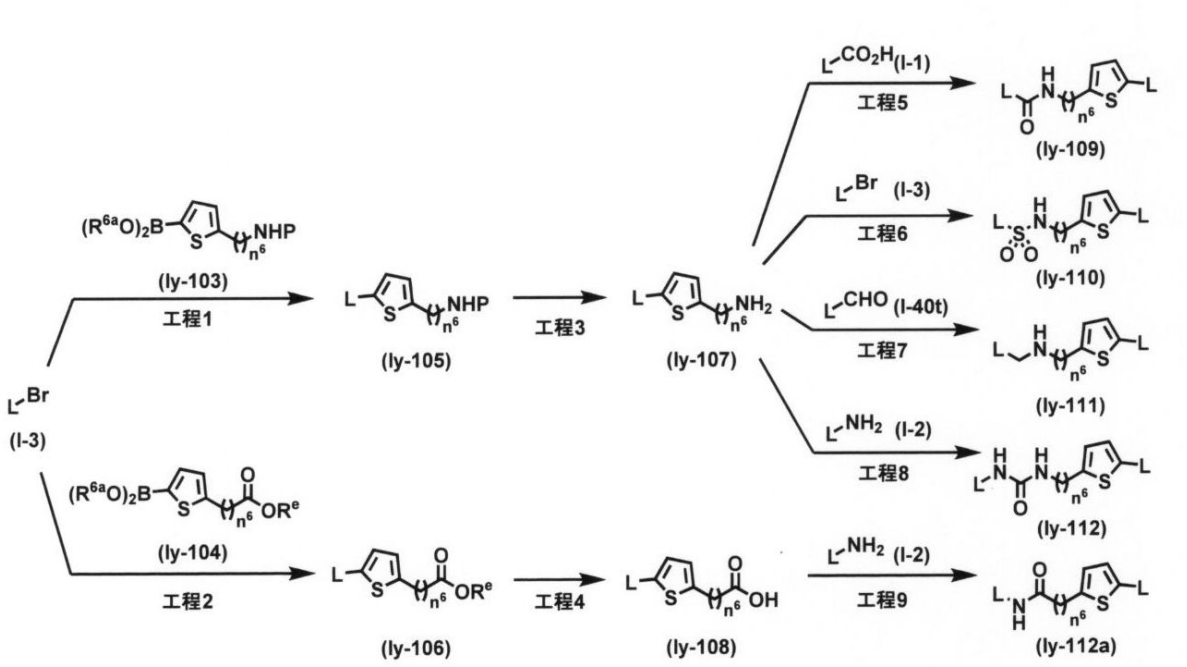
【化１１４】



(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、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)
【０６５３】
(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。
【０６５４】
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。
【０６５５】
(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。
【０６５６】
(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。
【０６５７】
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。
【０６５８】
(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。
【０６５９】
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。
【０６６０】
(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。
【０６６１】
(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。
【０６６２】
(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。
【０６６３】
(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。
【０６６４】
(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。
【０６６５】

(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。
【０６６６】
(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。
【０６６７】
[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１１５】



(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)
【０６６８】
(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。
【０６６９】
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。
【０６７０】
(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。
【０６７１】
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。

【０６７２】

(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。

【０６７３】

(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。

【０６７４】

(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。

【０６７５】

(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。

【０６７６】

(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。

【０６７７】

(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。

【０６７８】

(工程9)

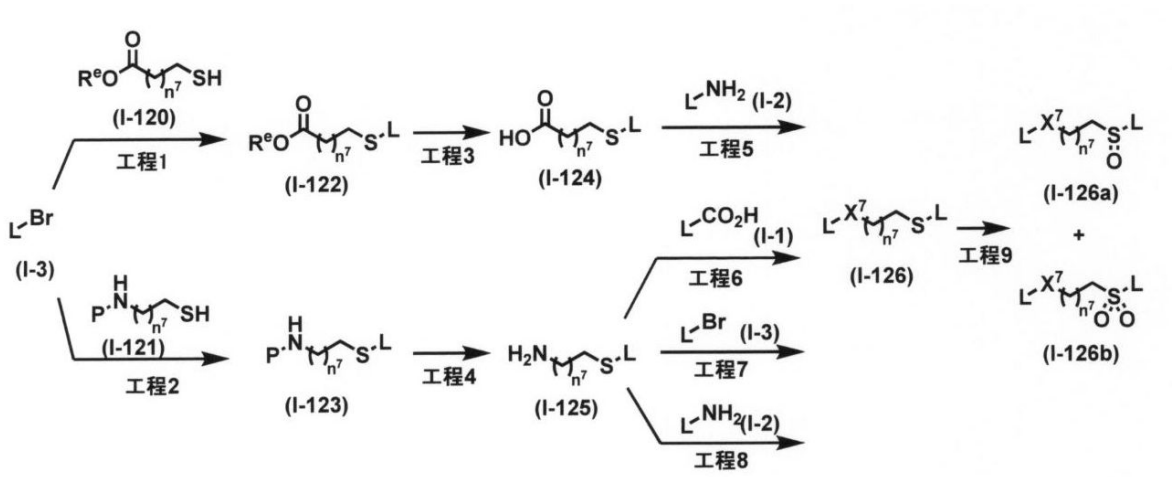
化合物(Iy-112a)は、化合物(Iy-108)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０６７９】

[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１１６】



(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)

【０６８０】

(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。

【０６８１】

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。

【０６８２】

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。

【０６８３】

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。

【０６８４】

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。

【０６８５】

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。

【０６８６】

(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。

【０６８７】

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。

【０６８８】

(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。

【０６８９】

(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。

【０６９０】

(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。

【０６９１】

(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。

【０６９２】

(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。

【０６９３】

(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。

【０６９４】

(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。

【０６９５】

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。

【０６９６】

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。

【０６９７】

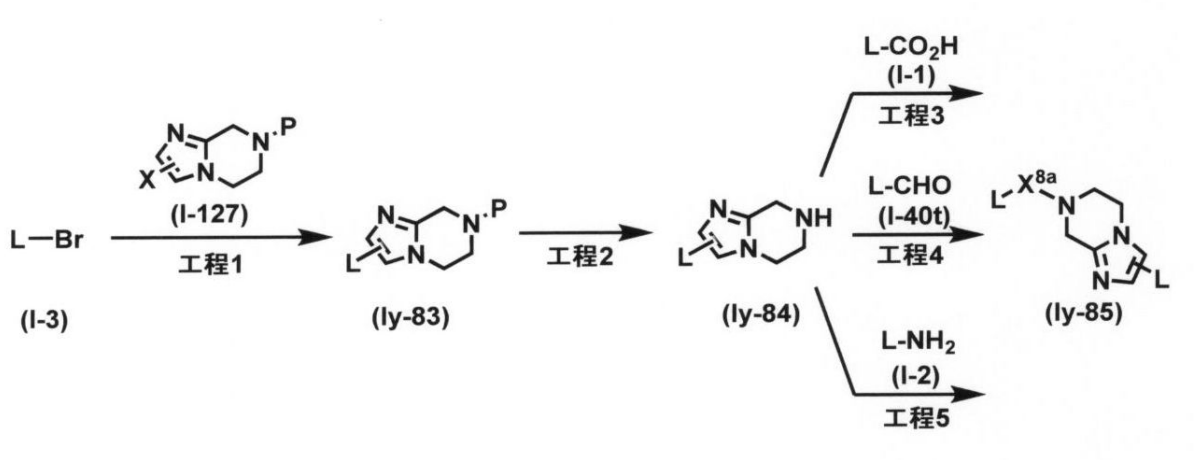
なお、化合物(I-126a)および(I-126b)は、例えば酸化剤の当量数、温度等の反応条件等を調節することにより一方が選択的に得られることも、それらが混合物として得られることもある。

【０６９８】

[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１１７】



(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)

【０６９９】

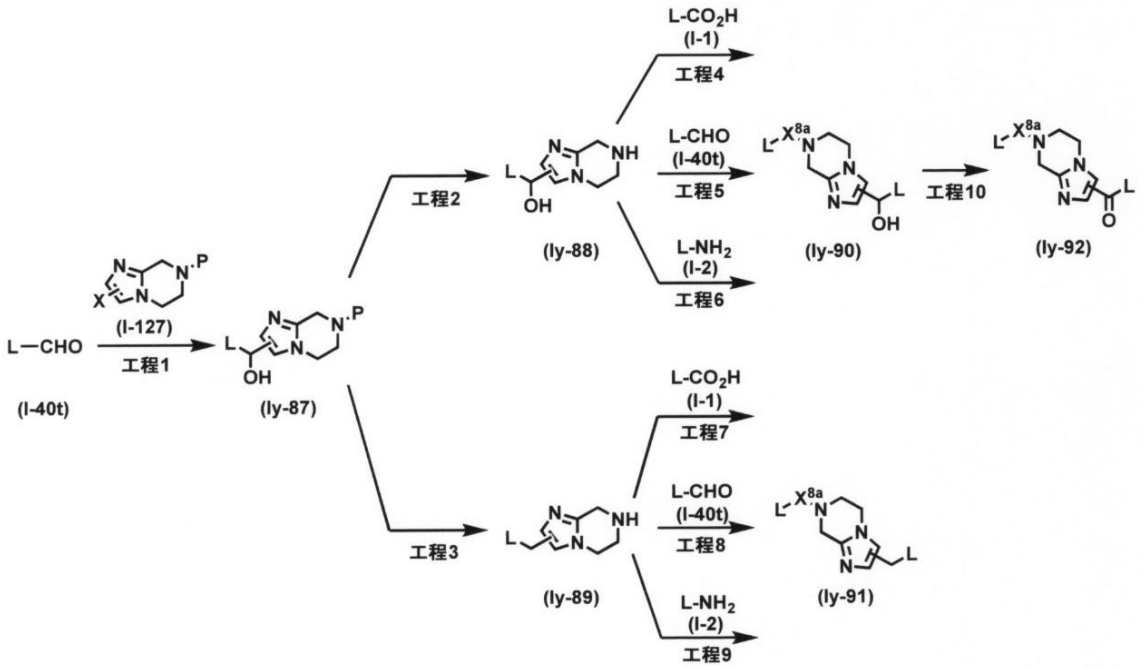
(工程1)

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。

【０７００】
(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。
【０７０１】
(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。
【０７０２】
(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。
【０７０３】
(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、これらは単独または混合して用いることができる。
【０７０４】
(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。
【０７０５】
(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。
【０７０６】
(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。
【０７０７】
(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、これらは単独または混合して用いることができる。
【０７０８】
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。
【０７０９】
(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。
【０７１０】
(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。
【０７１１】
(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。
【０７１２】
(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。
【０７１３】
[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１１８】



(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)

【０７１４】

(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。

【０７１５】

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。

【０７１６】

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。

【０７１７】

(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。

【０７１８】

(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。

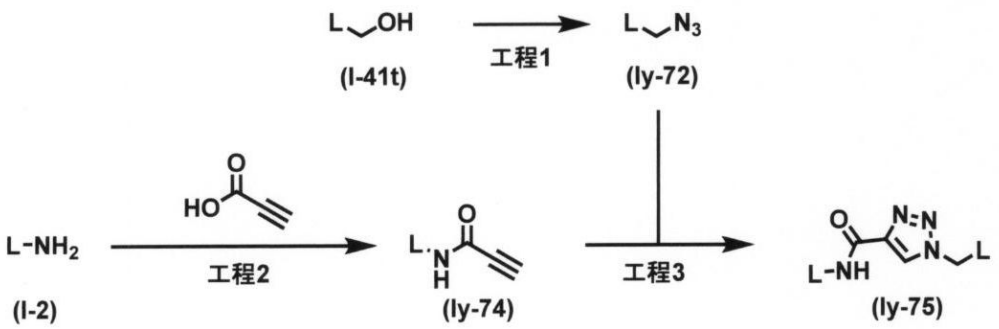
【０７１９】

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。
【０７２０】
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。
【０７２１】
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。
【０７２２】
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。
【０７２３】
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。
【０７２４】
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。
【０７２５】
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。
【０７２６】
(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。
【０７２７】
(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。
【０７２８】
(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。
【０７２９】
(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。
【０７３０】
(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。
【０７３１】
(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。
【０７３２】
(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。
【０７３３】
[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１１９】



(式中、LはL^{1}またはL^{2}を表す)

【０７３４】

(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。

【０７３５】

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。

【０７３６】

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。

【０７３７】

(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。

【０７３８】

(工程3)

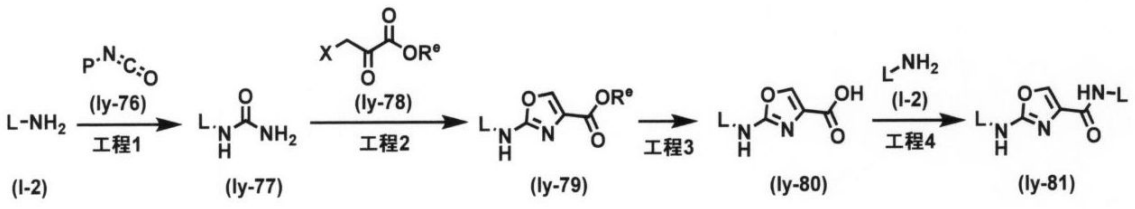
化合物(Iy-75)は、化合物(Iy-74)および1当量～5当量の化合物(Iy-72)を用いて、製造法17の工程6と同様にして製造することができる。

【０７３９】

[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１２０】



(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)

【０７４０】

(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。

【０７４１】

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。

【０７４２】

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。

【０７４３】

(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。

【０７４４】

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。

【０７４５】

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。

【０７４６】

(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。

【０７４７】

(工程4)

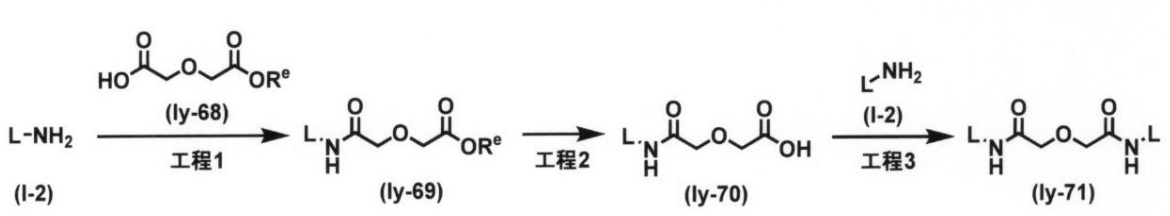
化合物(Iy-81)は、化合物(Iy-80)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０７４８】

[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１２１】



(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)

【０７４９】

(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。

【０７５０】

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。

【０７５１】

(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。

【０７５２】

(工程3)

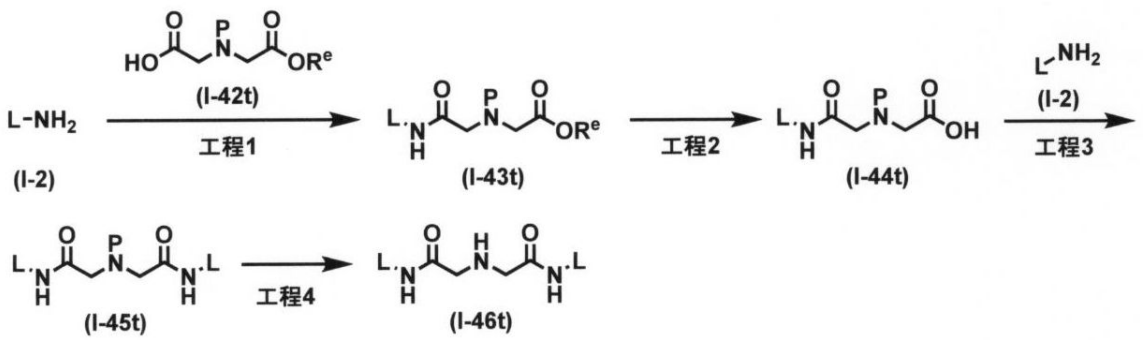
化合物(Iy-71)は、化合物(Iy-70)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０７５３】

[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１２２】



(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)

【０７５４】

(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。

【０７５５】

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。

【０７５６】

(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。

【０７５７】

(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。

【０７５８】

(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

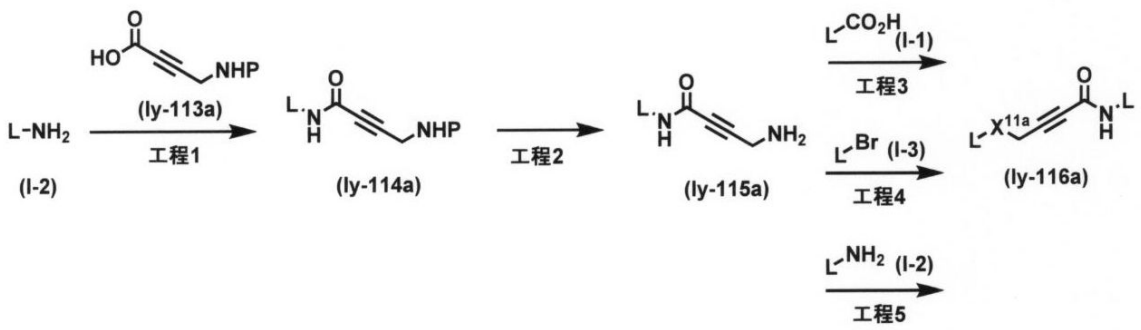
-45t)を用いて、製造法1の工程4と同様にして製造することができ、化合物(I-45t)におけるPが例えばFmocの場合、化合物(I-45t)を用いて、製造法2の工程3と同様にして製造することができる。

【０７５９】

[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１２３】



(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)

【０７６０】

(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。

【０７６１】

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。

【０７６２】

(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。

【０７６３】

(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。

【０７６４】

(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。

【０７６５】

(工程5)

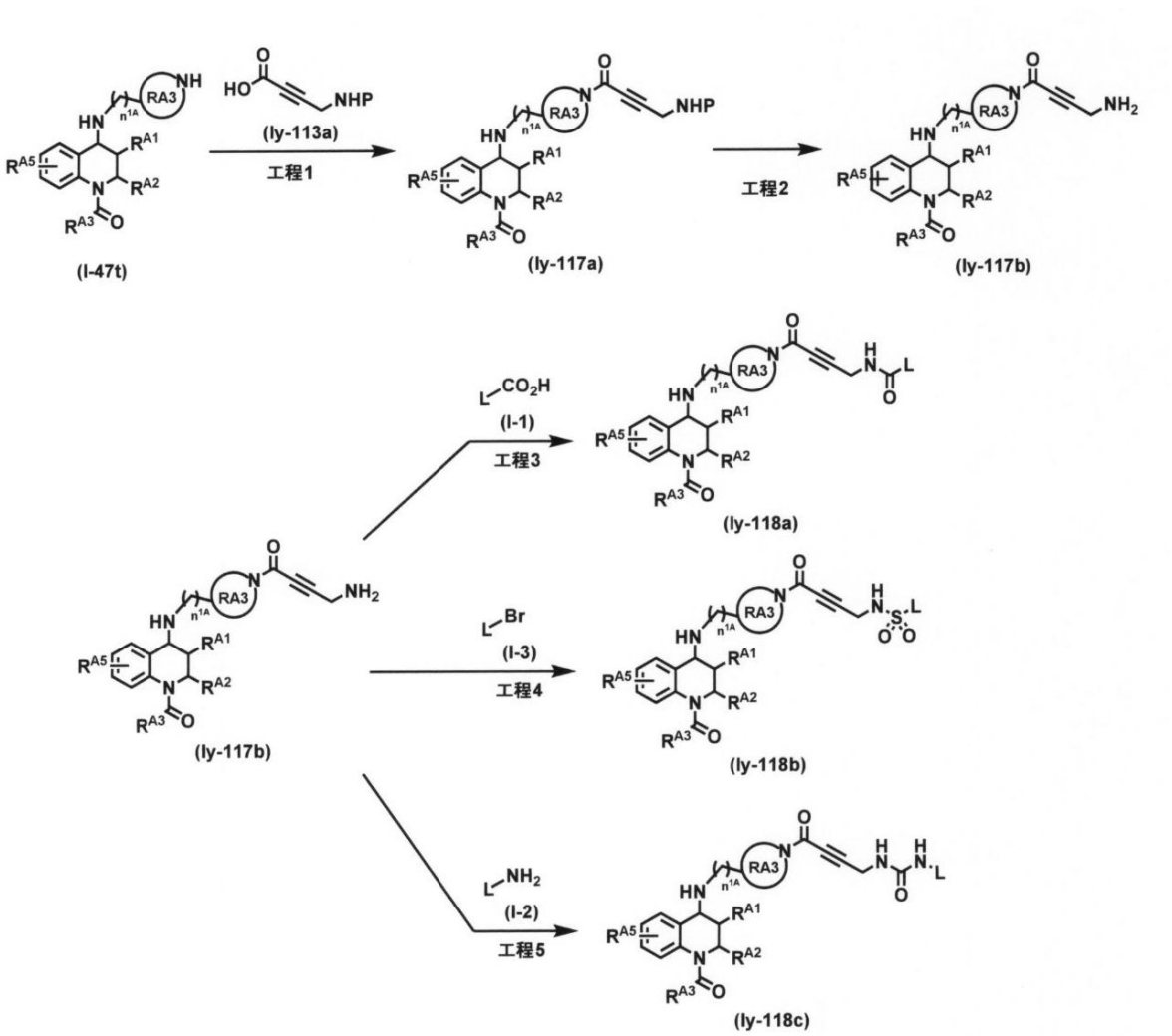
化合物(Iy-116a)のうち、X^{11a}が-NH-C(=O)-NH-である化合物は、化合物(Iy-115a)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

【０７６６】

[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１２４】



(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)

【０７６７】

(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。

【０７６８】

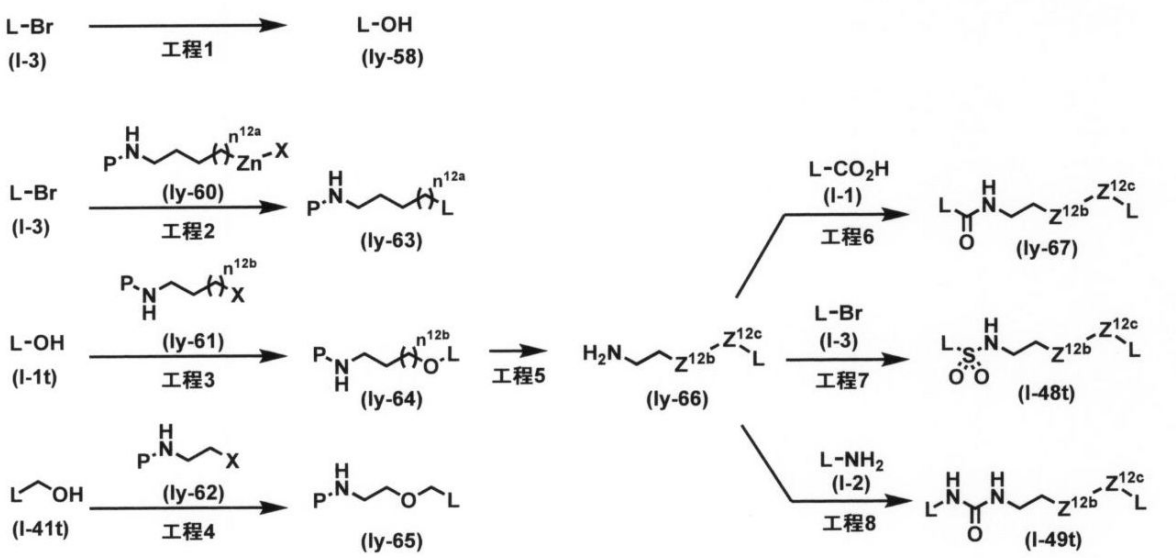
化合物(I-47t)は、製造法1-3の工程6にて得られる化合物(a-32)および製造法1-4の工程6で得られる化合物(a-41)をまとめて、化合物(I-47t)と表すことにする。

【０７６９】

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。

【０７７０】

(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。
【０７７１】
(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。
【０７７２】
(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。
【０７７３】
(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。
【０７７４】
[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１２５】

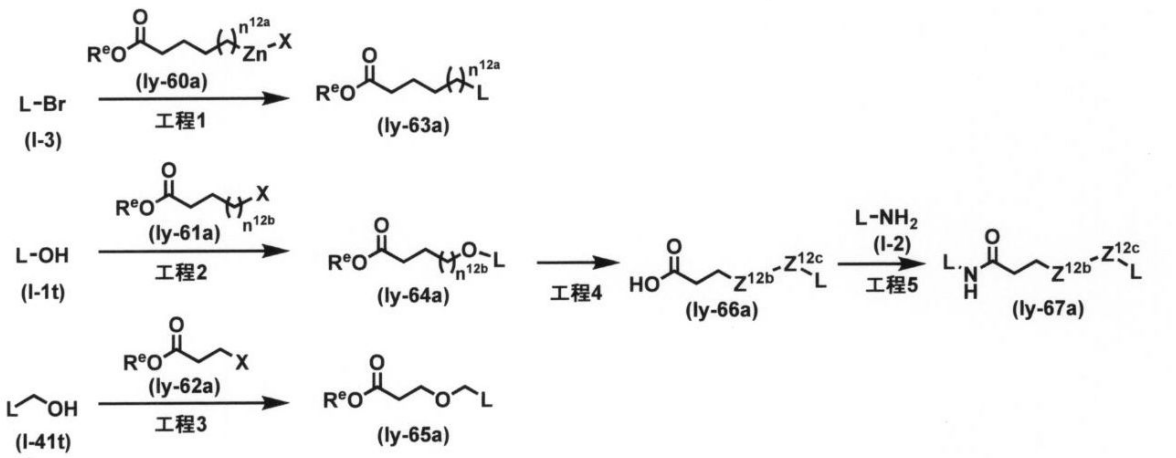


(式中、Z^{12b}およびZ^{12c}は前記と同義であり、n^{12a}およびn^{12b}はそれぞれ同一または異なって、0または1を表し、LはL^1またはL^2を表し、Xはハロゲンを表し、PはBoc、Cbz、PMB等のアミンの保護基を表す)
【０７７５】
(工程1)
化合物(Iy-58)は、(i)化合物(I-3)を、1当量～5当量のビス(ピナコラト)ジボロン、0.001当量～3当量のパラジウム触媒、必要により0.001当量～3当量のリン配位子および1当量～大過剰量の塩基の存在下、溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させ、次いで、(ii)得られた化合物を、1当量～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。

【０７７６】
(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。
【０７７７】
(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。
【０７７８】
(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。
【０７７９】
(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。
【０７８０】
(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。
【０７８１】
(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。
【０７８２】
(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。
【０７８３】
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。
【０７８４】
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。
【０７８５】
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。
【０７８６】
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。
【０７８７】
(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。
【０７８８】
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。
【０７８９】
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。
【０７９０】
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。
【０７９１】
(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。
【０７９２】
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。
【０７９３】
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。
【０７９４】
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。
【０７９５】
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。
【０７９６】
(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。
【０７９７】
(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。
【０７９８】
(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。
【０７９９】
(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。
【０８００】
[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１２６】



(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)

【０８０１】

(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。

【０８０２】

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。

【０８０３】

(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。

【０８０４】

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。

【０８０５】

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。

【０８０６】

(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。

【０８０７】

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。

【０８０８】

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。

【０８０９】

(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。

【０８１０】

(工程5)

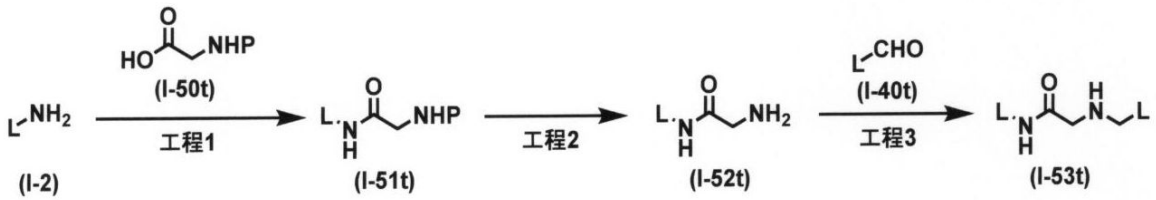
化合物(Iy-67a)は、化合物(Iy-66a)および1当量～5当量の化合物(I-2)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０８１１】

[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１２７】



(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)

【０８１２】

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。

【０８１３】

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。

【０８１４】

(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。

【０８１５】

(工程3)

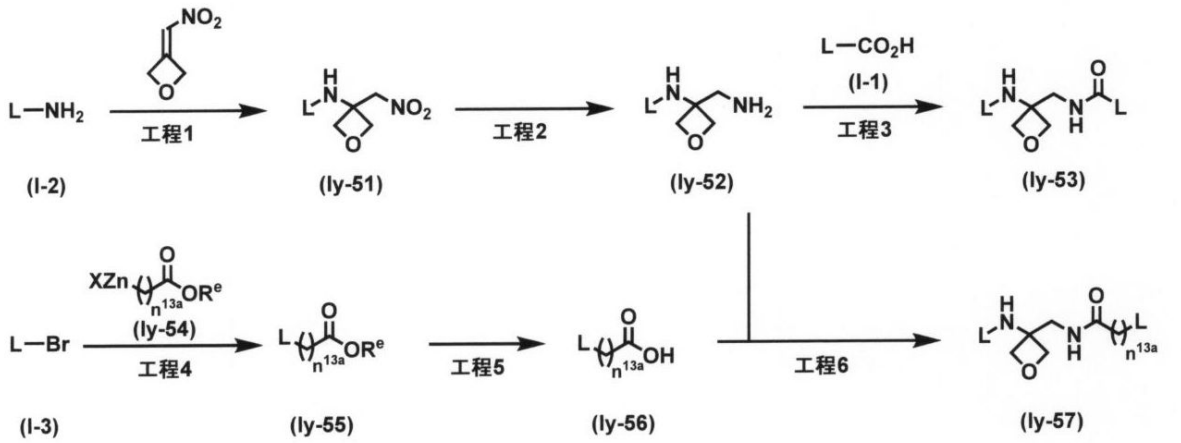
化合物(I-53t)は、化合物(I-52t)および1当量～5当量の化合物(I-40t)を用いて、製造法1-3の工程1と同様にして製造することができる。

【０８１６】

[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１２８】



(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)

【０８１７】

(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。

【０８１８】

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。

【０８１９】

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。

【０８２０】

(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。

【０８２１】

(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。

【０８２２】

(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。

【０８２３】

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。

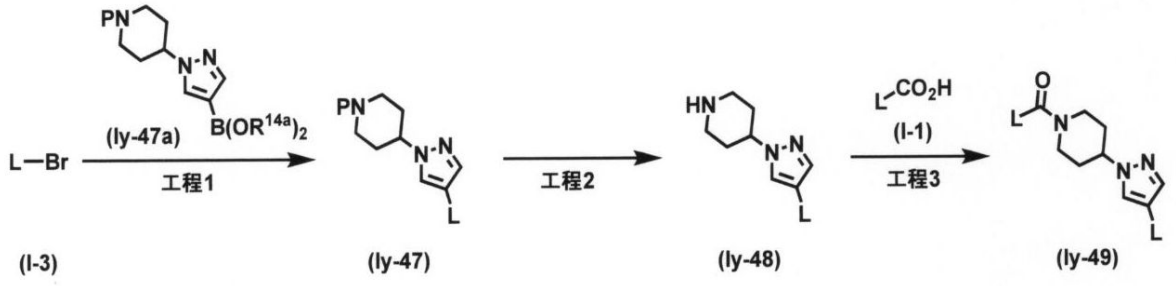
【０８２４】

(工程5)

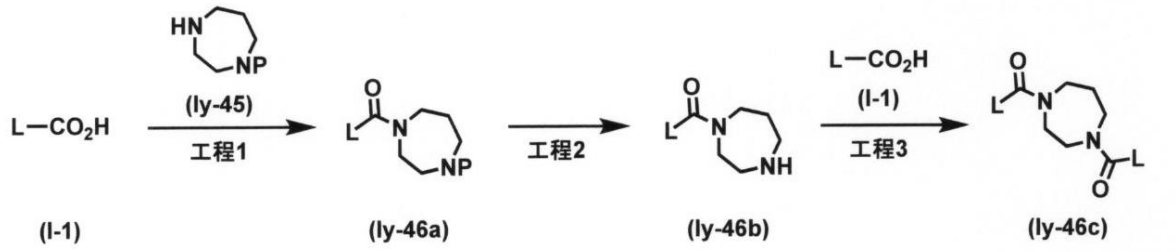
化合物(Iy-56)は、化合物(Iy-55)を用いて、製造法1の工程6と同様にして製造することができる。

【０８２５】

(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。
【０８２６】
[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１２９】



(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)
【０８２７】
(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。
【０８２８】
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。
【０８２９】
(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。
【０８３０】
(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。
【０８３１】
[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１３０】



(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)

【０８３２】

(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。

【０８３３】

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。

【０８３４】

(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。

【０８３５】

(工程3)

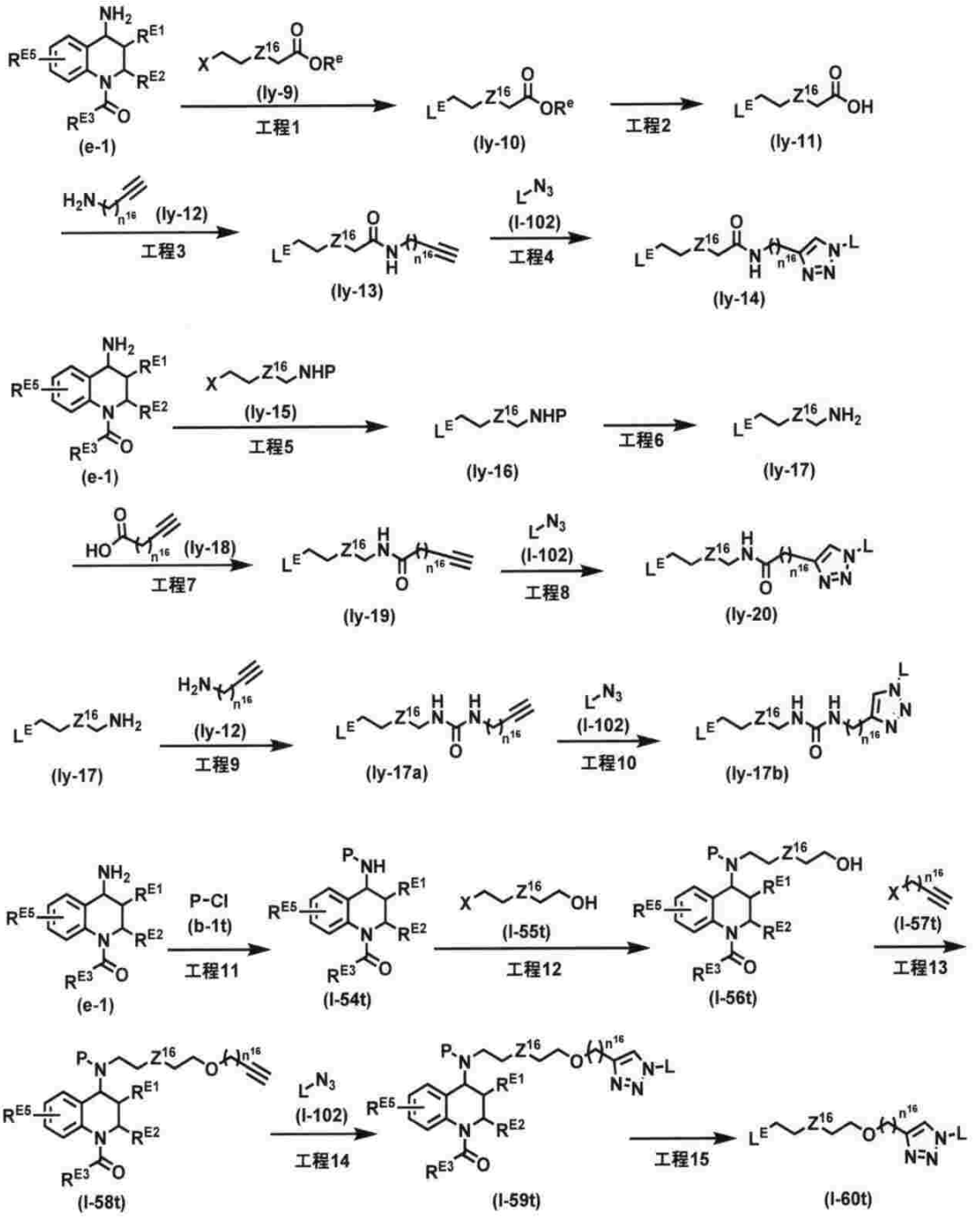
化合物(Iy-46c)は、化合物(Iy-46b)および1当量～5当量の化合物(I-1)を用いて、製造法2の工程2と同様にして製造することができる。

【０８３６】

[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１３１】



(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)

【０８３７】

(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。

【０８３８】

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。

【０８３９】

(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。

【０８４０】

(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。

【０８４１】

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。

【０８４２】

(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。

【０８４３】

(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。

【０８４４】

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。

【０８４５】

(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。

【０８４６】

(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。

【０８４７】

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。

【０８４８】

(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。

【０８４９】

(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。

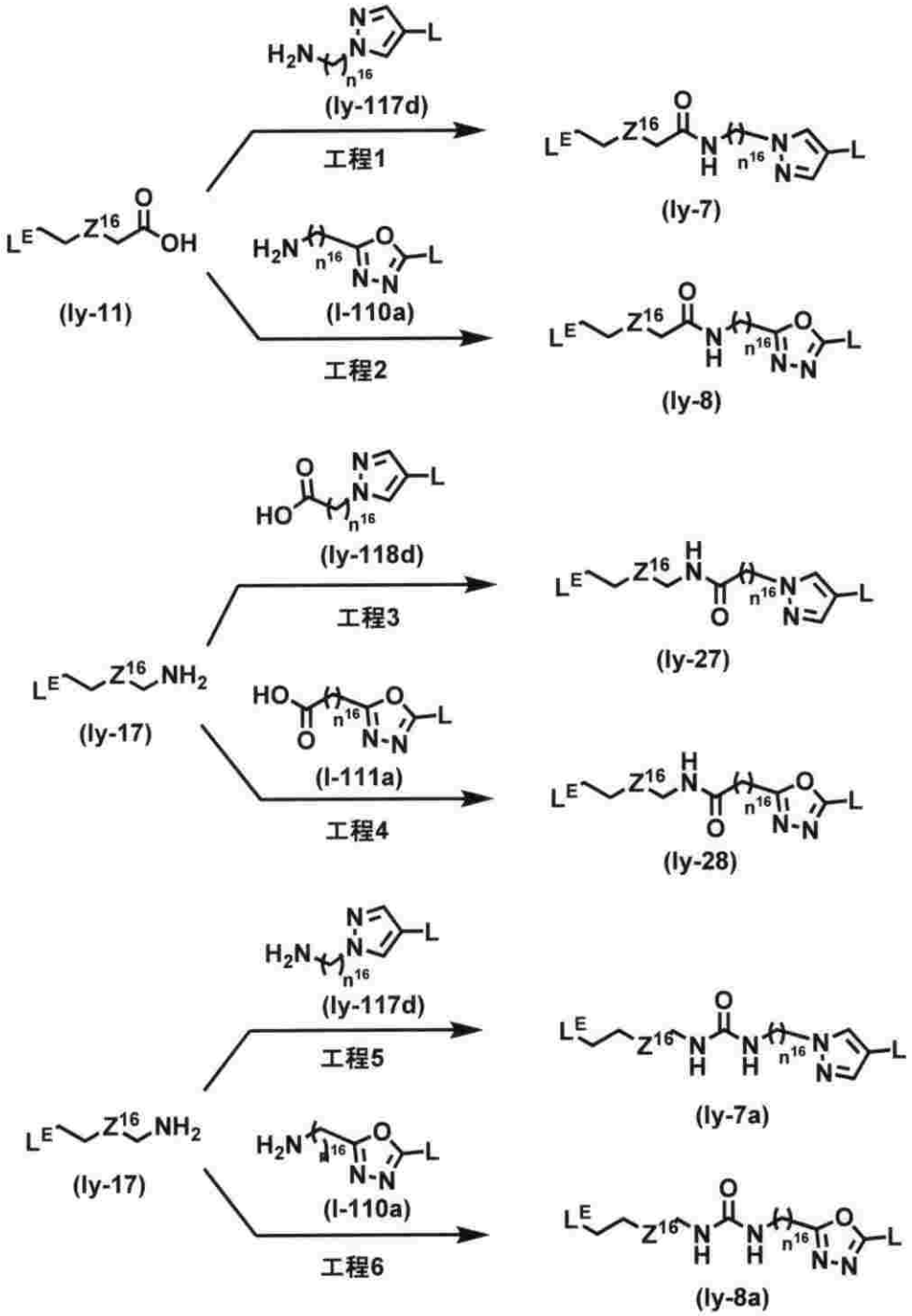
【０８５０】

(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。
【０８５１】
(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。
【０８５２】
(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。
【０８５３】
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。
【０８５４】
(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。
【０８５５】
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。
【０８５６】
(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。
【０８５７】
(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。
【０８５８】
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。
【０８５９】
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。
【０８６０】
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。
【０８６１】
[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１３２】



(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)

【０８６２】

(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。

【０８６３】

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。

【０８６４】

(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。

【０８６５】

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。

【０８６６】

(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。

【０８６７】

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。

【０８６８】

(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。

【０８６９】

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。

【０８７０】

(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。

【０８７１】

(工程6)

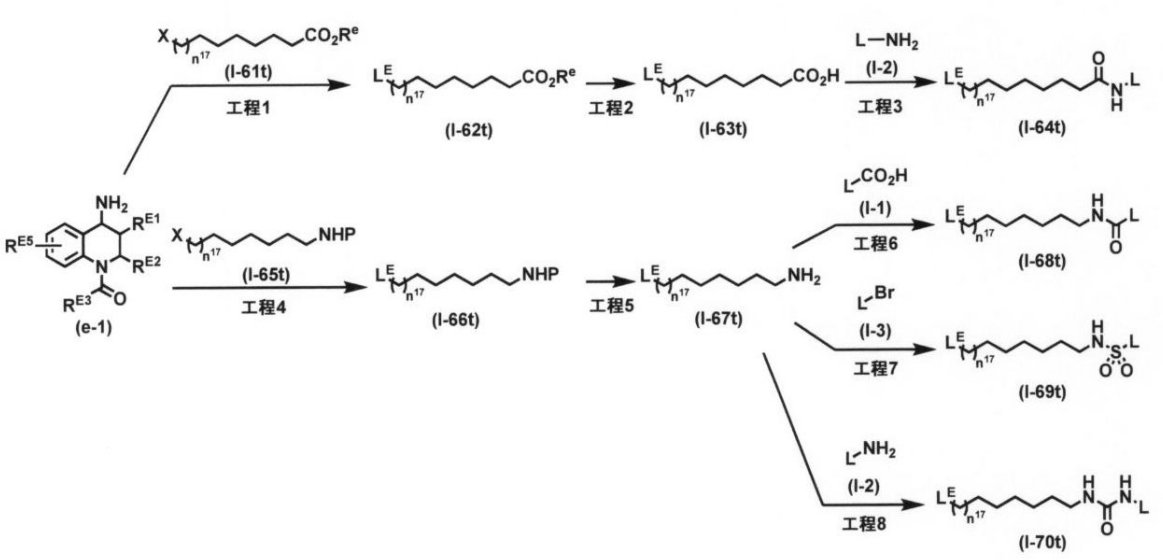
化合物(Iy-8a)は、化合物(Iy-17)および1当量～5当量の化合物(I-110a)を用いて、製造法5の工程9と同様にして製造することができる。

【０８７２】

[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。

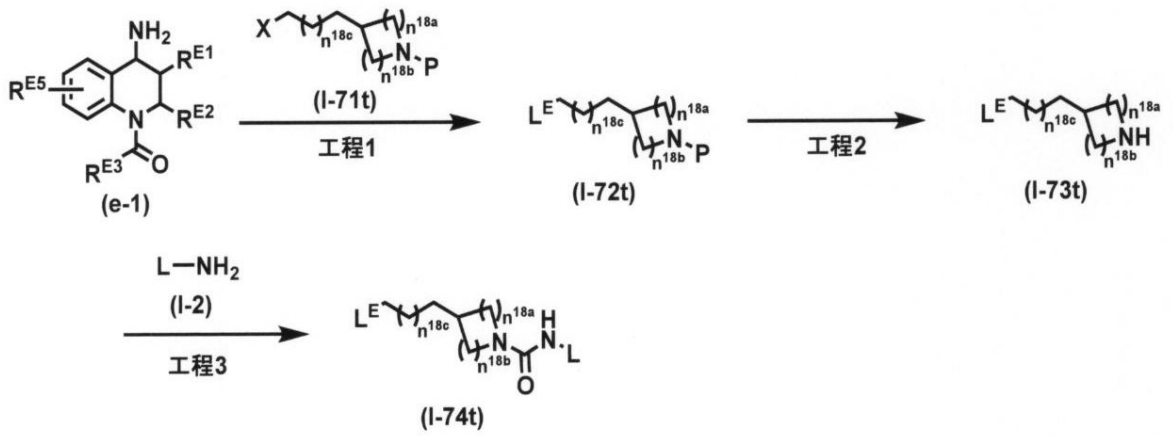
【化１３３】



(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^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)

【０８７３】
(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。
【０８７４】
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。
【０８７５】
(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。
【０８７６】
(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。
【０８７７】
(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。
【０８７８】
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。
【０８７９】
(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。
【０８８０】
(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。
【０８８１】
(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。
【０８８２】
(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。
【０８８３】
[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１３４】



(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)

【０８８４】

(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。

【０８８５】

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。

【０８８６】

(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。

【０８８７】

(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(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。

【０８８８】

上記化合物(I)および化合物(I)-1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。

【０８８９】

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。

【０８９０】

化合物(I)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1の範囲に含まれ

る。

【０８９１】

化合物(I)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1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。

【０８９２】

化合物(I)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1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。

【０８９３】

化合物(I)および化合物(I)-1の塩を取得したいとき、化合物(I)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1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。

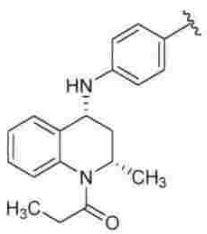
【０８９４】

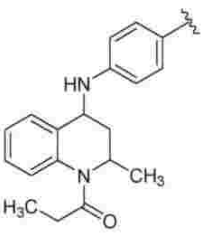
また、化合物(I)、化合物(I)-1およびそれらの薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

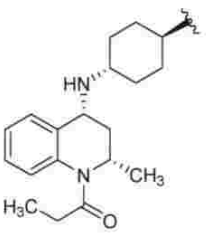
【０８９５】

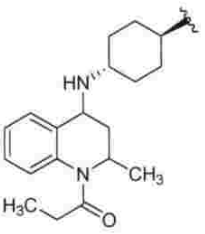
化合物(I)および化合物(I)-1は、好ましくは、下記表1～17で記載された化合物である。なお、表中、L^1またはL^2として記載されているA1、A2、A5、A6、A9、A10、A11、A12、A14、A15、A16、A17、A18、A19、A20、A21、A22、A23、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、C1、C2、C3、C4、D1、D2、D3、D4、D5、E1、F1、F2、G1、H1、H2、H3、H4、H5、H6、J1、K1、K2、M1、M2およびN1は、それぞれ以下の構造である。

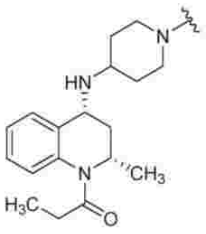
【化１３５】

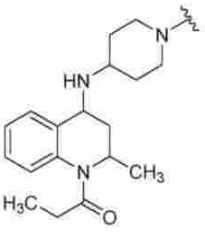

(A1)

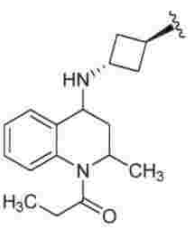

(A2)

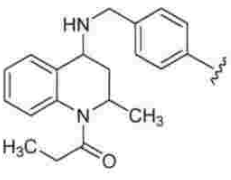

(A5)

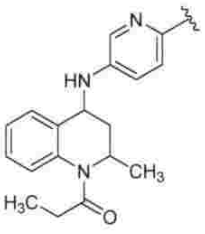

(A6)

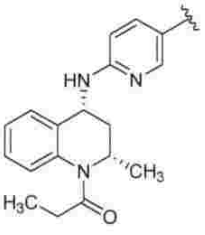

(A9)

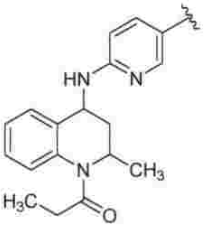

(A10)

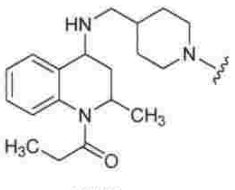

(A11)

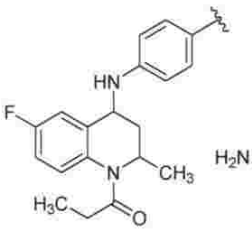

(A12)

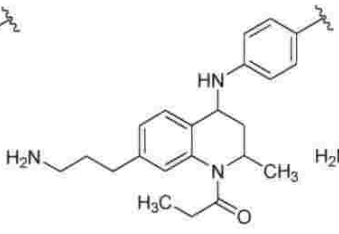

(A14)

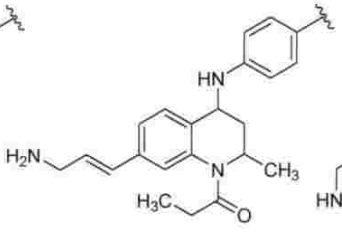

(A15)

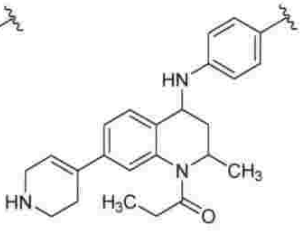

(A16)

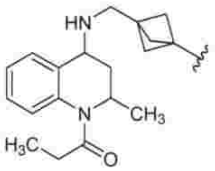

(A17)

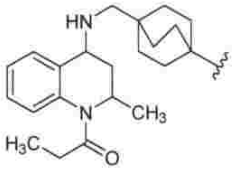

(A18)


(A19)

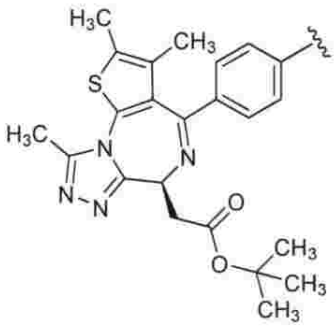

(A20)


(A21)


(A22)


(A23)

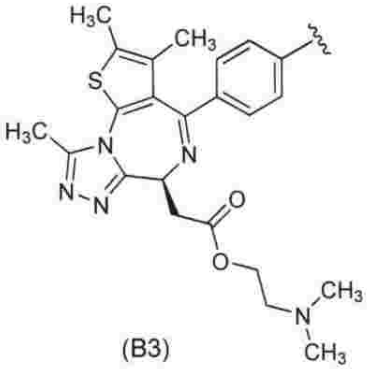
【化１３６】



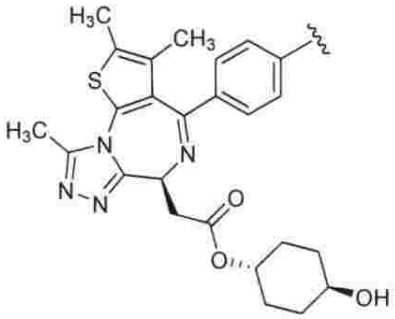
(B1)



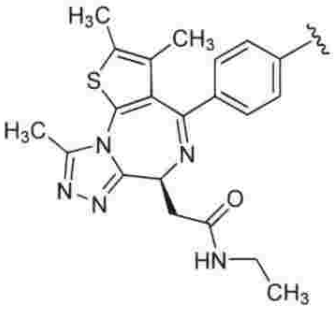
(B2)



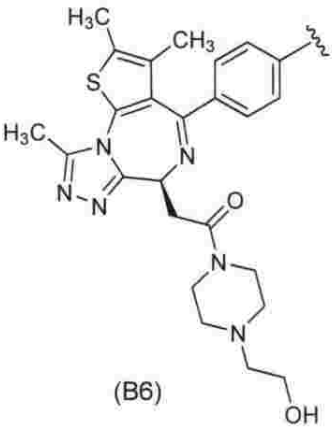
(B3)



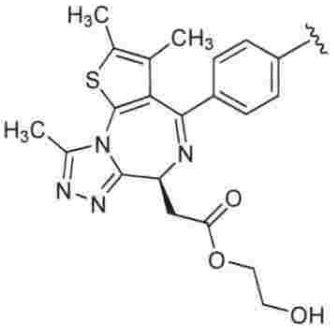
(B4)



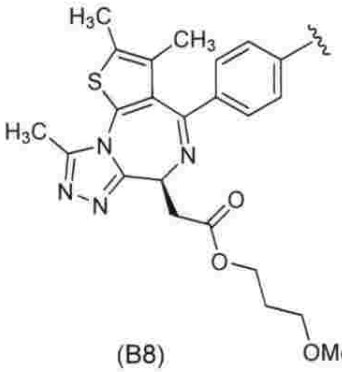
(B5)



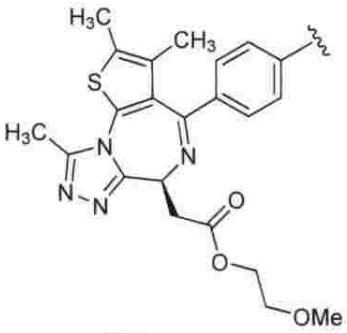
(B6)



(B7)



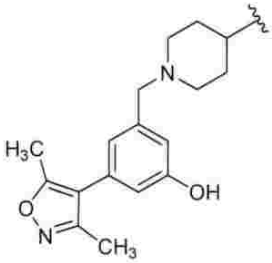
(B8)

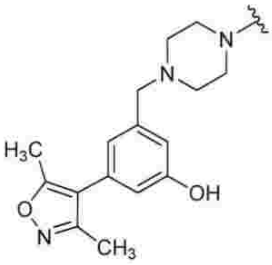


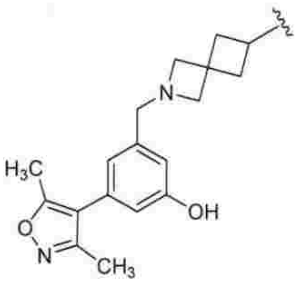
(B9)

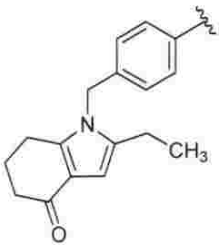
【化１３７】

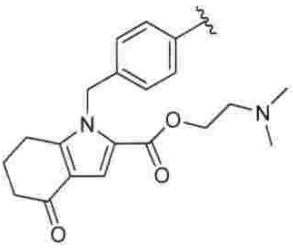

(C1)

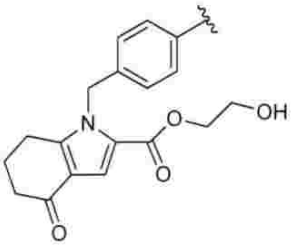

(C2)

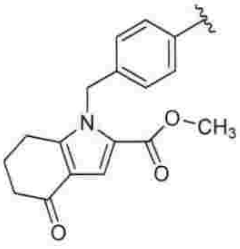

(C3)

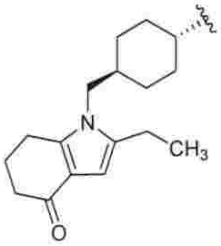

(C4)

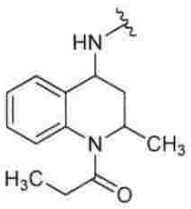

(D1)

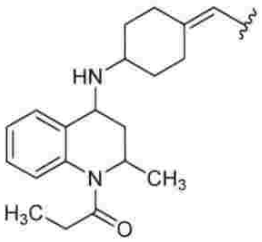

(D2)

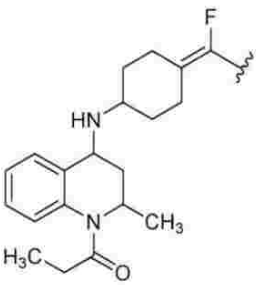

(D3)

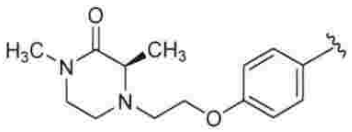

(D4)


(D5)

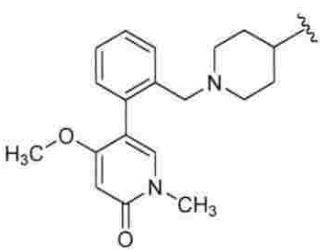

(E1)


(F1)

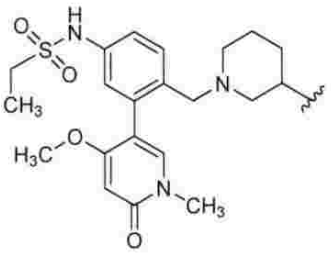

(F2)



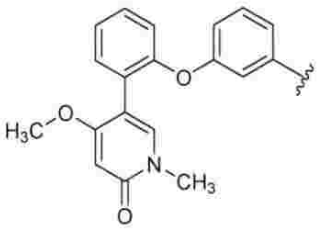
(G1)



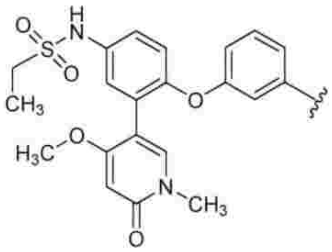
(H1)



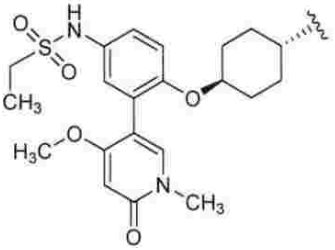
(H2)



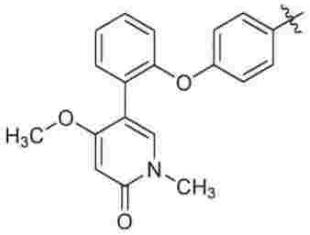
(H3)



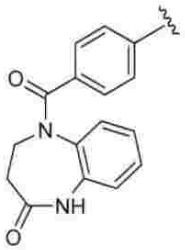
(H4)



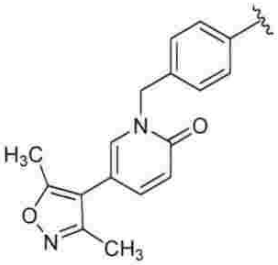
(H5)



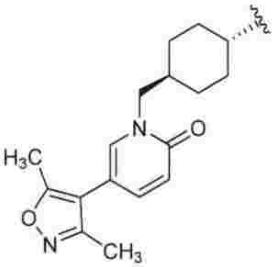
(H6)



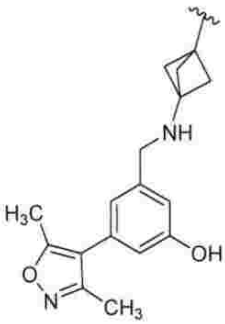
(J1)



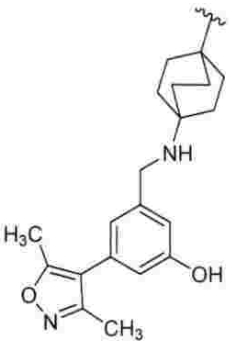
(K1)



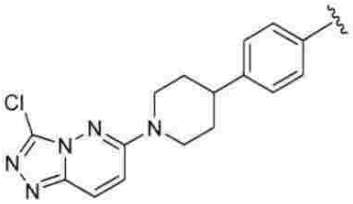
(K2)



(M1)



(M2)

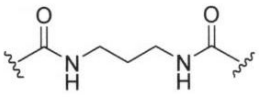
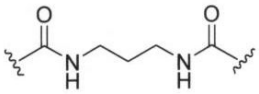
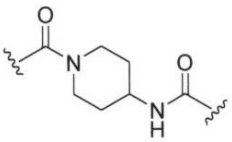
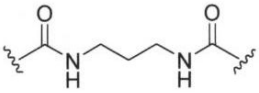
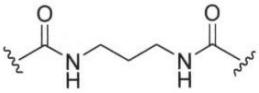
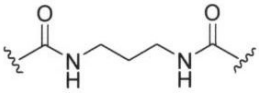
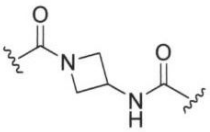
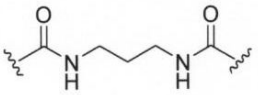
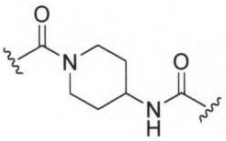
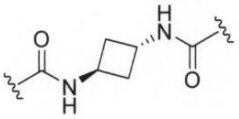
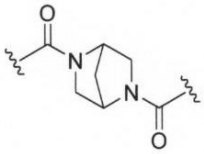
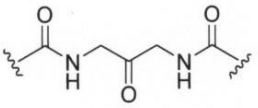
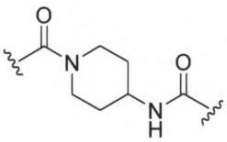
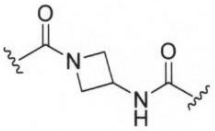
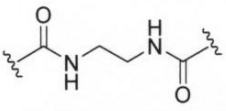


(N1)

【０８９６】

【表１】

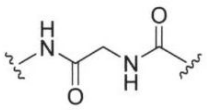
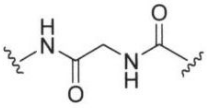
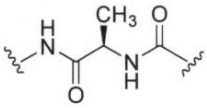
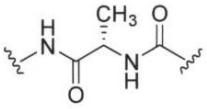
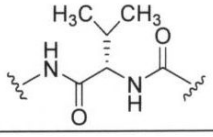
表１

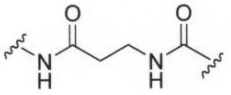
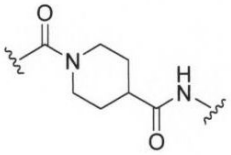
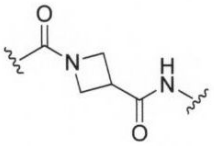
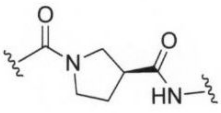
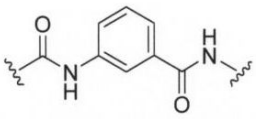
化合物番号	L^1	L^2	S
1a	A1	A1	
1b	B1	B1	
1c	A2	A2	
1d	A2	C1	
1e	A2	D1	
1f	A2	B2	
1g	A2	A2	
1h	A1	B1	
1i	B1	B1	
1j	A1	A1	
1k	A1	A1	
1l	A1	A1	
1m	B2	A1	
1n	A1	B1	
1o	A1	B1	

【０８９７】

【表２】

表２

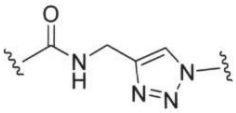
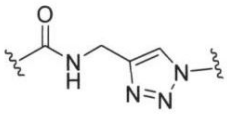
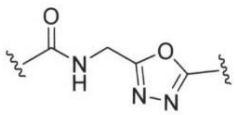
化合物番号	L^1	L^2	S
2a	A2	A2	
2b	B1	B1	
2c	A2	A1	
2d	A2	A1	
2e	A2	A1	

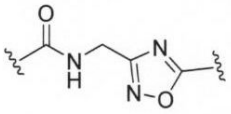
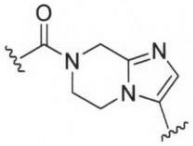
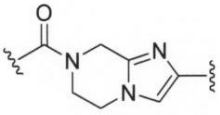
化合物番号	L^1	L^2	S
2f	A2	A1	
2g	A1	A2	
2h	A1	A2	
2i	A1	A2	
2j	A1	A2	

【０８９８】

【表３】

表３

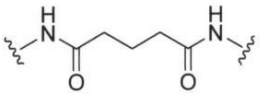
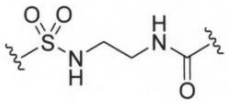
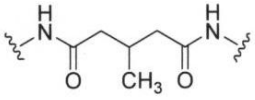
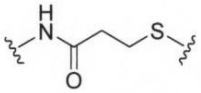
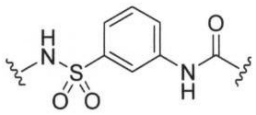
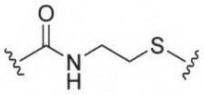
化合物番号	L^1	L^2	S
3a	A1	A1	
3b	B1	B1	
3c	A1	A1	

化合物番号	L^1	L^2	S
3d	A1	A1	
3e	A1	A1	
3f	A1	A1	

【０８９９】

【表４】

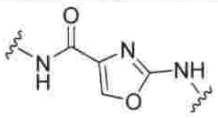
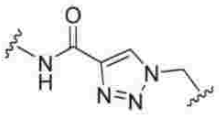
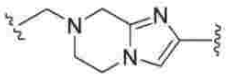
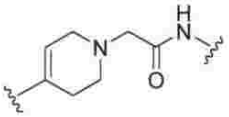
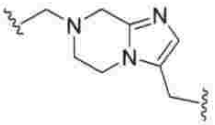
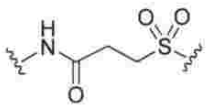
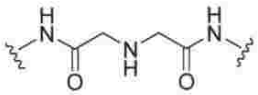
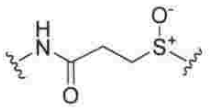
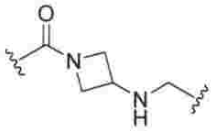
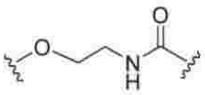
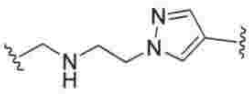
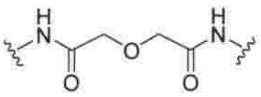
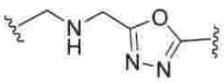
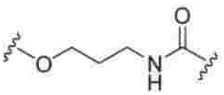
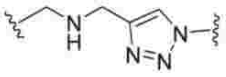
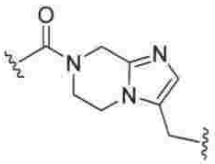
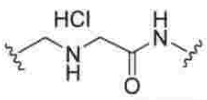
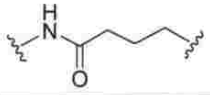
表４

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	

【０９００】

【表５】

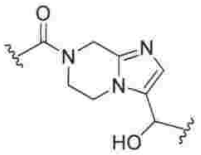
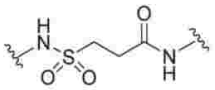
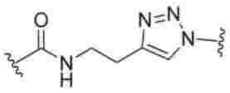
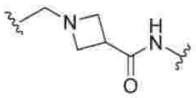
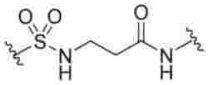
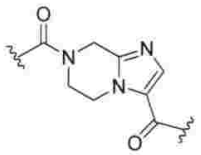
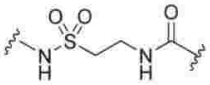
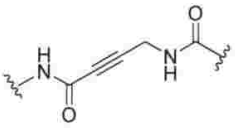
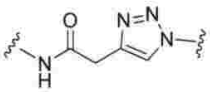
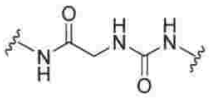
表５

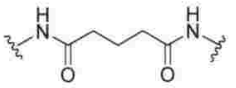
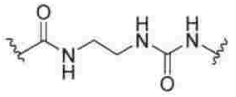
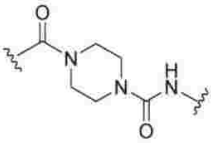
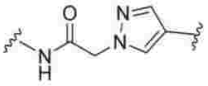
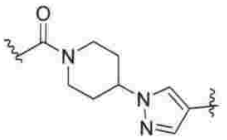
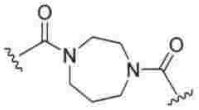
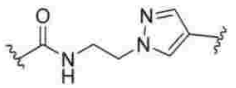
化合物番号	L^1	L^2	S	化合物番号	L^1	L^2	S
5a	A1	A1		5j	A1	A1	
5b	A1	A1		5k	A1	A1	
5c	A1	A1		5l	A1	A1	
5d	A1	A1		5m	A1	A1	
5e	A1	A1		5n	A1	A1	
5f	A1	A1		5o	A1	A1	
5g	A1	A1		5p	A1	A1	
5h	A1	A1		5q	A1	A1	
5i	A1	A1		5r	A1	A1	

【０９０１】

【表６】

表６

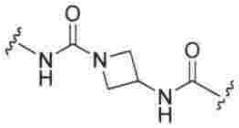
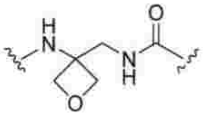
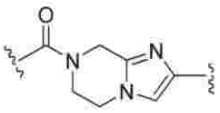
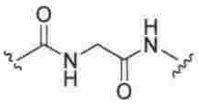
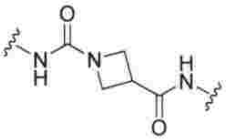
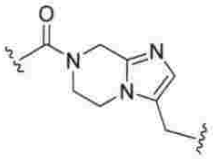
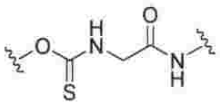
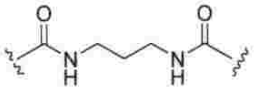
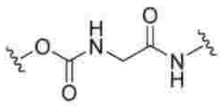
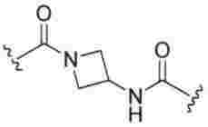
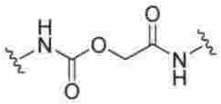
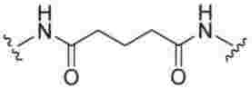
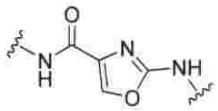
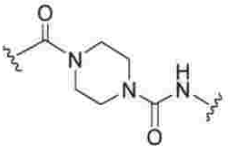
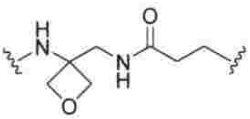
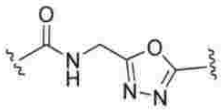
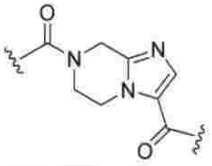
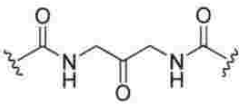
化合物番号	L^1	L^2	S
6a	A1	A1	
6b	A1	A1	
6c	A1	A1	
6d	A1	A1	
6e	A1	A1	
6f	A1	A1	
6g	A1	A1	
6h	A1	A1	
6i	A2	A2	
6j	A2	A2	

化合物番号	L^1	L^2	S
6k	A1	A1	
6l	A1	A2	
6m	A1	A2	
6n	A2	A1	
6o	A1	A1	
6p	A1	A1	
6q	A1	A1	

【０９０２】

【表７】

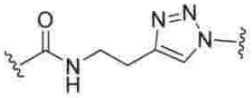
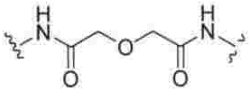
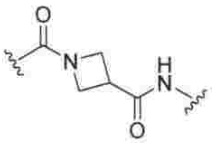
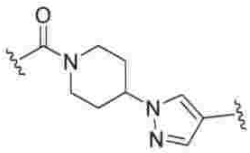
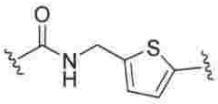
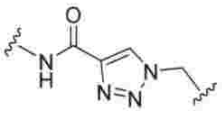
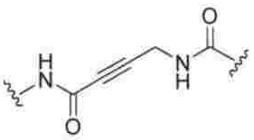
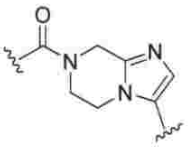
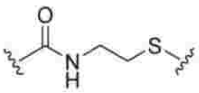
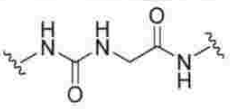
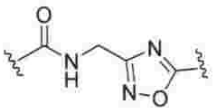
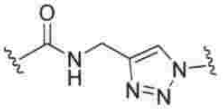
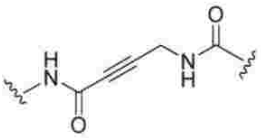
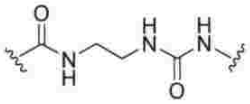
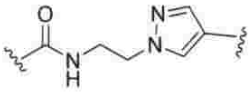
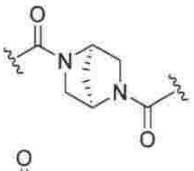
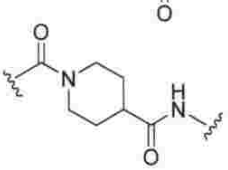
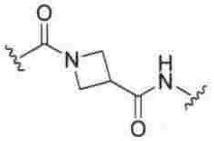
表７

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	

【０９０３】

【表８】

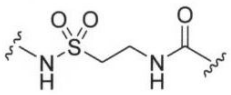
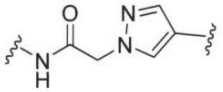
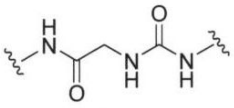
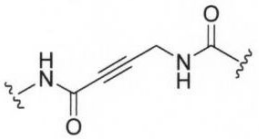
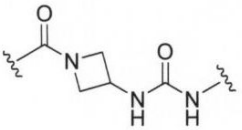
表８

化合物番号	L^1	L^2	S
8a	A5	A1	
8b	A5	A1	
8c	A5	A1	
8d	A6	A1	
8e	A6	A1	
8f	A6	A1	
8g	A1	A6	
8h	A6	A1	
8i	A6	A1	
8j	A5	A1	
8k	A6	A1	
8l	A6	A1	
8m	A5	A1	
8n	A6	A1	
8o	A6	A1	
8p	A5	A1	
8q	A6	A1	
8r	A1	A5	

【０９０４】

【表９】

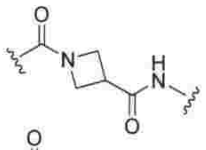
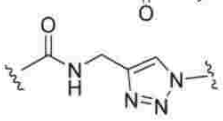
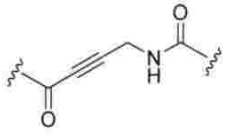
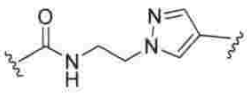
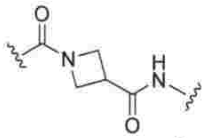
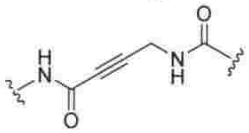
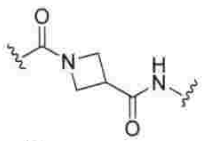
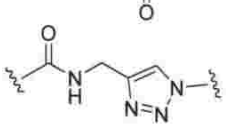
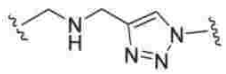
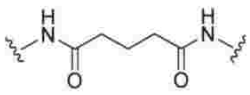
表９

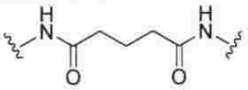
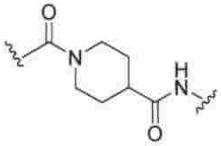
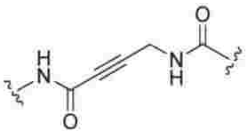
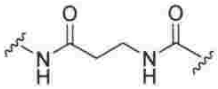
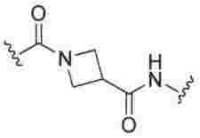
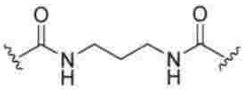
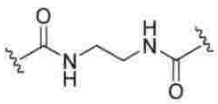
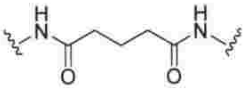
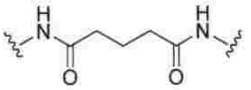
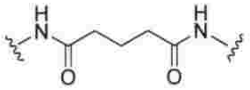
化合物番号	L^1	L^2	S
9a	A6	A1	
9b	A6	A1	
9c	A6	A1	
9d	A5	A6	
9h	A5	A1	

【０９０５】

【表１０】

表１０

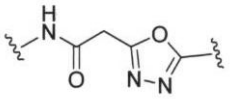
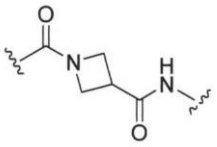
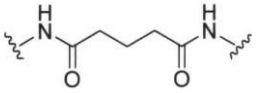
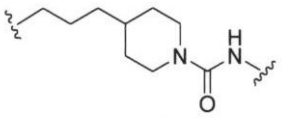
化合物番号	L^1	L^2	S
10a	A9	A1	
10b	A10	A1	
10c	A9	A1	
10d	A10	A1	
10e	A10	A1	
10f	A11	A1	
10g	A12	A1	
10h	A12	A1	
10j	A1	A16	
10k	A15	A1	

化合物番号	L^1	L^2	S
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	

【０９０６】

【表１１】

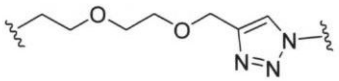
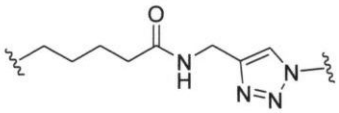
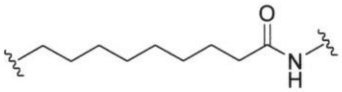
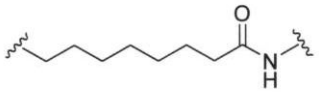
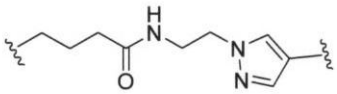
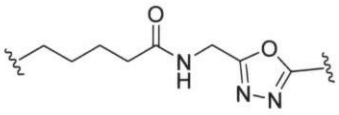
表１１

化合物番号	L^1	L^2	S
12a	C2	A1	
12b	C2	A1	
12c	C2	A1	
12d	E1	A1	

【０９０７】

【表１２】

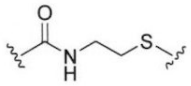
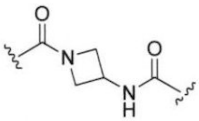
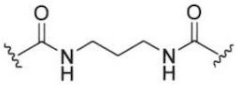
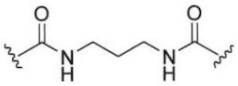
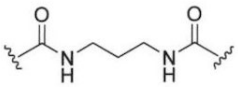
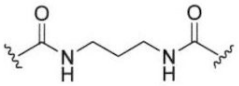
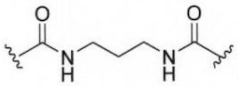
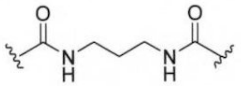
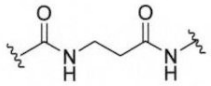
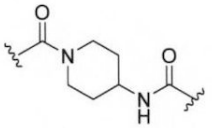
表１２

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	

【０９０８】

【表１３】

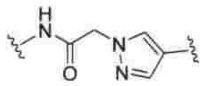
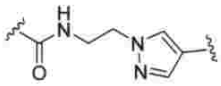
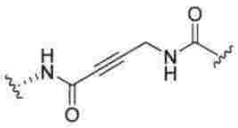
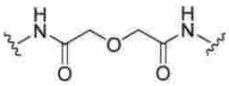
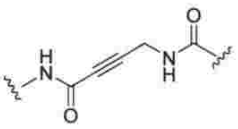
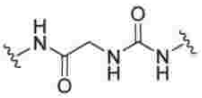
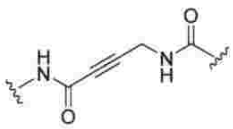
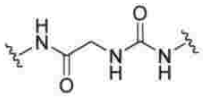
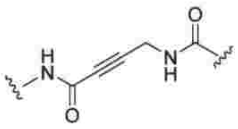
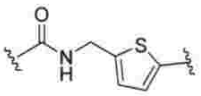
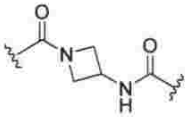
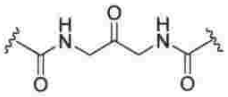
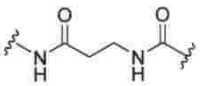
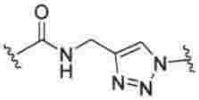
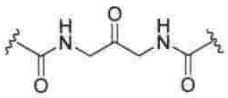
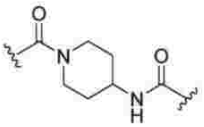
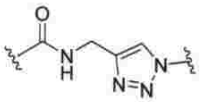
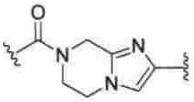
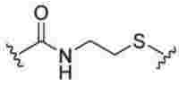
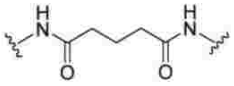
表１３

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	

【０９０９】

【表１４】

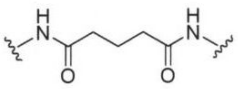
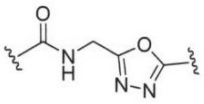
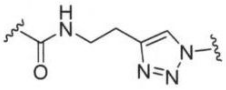
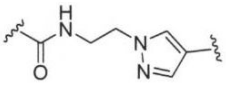
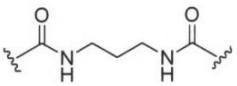
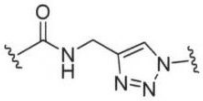
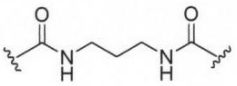
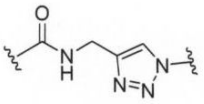
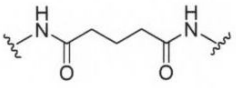
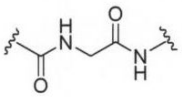
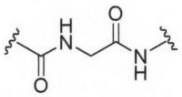
表１４

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	

【０９１０】

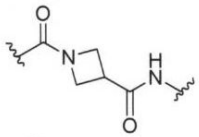
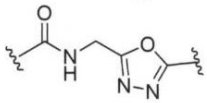
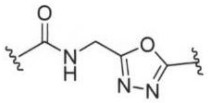
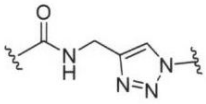
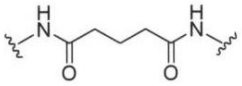
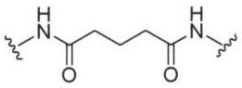
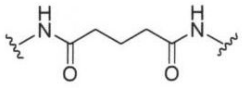
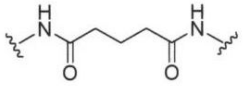
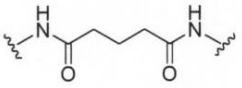
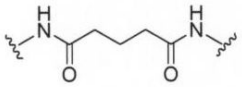
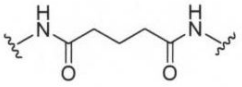
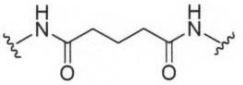
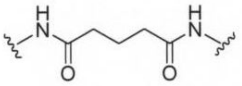
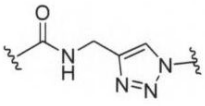
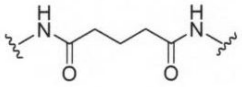
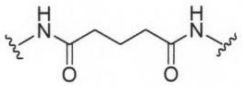
【表１５】

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	

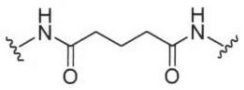
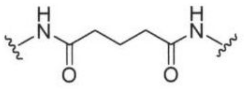
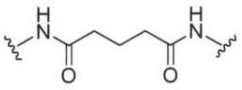
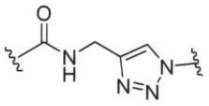
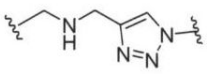
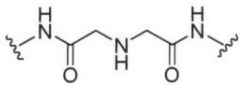
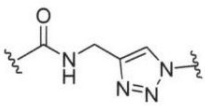
【表１６】

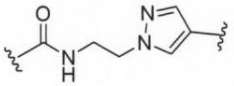
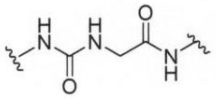
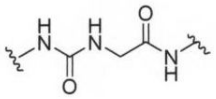
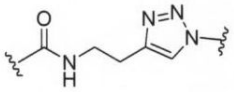
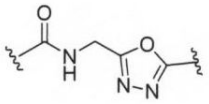
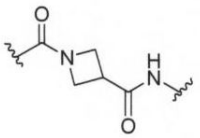
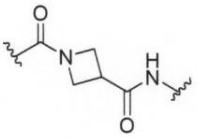
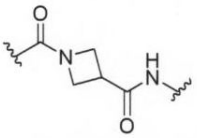
表１６

化合物番号	L^1	L^2	S
16a	G1	A1	
16b	G1	A1	
16c	C3	A1	
16d	C2	A1	
16e	G1	A1	
16f	A1	H2	
16g	A1	C4	
16h	A1	H1	
16i	A1	M1	
16j	A1	H4	
16k	A1	H6	
16l	A1	H5	
16m	A1	H3	
16n	H4	A1	
16o	A1	J1	
16p	A1	K2	

【表１７】

表１７

化合物番号	L^1	L^2	S
17a	A1	K1	
17b	A1	D5	
17c	A1	M2	
17d	H3	A1	
17e	A1	A15	
17g	A1	A16	
17h	A5	A16	

化合物番号	L^1	L^2	S
17i	C2	A1	
17j	A1	C2	
17k	C2	A1	
17l	C2	A1	
17m	A1	C2	
17n	A22	A1	
17o	A23	A1	
17p	N1	A1	

【０９１１】

本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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。

【０９１２】

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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。

【０９１３】

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。

【０９１４】
投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等が挙げられる。
【０９１５】
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。
【０９１６】
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。
【０９１７】
本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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。
【０９１８】
本発明の別の態様によれば、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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タンパク質を分解するために、またはがんの治療また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。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。
【０９１９】
本発明の別の態様によれば、化合物(I)または化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩を（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)または化合物(I)-1もしくはそれら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BET（タンパク質）分解方法（好ましくは、BET（タンパク質）分解誘導方法）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。
【０９２０】
本発明の別の態様によれば、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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。本発明の治療または予防方法は、好ましくは、BETタンパク質を分解するために、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。
【０９２１】
本発明の別の態様によれば、医薬として使用するための、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。
【０９２２】
本発明の別の態様によれば、BETタンパク質の分解に使用するための（好ましくは、BETタンパク質を分解誘導に使用するための）、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）、本発明の分解剤または

化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【０９２３】

本発明の別の態様によれば、BETタンパク質を分解するための（好ましくは、BETタンパク質を分解誘導するための）、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、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【０９２４】

本発明の別の態様によれば、BETタンパク質を分解するための（好ましくは、BETタンパク質を分解誘導するための）、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）、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【０９２５】

本発明の別の態様によれば、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれら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。

【０９２６】

本発明の別の態様によれば、本発明の分解剤または化合物(I)、化合物(I)-1もしくはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、BET分解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】

【０９２７】

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。

【０９２８】

化合物(I)および化合物(I)-1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。

【０９２９】

[試験例1] SU-DHL-4細胞株を用いた細胞生存阻害効果

SU-DHL-4細胞(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH；DSMZ)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1×10^6 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。

【０９３０】

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%となるように調製した。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

【０９３１】

その結果は、以下の表18に示す通りであった。

【表１８】

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
16a	11.14
16b	2.05
16c	0.28
16d	0.17
16e	5.97
16f	24.56
16g	14.93
16h	68.44
16i	7.84
16j	3.09
16k	0.90
16l	89.83
16m	1.85
16n	0.48
16o	80.35
16p	0.63
17a	0.16
17b	1.74
17c	2.05
17d	0.13
17e	1.82
17g	32.68

17h	0.20
17i	1.45
17j	28.98
17k	43.66
17l	1.89
17m	74.08
17n	5.14
17o	2.18
17p	0.35
比較化合物1	2557.75
比較化合物2	>10000

【０９３２】
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)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1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。
【０９３３】
なお、比較化合物1とは、特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）にexample 14 (2,2'-((4S,4'S)-6,6'-((ブタン-1,4-ジイルビス(スルファンジイル))ビス(4,1-フェニレン))ビス(8-メトキシ-1-メチル-4H-ベンゾ[f][1,2,4] トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6,4-ジイル))ビス(N-エチルアセトアミド))(上記式(P3)で表される化合物（化合物P3）に対応する)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（国際公開第2017/091673号パンフレット）にMT1(上記式(P5)で表される化合物に対応する)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、特許文献2または3に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。
【０９３４】
[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1×10^6 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6×10^5 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、被験化合物の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%となるように調製した。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。
【０９３５】
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。

【０９３６】

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)。

【０９３７】

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、GAPDH、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

【０９３８】

その結果は、以下の表19に示す通りであった。

【表１９】

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
16j	92.4
16m	97.1
16o	79.1
16p	96.2
17a	96.2
17o	97.1
比較化合物1	61.7
比較化合物2	57.7

【０９３９】
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)および化合物(I)-1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)および化合物(I)-1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。
【０９４０】
なお、比較化合物1とは、特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）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（国際公開第2017/091673号パンフレット）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、特許文献2または3に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。
【０９４１】
[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1×10^7 cellsのDLBCL株SU-DHL-4(Code No. ACC 495, Deutsche Sammlung von Mikr

oorganismen 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。

〔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。

【０９４２】

その結果を以下の表20に示した(n=5の平均値を示した)。

【表２０】

	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

【０９４３】

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)および化合物(I)-1は、がんの治療薬として有用であることがわかった。

【０９４４】

[試験例4] SU-DHL-4細胞株を用いたウエスタンブロッティング(WB)によるBETタンパク質分解評価

(1) 試薬、培地

ヒトDLBCL株SU-DHL-4はDSMZから購入した。SU-DHL-4は、10 vol% FBSを含むRPMI1640培地を用いて継代培養した。培養の条件は、37℃、5% CO_2とした。

【０９４５】

(2) タンパク質の検出には次の抗体を用いた。

1次抗体:

抗BRD4抗体：BRD4 (E2A7X) Rabbit mAb（Cell Signaling Technology、Cat No. #13440S）

抗BRD2抗体：Brd2 (D89B4) Rabbit mAb（Cell Signaling Technology、Cat No. #5848S）

抗BRD3抗体：抗BRD3抗体（2088C3a）（Santa Cruz Biotechnology、Cat No. sc-81202）

抗beta actin抗体： Monoclonal Anti-β Actin antibody produced in mouse（SIGMA、Cat No. A5441）

2次抗体:

Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep（GEヘルスケア、Cat No. NA931-1ML）

Anti-Rabbit IgG, HRP-Linked Whole Ab Donkey（GEヘルスケア、Cat No. NA934-1ML）

【０９４６】

(3) BETタンパク質の評価

被験化合物（化合物1b、化合物1lまたは化合物P3）によるSU-DHL-4細胞株におけるBRD4、BRD2およびBRD3タンパク質量の変動をWBによって検出した。なお、化合物P3とは、公知の特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）にexample 14として記載されている化合物であり、特許文献2に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。

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6×10^5 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、被験化合物の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%となるように調製した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で24時間培養した。

【０９４７】

細胞を回収後、上清をアスピレートし、ペレットにLysis buffer 6（R&D systems, Cat No. 895561）を0.1 m L/sampleで添加した。氷上で60分間インキュベートした後、15000 rpm 10 分間 4℃の条件で遠心し上清を回収した。

【０９４８】

Pierce BCA Protein Assay Kit（Thermo Fisher、Cat No.23225）を用いて、kitに付属のマニュアルに従い、各サンプルのタンパク質濃度を定量後、1 mg/mLになるようLane Marker Reducing Sample Buffer (5x)（Thermo Fisher、Cat No.39000）とLysis buffer 6で希釈調製した。95℃、5分間インキュベートし、WBサンプルとした。WBサンプルは泳動まで-30℃に保存した。

【０９４９】

WBサンプルを解凍し、vortex後spin downして使用した。電気泳動用ゲルとして、SuperSep Ace, 5-20 % 17 well（Wako、Cat No.194-15021）を用いた。0.010 mL/well（タンパク量0.01 mg/well）でサンプルを添加し、SDS-PAGEでタンパク質を分離した。

【０９５０】

電気泳動後のゲルから、セミドライ式転写装置（ATTO、Cat No.WSE-4020）を用い、Immobilon-P Transfer membrane（Merck Millipore、Cat No. IPVH304F0）にタンパク質を転写した（100 mA/gel、60 分間）。

【０９５１】
転写膜のブロッキングとして、5 w/v % スキムミルク（nakarai, Cat No. 31149-75）を含む 1X TBS TweenTM-20 （TBS-T、Thermo Scientific, Cat No.28360）（以下5% スキムミルク-TBS-Tと記載）に1時間浸した。
【０９５２】
1次抗体反応として、BRD4抗体およびBRD2抗体は、5% スキムミルク-TBS-Tで1000倍希釈し、4℃で一晩反応させた。Beta actin抗体は、5% スキムミルク-TBS-Tで2000倍希釈し、4℃で一晩反応させた。BRD3抗体は、Can Get Signal Solution 1（TOYOBO, Cat No. NKB-201）で200倍希釈し、4℃で一晩反応させた。
【０９５３】
BRD4抗体およびBRD2抗体の2次抗体反応として、Anti-Rabbit IgG, HRP-Linked Whole Ab Donkey抗体を5 % スキムミルク-TBS-Tで5000倍希釈し、1時間反応させた。BRD3抗体およびbeta actin抗体の2次抗体反応として、Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep 抗体を5 % スキムミルク-TBS-Tで5000倍希釈し、1時間反応させた。
【０９５４】
発光試薬としては、BRD4、BRD2およびBRD3の検出ではSupersignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate（Thermo Fisher、Cat No. #34096）を用い、beta actinの検出ではSuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate（Thermo Fisher、Cat No. #34080）を用い、Amersham imager 600 imagers（AI600, GE Healthcare Life Sciences）で検出を行った。結果を図１に示した。
【０９５５】
図１に示すように、化合物1bまたは化合物1lを添加した群では、Controlに比べてバンドが薄くなり、被験化合物に代表される本発明の化合物はBRD2、BRD3およびBRD4などのBETタンパク質の分解を誘導することが示された。一方、化合物P3を添加した群では、Controlと比べてバンドは薄くならず、化合物P3に代表される公知の2価のBET阻害剤は、BRD2、BRD3およびBRD4などのBETタンパク質を分解しないことが示された。
【０９５６】
[試験例5] ユビキチン化経路阻害剤（MLN-4924）によるBRD2、BRD3およびBRD4の分解の阻害評価
試験例４と同様にSU-DHL-4細胞を培養し6-wellプレートに播種し、MLN-4924（フナコシ株式会社、Cat No. 15217）および被験化合物（化合物1bまたは化合物1l）を終濃度の200倍になるように希釈し、各ウェルに1/200容量添加した。MLN-4924は被験化合物添加の1時間前に添加した。この際、DMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調製した。被験化合物を添加後、37℃、炭酸ガスインキュベーター内で16時間培養した。細胞を回収後、試験例４と同様に、BRD4、BRD2およびBRD3タンパク質量の変動をWBで検出した。結果を図２に示した。
【０９５７】
図２に示すように、MLN-4924を添加した群ではバンドが濃くなり、被験化合物に代表される本発明の化合物によるBRD2、BRD3およびBRD4などのBETタンパク質の分解はユビキチン経路阻害剤により減弱することが示された。すなわち、本発明の化合物によるBRD2、BRD3およびBRD4などのBETタンパク質の分解作用はユビキチン経路に依存していることがわかった。
【０９５８】
[試験例6] SU-DHL-4 DCAF16 knock out (KO) 細胞株を用いた細胞生存阻害効果
(1)試薬、培地
ヒトDLBCL株SU-DHL-4はDSMZから購入した。SU-DHL-4は、10 vol% FBSを含むRPMI1640培地を用いて継代培養した。Cas9遺伝子導入後は、0.01 mg/mL blasticidin（InvivoGen、Cat No. ant-bl-1）を含む上記培地で培養した。sgRNA導入後は、0.001 mg/mL puromycin dihydrochloride（SIGMA、Cat No. P9020-10 ML）を含む上記培地で培養した。培養の条件は、37℃、5% CO_2とした。

【０９５９】
(2)レンチウイルス
ヒト細胞株にCas9を発現させるためのレンチウイルスとして、Edit-R Lentiviral hEF1α-Blast -Cas9 Nuclease Particles（Cat No. VCAS10126）を用いた。DCAF16 sgRNAを導入するためのレンチウイルスとして、3種類のEdit-R Human DCAF16 Lentiviral sgRNA（Cat No.VSGH10142-246568260； DNAターゲット配列CGCCTCTTGAGAGTCTTGCC（配列番号1）、Cat No. VSGH10142-246568262；DNAターゲット配列GTTGTATCATGCTAAACTGT（配列番号2）、およびCat No. VSGH10142-246568263；DNAターゲット配列AGAGATCATGCCACTCTAAA（配列番号3））を用いた。対照として、Edit-R Lentiviral sgRNA Non-targeting Control#1 （Cat No.VSGC10215）を用いた。すべてのレンチウイルスは、Dharmaconから購入し、使用時まで-80℃で保管した。
【０９６０】
(3)DCAF16の検出には次の抗体を用いた。
(i) 1次抗体: 抗DCAF16抗体（SDSと熱で変性させたDCAF16全長タンパク質をマウスに免疫して作製した自社製のモノクローナル抗体）
(ii) 2次抗体: Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep（GEヘルスケア、Cat No. NA931-1ML）
【０９６１】
(4) Beta actinの検出には次の抗体を用いた。
(i) 1次抗体: 抗beta actin抗体 Monoclonal Anti-β Actin antibody produced in mouse（SIGMA、Cat No. A5441）
(ii) 2次抗体: Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep（GEヘルスケア、Cat No. NA931-1ML）
【０９６２】
(5) Cas9遺伝子の導入
SU-DHL-4をFBS無添加のRPMI1640で4×10^5 cells/mLに懸濁し、24 well plateに0.25 mL添加して一晩培養した。翌日、ウイルス粒子Edit-R Lentiviral hEF1α-Blast -Cas9 Nuclease Particles を0.003 mL添加した。4時間CO_2インキュベーターで培養した後、0.75 mLの10 vol% FBSを含むRPMI1640を添加した。約48時間CO_2インキュベーターで培養した後、10 vol% FBSを含むRPMI1640に培地交換し、CO_2インキュベーターで培養した。感染から4日後に、0.01 mg/mL blasticidin（InvivoGen、Cat No. ant-bl-1）を含む培地に交換した。その後、2～3日に1回の頻度で計2回継代（すなわち1週間培養）し、Cas9導入SU-DHL-4株であるSU-DHL-4/Cas9を得た。
【０９６３】
(6) sgRNAの感染
SU-DHL-4/Cas9をFBS無添加のRPMI1640で4×10^5 cells/mLに懸濁し、24 well plateに0.25 mL添加して一晩培養した。翌日、Controlの1種類とDCAF16をターゲットとした3種類の計4種類のsgRNAウイルス粒子0.03 mLを、それぞれのwellに添加した。5時間 CO_2インキュベーターで培養した後、0.75 mLの10 vol% FBSを含むRPMI1640を添加した。
【０９６４】
約48時間CO_2インキュベーターで培養した後、10 vol% FBSを含むRPMI1640に培地交換し、CO_2インキュベーターで培養した。感染から4日後に、0.01 mg/mL puromycin dihydrochloride（SIGMA 、Cat No. P9020-10 ML）を添加した培地と交換した。その後、週に1～2回の継代で2週間培養し、CELLBANKER I plus（タカラバイオ、Cat No. CB-021）を用いて細胞ストックを作製した。細胞株ストックは、-80℃に保存した。Edit-R Lentiviral sgRNA Non-targeting Control#1を用いてNegative Control配列を導入した細胞株をSU-DHL-4 NC株、Edit-R Human DCAF16 Lentiviral sgRNAを用いてCGCCTCTTGAGAGTCTTGCC配列（配列番号1）を導入した細胞株をSU-DHL-4 DCAF16

KO1株、GTTGTATCATGCTAAACTGT 配列（配列番号2）を導入した株をSU-DHL-4 DCAF16 KO2株、AGAGATCATGCCACTCTAAA配列（配列番号3）を導入した株をSU-DHL-4 DCAF16 KO3株とした。

【０９６５】

(7) DCAF16 KOの確認

上述の方法で得た細胞のDCAF16タンパク質およびbeta actinタンパク質をWestern blotting（WB）によって検出した。

6 well plateの各wellに6×10^5 cells/wellで播種して24時間インキュベートした。細胞を回収後、上清をアスピレートし、ペレットにLysis buffer 6（R&D systems, Cat No. 895561）を0.1 mL/sample添加した。氷上で60分間インキュベートした後、15000 rpm 10 分間 4℃の条件で遠心し上清を回収した。

【０９６６】

Pierce BCA Protein Assay Kit（Thermo Fisher、Cat No.23225）を用いて、kitに付属のマニュアルに従い、各サンプルのタンパク質濃度を定量後、1 mg/mLになるようLane Marker Reducing Sample Buffer (5x)（Thermo Fisher、Cat No.39000）とLysis buffer 6で希釈調製した。95℃、5分間インキュベートし、WBサンプルとした。WBサンプルは泳動まで-30℃に保存した。

【０９６７】

WBサンプルを解凍し、vortex後spin downして使用した。電気泳動用ゲルとして、SuperSep Ace, 5-20 % 17 well（Wako、Cat No.194-15021）を用いた。0.010 mL/well（タンパク量0.01 mg/well）でサンプルを添加し、SDS-PAGEでタンパク質を分離した。

【０９６８】

電気泳動後のゲルから、セミドライ式転写装置（ATTO、Cat No.WSE-4020）を用い、Immobilon-P Transfer membrane（Merck Millipore、Cat No. IPVH304F0）にタンパク質を転写した（100 mA/gel、60 分間）。

【０９６９】

転写膜のブロッキングとして、DCAF16検出時には、PVDF Blocking Reagent for Can Get signal（TOYOBO, Cat No. NYPBR01）に、beta actin検出時には、5 w/v % スキムミルク（nakarai, Cat No. 31149-75）を含む 1X TBS TweenTM-20 （TBS-T、Thermo Scientific, Cat No.28360）（以下5% スキムミルク-TBS-Tと記載）に1時間浸した。

【０９７０】

1次抗体反応として、DCAF16抗体は、Can Get Signal Solution 1（TOYOBO, Cat No. NKB-201）で30倍希釈し、4℃で一晩反応させた。Beta actin抗体は、5% スキムミルク-TBS-Tで2000倍希釈し、4℃で一晩反応させた。

【０９７１】

DCAF16抗体の2次抗体反応として、Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep 抗体をCan Get Signal Solution 2（TOYOBO, Cat No. NKB-301）で5000倍希釈し、1時間反応させた。Beta actin抗体の2次抗体反応として、Anti-Mouse IgG, HRP-Linked Whole Ab Sheep 抗体を5 % スキムミルク-TBS-Tで5000倍希釈し、1時間反応させた。

【０９７２】

発光試薬には、DCAF16の検出ではSupersignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate（Thermo Fisher、Cat No. #34096）、beta actinの検出ではSuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate（Thermo Fisher、Cat No. #34080）を用い、Amersham imager 600 imagers（AI600, GE Healthcare Life Sciences）で検出を行った。

【０９７３】

3種類のDCAF16遺伝子をターゲットにしたsgRNAを導入した細胞株（SU-DHL-4 DCA

F16 KO1、2、3）と、コントロールsgRNAを導入した細胞株（SU-DHL-4 NC）におけるDCAF16とbeta actinタンパク質をWBで検出した。その結果、SU-DHL-4の親株とSU-DHL-4 NC株ではDCAF16のバンドが検出されたが、DCAF16 KO1、 DCAF16 KO2及びDCAF16 KO3では、DCAF16のバンドが検出されなかった。したがって、DCAF16 KO1、 DCAF16 KO2及び DCAF16 KO3では、DCAF16遺伝子がノックアウト（KO）されたと結論した。

【０９７４】

(8) DCAF16 KO細胞生存阻害効果

培養したDCAF16 KO 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%となるように調製した。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。

【０９７５】

以下の式により、細胞生存阻害率を算出し、50%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度(SU-DHL-4 DCAF16 KO IC_{50})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

【０９７６】

次に、試験例１の測定結果を用い、同様の手法で50%の細胞生存阻害率を示す被験化合物の濃度(SU-DHL-4 WT IC_{50})を算出した。

【０９７７】

これらを用い、以下の式により、SU-DHL-4におけるDCAF16 KOによる細胞生存阻害活性への活性減弱倍率（SU-DHL-4 DCAF16 KO IC_{50}に対するSU-DHL-4 WT IC_{50}の比）を算出し、その結果を以下の表21に示した。

活性減弱倍率 = (SU-DHL-4 DCAF16 KO IC_{50})/(SU-DHL-4 WT IC_{50})

【表２１】

化合物番号	SU-DHL-4 DCAF16 KO IC_{50} (nmol/L)	SU-DHL-4 WT IC_{50} (nmol/L)	活性減弱倍率
1a	68.70	1.13	61
1b	36.70	0.65	56
1c	384.93	2.93	131
1k	7.42	0.22	34
1l	100.71	0.03	3357
2f	99.98	0.09	1111
2h	12.23	0.03	408
3a	6.58	0.025	263
3e	951.47	0.10	9515
4a	75.84	0.21	361
4d	1526.03	4.18	365
4e	75.00	0.30	250
5d	166.93	0.31	546
5h	58.39	0.06	942
5j	37.29	0.04	941
5q	621.66	0.09	7078
5r	15.73	0.53	30
6h	6.8	0.003	2250
6k	31.17	0.06	520
6m	90.32	0.08	1164
6r	74.42	0.45	164
7o	397	0.53	750
7p	293	0.38	766
7q	79.74	0.09	850
8g	26.00	0.008	3174
8j	228.23	0.29	767
8r	67.37	0.30	224
9d	262.55	0.75	348
10b	180.44	0.34	524
10g	141.87	0.91	154
10k	143.34	0.21	672

12a	354.14	0.51	693
12b	>10000	2.83	>3526
12c	>10000	0.22	>44436
12f	>10000	0.24	>40284
12h	595	3.11	191
13a	9.31	0.26	35
13d	27.76	0.53	52
13h	22.83	0.30	76
14a	4.00	0.017	228
14d	9.61	0.10	96
14e	68.32	0.21	332
14f	2.95	0.14	22
14p	407	1.00	408
15a	63.03	0.28	225
15d	858.20	0.11	7994
15f	28.31	0.03	902
16j	106.01	0.50	213
16m	208.31	0.62	338
16o	2396.16	24.84	96
16p	925.34	0.27	3390
17a	181.92	0.10	1895
17o	522.29	0.78	670
比較化合物1	49.24	220.84	0.23
比較化合物2	75.67	234.72	0.32

【０９７８】

以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物の野生型DCAF16細胞における細胞生存阻害作用は、DCAF16 KO細胞における細胞生存阻害作用に比較して22倍から44436倍の強かった。すなわち、本発明の化合物の細胞生存阻害作用はDCAF16に強く依存していることがわかった。なお、比較化合物1とは、特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）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（国際公開第2017/091673号パンフレット）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、特許文献2または3に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。

【０９７９】

[試験例7] BET-DCAF16相互作用検証

HEK293細胞(ATCC(R) CRL-1573™)は37℃の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)を添加したDMEM, High Glucose, Pyruvate (DMEM: Code No. 11995073, Thermo Fisher Scientific)で培養した。培養にはFalcon(R) 100 mm x 20mm細胞培養用ディッシュ(Code No. 353003, CORNING)を用いた。

【０９８０】

pFN21AB3863(Code No. FHC01342, Kazusa Genome Technologies)からBRD2をコードする配列をFlexi Enzyme Blend (SgfI and PmeI) (Code No. R1852, Promega)を用いて切断し、同様にFlexi Enzyme Blend (SgfI and PmeI)で切断した pFN31A Nluc CMV-Hygro Flexi(R) Vector(Code No. N131A, Promega)に組換え、N末端にNlucタグが付加されたBRD2を発現するプラスミドpFN31A_BRD2を作製した。HEK293細胞由来のcDNAから2種のプライマーAAAGCGATCGCCATGGGTCCTAGAAATCCC（配列番号4）およびAAAGTTTAAACCAGTGATGCAGTTAGGAG（配列番号5）を用いたポリメラーゼ連鎖反応により、sgf Iおよびpme Iの制限酵素サイトを両端にもつDCAF16をコードする配列を増幅、精製した。Flexi Enzyme Blend (SgfI and PmeI)で切断し、Carboxy Flexi Enzyme Blend (Sgf I and EcoICR I) (Code No. R1901, Promega)で切断したpFC27K HaloTag(R) CMV-neo Flexi(R) Vector(Code No. G8431, Promega)に組換え、C末端にHaloTagが付加されたDCAF16を発現するプラスミドpFC27K_DCAF16を作製した。シークエンスを行い、DCAF16をコードする配列がNM_001345880と一致することを確認した。

【０９８１】

培養したHEK293細胞をDPBS, no calcium, no magnesium(DPBS: Code No. 14190144, Thermo Fisher Scientific)で洗浄し、TrypLE™ Express Enzyme (1X), phenol red(TrypLE : Code No. 12605036, Thermo Fisher Scientific)で乖離させた後、DMEMで4.0×10^5 cells/mLとなるように調製した。12 mLをFalcon(R) 100 mm x 20mm細胞培養用ディッシュに播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーターで6時間培養した。ディッシュ1枚につき600 μLのOpti-MEM™ I Reduced Serum Medium, no phenol red(Opti-MEM: Code No. 11058021, Thermo Fisher Scientific)に12 μg のpFC27K_DCAF16、0.12 μg のp FN31A_BRD2、48 μLのFuGENE(R) HD Transfection Reagent(Code No. E2312, Promega)を添加し、混合した。15分間静置し、HEK293細胞に添加した。20時間後にDPBS, no calcium, no magnesiumで洗浄し、TrypLEで細胞をディッシュから乖離させた後、DMEMで中和した。遠心し、上清を抜いたのち、4% FBSを含むOpti-MEMで2.2×10^5 cells/mLに調製した。NanoBRET™ Nano-Glo(R) Detection System(Code No. N1662, Promega)に含まれるHaloTag(R) NanoBRET™ 618 Ligandおよびプロテアソーム阻害薬としてボルテゾミブを1000倍希釈となるよう添加した。また、HaloTag(R) NanoBRET™ 618 Ligandの代わりにDMSOを添加した群を用意した。細胞懸濁液をCulturPlate-96(Code No. 6005688, PerkinElmer)に90 μLずつ分注し、37℃の炭酸ガスインキュベーターに30分静置した。被験化合物の10 mmol/L DMSO溶液をOpti-MEMで100 μmol/Lとなるように調製し、各wellに10 μLずつ添加した後、37℃の炭酸ガスインキュベーターに2時間静置した。この際、被験化合物を添加しない群を含めてDMSOの終濃度が0.1 vol%となるように調製した。NanoBRET™ Nano-Glo(R) Detection Systemに含まれるNanoBRET™ Nano-Glo(R) SubstrateをOpti-MEMで100倍希釈した。25 μLずつ添加し、30秒間攪拌した後、EnVision（PerkinElmer）を用いて460 nmと620 nmのEmission Filterで測定した。以下の式を用いて各被験化合物10 μmol/LのBRET ratio(比)を算出した。実験はn=3で行い、平均値を算出した。

BRET ratio＝{(A/B) - (C/D)}×1000

A：被験化合物および618 Ligandを添加したwellの620 nmの値

B：被験化合物および618 Ligandを添加したwellの460 nmの値

C：被験化合物および618 Ligandを添加しなかったwellの620 nmの値

D：被験化合物および618 Ligandを添加しなかったwellの460 nmの値

その結果は以下の表22に示す通りであった。

【表２２】

化合物番号	BRET ratio
DMSO	1.51
1h	6.84
1l	8.03
3a	8.51
3b	6.06
3e	5.96
6k	7.07
7o	6.69
7p	6.8
8a	7.27
8j	7.07
12c	7.6
15a	5.88
15f	5.99

以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物は、Nlucが触媒する化学発光がHaloTagに結合した618 Ligandへとエネルギー転移を起こしていることから、近接状態を誘起していることが分かった。本試験ではBRD2にNlucを、DCAF16にHaloTagを付加しているので、本発明の化合物は、BETタンパク質であるBRD2とE3 ligaseであるDCAF16の相互作用を強く促進させていることがわかった。

【０９８２】

[試験例8] BET-DCAF16相互作用検証（公知化合物との比較試験）

公知の比較化合物1と比較するため、試験例7と同様の手法によってBET-DCAF16相互作用増強の検証を行った。ただし、系の最適化を目的にボルテゾミブからNeddylation阻害薬MLN4924(Code No.HY-10484, MedChem Express)に変更し、NanoBRET™ Nano-Glo® Substrateの希釈倍率を200倍とした。各被験化合物1.0 μmol/LのBRET ratio(比)を算出したところ、その結果は以下の表23に示す通りであった。

【表２３】

化合物番号	BRET ratio
DMSO	0.99
1h	10.95
1l	14.93
3a	14.46
3b	9.69
3e	9.58
6k	12.62
7o	13.00
7p	11.57
8a	12.45
8j	11.91
12c	13.16
15a	9.59
15f	12.43
比較化合物１	1.93

以上のように、被験化合物に代表される本発明の化合物は、比較化合物1に比べて、BRD2とE3 ligaseであるDCAF16の相互作用を強く促進させていることがわかった。

なお、比較化合物1とは、特許文献2（国際公開第2015/081284号パンフレット）にexample 14として記載されている化合物であり、特許文献2に記載の方法に従って合成し、本試験に用いた。

【０９８３】

[試験例9] 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1×10^7 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14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群分けを実施した（n=5）。群分けおよび測定には、E-work book 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、下記表24に記載の通り、溶媒投与群、化合物1b投与群(化合物投与群)の2群で行った。化合物1b投与群には、化合物1bを終濃度が2 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（10 mg/kg）、試験開始日に1回尾静脈内投与した。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1b投与群と同様に尾静脈内投与した。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。

【０９８４】

その結果を以下の表24に示した(n=5の平均値を示した)。

【表２４】

	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	210	208	1.00	1.00
Day4	333	101	1.60	0.49
Day7	416	49	2.00	0.24
Day10	589	66	2.85	0.32
Day14	736	87	3.60	0.42
Day17	943	122	4.59	0.59

	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	26	25
Day4	1.00	0.31	26	25
Day7	1.00	0.12	26	25
Day10	1.00	0.11	26	26
Day14	1.00	0.12	26	26
Day17	1.00	0.13	27	27

以上のように、化合物1b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1bの投与による体重減少は認められなかった。即ち、化合物1b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)および化合物(I)-1は、がんの治療薬として有用であることがわかった。

【０９８５】

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(^{1}H 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。

【０９８６】

[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。

【０９８７】

(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。

【０９８８】

(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。

【０９８９】

(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。

【０９９０】

(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

【０９９１】

(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。

【０９９２】

(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).

【０９９３】

[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
【０９９４】
[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, δ): 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
【０９９５】
[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。

【０９９６】

(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。

【０９９７】

(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。

【０９９８】

(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, δ): 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).

【０９９９】

[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。

【１０００】

(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).

【１００１】

[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。

【１００２】

(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。

【１００３】

(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、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。

【１００４】

(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)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, ^{1}H NMR (CD_3OD, δ): 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).

【１００５】

[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.

【１００６】

(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: ^{1}H-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)

【１００７】

(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: ^{1}H-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

【１００８】

[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 $(M + H)^+$

【１００９】

(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 $(M + H)^+$

【１０１０】

(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 $(M + H)^+$

【１０１１】

(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, δ): 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).
【１０１２】
[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(26.0 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90.0 g/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)$^+$
【１０１３】
(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, δ): 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).
【１０１４】
[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).
【１０１５】
(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).
【１０１６】
[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).
【１０１７】
(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.
【１０１８】
(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).

【１０１９】

[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 $(M + H)^+$

【１０２０】

(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, δ): 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).

【１０２１】

[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 μ, 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, δ): 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).

【１０２２】
(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, δ): 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).
【１０２３】
[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), 5μm, 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, δ):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).
【１０２４】
(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, δ): 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).
【１０２５】
[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 $(M + H)^+$
【１０２６】
(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 $(M + H)^+$
【１０２７】
[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 $(M + H)^+$
【１０２８】
(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 $(M + H)^+$
【１０２９】
[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).
【１０３０】

(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、珪藻土ろ過したのち、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).
【１０３１】
[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 $(M + H)^+$
【１０３２】
(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 $(M + H)^+$
【１０３３】
[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 $(M + H)^+$
【１０３４】

(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 $(M + H)^+$
【１０３５】
(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 $(M + H)^+$
【１０３６】
(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 $(M + H)^+$
【１０３７】
(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 ($CDCl_3$, δ): 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).
【１０３８】
[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 $(M + H)^+$
【１０３９】
(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 $(M + H)^+$
【１０４０】
(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 $(M + H)^+$
【１０４１】
(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 $(M + H)^+$
【１０４２】
(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 $(M + H)^+$
【１０４３】
(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 $(M + H)^+$
【１０４４】
[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 $(M + H)^+$
【１０４５】
(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。

【１０４６】

[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, δ): 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).

【１０４７】

[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 $(M + H)^+$

【１０４８】

(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 $(M + H)^+$

【１０４９】

[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 $(M + H)^+$
【１０５０】
(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 $(M + H)^+$
【１０５１】
(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 $(M + H)^+$
【１０５２】
[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.
【１０５３】
(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, δ): 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), 9.89 (brs, 1H).
【１０５４】
[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)+
【１０５５】
(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)+
【１０５６】
(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)+
【１０５７】
(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)安息香酸の粗生成物(0.300 g)を得た。
ESI-MS m/z: 482 (M + H)+
【１０５８】
[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.
【１０５９】
(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, δ) 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).

【１０６０】

[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.

【１０６１】

(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.

【１０６２】

[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.

【１０６３】

(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.
【１０６４】
[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.
【１０６５】
(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.
【１０６６】
[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.
【１０６７】
(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.
【１０６８】
[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.
【１０６９】
(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.
【１０７０】
(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.
【１０７１】
(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.
【１０７２】
(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.
【１０７３】
(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, δ) δ 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).

【１０７４】

[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.

【１０７５】

(工程2)

工程1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.

【１０７６】

[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 ($CDCl_3$, δ) δ 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).

【１０７７】

[参考例35]

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)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-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(0.100 g, 0.46 mmol)、およびメチル 3-ホルミルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート(0.085 g, 0.55 mmol)を用いて、実施例5bの工程3と同様にして、メチル 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)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート(0.110 g, 67%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 357.

【１０７８】

(工程2)

工程1で得られたメチル 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)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート(0.110 g, 0.31 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、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)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(0.09 g, 86%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 343.
【１０７９】
[参考例36]
4-((((2S*,4R*)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-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(0.200 g, 0.91 mmol)、および4-ホルミルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシラート(0.180 g, 0.91 mmol)を用いて、実施例5bの工程3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)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシラート(0.280 g, 77%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 399
【１０８０】
(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)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシラート(0.106 g, 0.53 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)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の粗生成物(0.160 g)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 385.
【１０８１】
[参考例37]
3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノール トリフルオロ酢酸塩
(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(0.500 g, 2.30 mmol)、およびtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート(0.429 g, 2.30 mmol)を用いて、実施例5bの工程3と同様にして、tert-ブチル 4-(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)ピペラジン-1-カルボキシラート(0.500 g, 56%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 388.
【１０８２】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル 4-(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)ピペラジン-1-カルボキシラート(0.480 g, 1.24 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノール トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.500 g)を得た。
ESIMS,(M + H - TFA)+, m/z: 288.
[参考例38]
3-((6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-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 トリフルオロ酢酸塩
(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(0.200 g, 0.92 mmol)、およびtert-ブチル (2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)カルバマート(0.234 g, 1.10 mmol)を用いて、実施例5bの工程3と同様にし

て、tert-ブチル (2-(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)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)カルバマート(0.230 g, 61%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 415.
【１０８３】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル (2-(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)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)カルバマート(0.200 g, 0.47 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、3-((6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-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 トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.200 g)を得た。
ESIMS,$(M + H - TFA)^+$, m/z: 314.
【１０８４】
[参考例39]
1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン 塩酸塩
(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(0.2 g, 1.09 mmol)、およびtert-ブチル ((1r,4r)-4-(アミノメチル)シクロヘキシル)カルバマート(0.498 g, 2.18 mmol)を用いて、参考例5の工程1と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-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)シクロヘキシル)カルバマート(0.110 g, 27%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 376.
【１０８５】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-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)シクロヘキシル)カルバマート(0.110 g, 0.40 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン 塩酸塩の粗生成物(0.080 g, 64%)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 276.
【１０８６】
[参考例40]
(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン
(工程1)
市販の(4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(100 mg, 0.583 mmol) を用いて、参考例8の工程1と同様にして、tert-ブチル (4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(137 mg, 87%)を得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.53 (s, 9H), 3.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.36 (brs, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H).
【１０８７】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル (4-(2-クロロエトキシ)フェニル)カルバマート(47.8 mg, 0.176 mmol)をDMA(1.0 ml)に溶解し、市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(31.5 mg, 0.246 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.138 ml, 0.792 mmol)およびヨウ化カリウム(35.0 mg, 0.211 mmol)を加え、100℃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、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=100/0～98/2)で精製することにより、tert-ブチル (R)-(4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマ

ート(27.9 mg, 44%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 364.
【１０８８】
(工程3)
工程2で得られたtert-ブチル (R)-(4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)カルバマート(27.4 mg, 0.075 mmol)を用いて、実施例1kの工程2と同様にして、(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(27.9 mg)を得た。
ESIMS,(M + H - TFA)$^+$, m/z: 264.
【１０８９】
[参考例41]
メチル (R)-4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンゾエート
市販の(R)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン(41.6 mg, 0.325 mmol)およびメチル 4-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート(60.0 mg, 0.232 mmol)を用いて、参考例40の工程2と同様にして、メチル (R)-4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンゾエート(63.1 mg, 89%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 307.
【１０９０】
[参考例42]
5-(2-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 二塩酸塩
(工程1)
市販の5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-アミン(10.0 g, 48.31 mmol)を硫酸(200 ml)に溶解し、亜硝酸ナトリウム(3.66 g, 53.14 mmol)の水溶液(100 mL)を0℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、析出した固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、5-ブロモ-4-クロロピリジン-2(1H)-オン(7.5 g, 75%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 208.
【１０９１】
(工程2)
工程1で得られた5-ブロモ-4-クロロピリジン-2(1H)-オン(18.0 g, 86.99 mmol)をDMF(200 ml)に溶解し、炭酸セシウム(31.18 g, 95.70 mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。続いて、反応混合物にヨウ化メチル(6.5 mL, 104.40 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、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n-ペンタンで洗浄することにより、5-ブロモ-4-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(11.3 g, 59%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 222.
【１０９２】
(工程3)
工程2で得られた5-ブロモ-4-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(10.0 g, 45.25 mmol)をメタノール(100 ml)に溶解し、25%ナトリウムメトキシド メタノール溶液(39.09 mL, 180.99 mmol)を加え、70℃で5時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、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。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(7.0 g, 71%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 218.
【１０９３】
(工程4)
工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.250 g, 1.15 mmol)および市販の(2-ホルミルフェニル)ボロン酸(0.206 g, 1.38 mmol)を用いて、参考例21の工程1と同様にして、2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-

3-イル)ベンズアルデヒド(0.220 g, 79%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 244.
【１０９４】
(工程5)
工程4で得られた2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド(0.220 g, 0.90 mmol)、およびtert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート(0.181 g, 0.90 mmol)を用いて、実施例6dの工程3と同様にして、tert-ブチル (1-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.240 g, 62%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 428.
【１０９５】
(工程6)
工程5で得られたtert-ブチル (1-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(0.240 g, 0.56 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、5-(2-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 二塩酸塩(0.180 g, 80%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 328.
【１０９６】
[参考例43]
N-(4-((3-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド
(工程1)
市販の2-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒド(4.0 g, 17.47 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、4-ニトロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒドの粗生成物(3.2 g)を得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.27 (s, 12H), 8.20-8.23 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H).
【１０９７】
(工程2)
工程1で得られた4-ニトロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒドの粗生成物(3.57 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.0 g, 4.61 mmol)を1,4-ジオキサンおよび水の混合溶媒(75 mL, 2:1)に溶解し、リン酸三カリウム(2.93 g, 13.82 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.422 g, 0.46 mmol)および1,3,5,7-テトラメチル-6-フェニル-2,4,8-トリオキサ-6-ホスファアダマンタン(0.148 g, 0.50 mmol)を加え、90℃で2時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、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(クロロホルム/メタノール=95/5)で精製することにより、2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアルデヒド(0.7 g, 2工程トータル収率53%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 289.
【１０９８】
(工程3)
工程2で得られた2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアルデヒド(0.7 g, 2.43 mmol)、およびtert-ブチル ピペリジン-3-イルカルバマート(0.486 g, 2.43 mmol)を用いて、実施例6dの工程3と同様にして、tert-ブチル (1-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.400 g, 35%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 474.
【１０９９】
(工程4)

工程3で得られたtert-ブチル (1-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.400 g, 0.84 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、tert-ブチル (1-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.340 g, 90%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 444.

【１１００】

(工程5)

工程4で得られたtert-ブチル (1-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.340 g, 0.77 mmol)、およびエタンスルホニルクロリド(0.146 mL, 1.54 mmol)を用いて、実施例4cの工程1と同様にして、tert-ブチル (1-(4-(N-(エチルスルホニル)エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.250 g, 52%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 628.

【１１０１】

(工程6)

工程5で得られたtert-ブチル (1-(4-(N-(エチルスルホニル)エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.250 g, 0.40 mmol)を用いて、参考例46の工程6と同様にして、tert-ブチル (1-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.200 g, 94%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 535.

【１１０２】

(工程7)

工程5で得られたtert-ブチル (1-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)カルバマート(0.200 g, 0.37 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-((3-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド 塩酸塩の粗生成物(0.180 g)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 435.

【１１０３】

[参考例44]

5-(2-(3-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

(工程1)

市販の2-ブロモフェノール(1.0 g, 5.81 mmol)および市販の(3-((tert-ブチオキシカルボニル)アミノ)フェニル)ボロン酸(1.79 g, 7.56 mmol)を用いて、参考例45の工程1と同様にして、tert-ブチル (3-(2-ブロモフェノキシ)フェニル)カルバマート(0.800 g, 38%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 364.

【１１０４】

(工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (3-(2-ブロモフェノキシ)フェニル)カルバマート(10.0 g, 27.55 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、tert-ブチル (3-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(2.8 g)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 413.

【１１０５】

(工程3)

工程2で得られたtert-ブチル (3-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2

-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(4.73 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.0 g, 4.61 mmol)を用いて、参考例21の工程1と同様にして、tert-ブチル (3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(0.800 g, 2工程トータル収率41%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 423.
【１１０６】
(工程4)
工程3で得られたtert-ブチル (3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(0.80 g, 1.89 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、5-(2-(3-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.540 g)を得た。
ESIMS,(M + H - HCl)$^+$, m/z: 323.
【１１０７】
[参考例45]
3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸
(工程1)
市販の2-ブロモフェノール(10.0 g, 57.80 mmol)をジクロロメタン(150 mL)に溶解し、市販の(3-(エトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(16.82 g, 86.70 mmol)、酢酸銅(II)(15.69 g, 86.70 mmol)およびピリジン(23.3 mL, 289.01 mmol)を加え、酸素雰囲気下、室温で48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=100/0～98/2)で精製することにより、エチル 3-(2-ブロモフェノキシ)ベンゾエート(3.5 g, 21%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 321.
【１１０８】
(工程2)
工程1で得られたエチル 3-(2-ブロモフェノキシ)ベンゾエート(7.2 g, 22.5 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、エチル 3-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ベンゾエート(7.0 g, 85%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 369.
【１１０９】
(工程3)
工程2で得られたエチル 3-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ベンゾエート(6.78 g, 18.43 mmol)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(2.0 g, 9.21 mmol)を用いて、参考例21の工程1と同様にして、エチル 3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(2.0 g, 57%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 380.
【１１１０】
(工程4)
工程3で得られたエチル 3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(1.0 g, 2.63 mmol)を用いて、実施例2fの工程2と同様にして、3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸(0.71 g, 77%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 352.
【１１１１】
[参考例46]
N-(4-(3-アミノフェノキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド
(工程1)

市販の2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(5.0 g, 22.73 mmol)および市販のtert-ブチル (3-ヒドロキシフェニル)カルバマート(5.22 g, 25.00 mmol)を用いて、参考例48の工程2と同様にして、tert-ブチル (3-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)フェニル)カルバマート(8.0 g, 86%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 409.
【１１１２】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル (3-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)フェニル)カルバマート(5.0 g, 22.73 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、tert-ブチル (3-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)フェニル)カルバマート(7.0 g, 95%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 381.
【１１１３】
(工程3)
工程2で得られたtert-ブチル (3-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)フェニル)カルバマート(5.0 g, 13.18 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、tert-ブチル (3-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(8.5 g)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 428.
【１１１４】
(工程4)
工程3で得られた(3-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(7.82 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(2.0 g, 9.17 mmol)を用いて、参考例43の工程2と同様にして、tert-ブチル (3-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(1.0 g, 2工程トータル収率25%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 438.
【１１１５】
(工程5)
工程4で得られたtert-ブチル (3-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(1.0 g, 2.28 mmol)、およびエタンスルホニルクロリド(0.26 mL, 2.74 mmol)を用いて、実施例4cの工程1と同様にして、tert-ブチル (3-(4-(N-(エチルスルホニル)エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(1.1 g)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 622.
【１１１６】
(工程 6)
工程5で得られたtert-ブチル (3-(4-(N-(エチルスルホニル)エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマートの粗生成物(1.6 g)をTHFおよび水の混合溶媒(30 mL, 2:1)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(0.433 g, 10.30 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷水で希釈し、水層を酢酸エチルで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。得られた残渣を逆相HPLC(アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液=50/50)で精製することにより、tert-ブチル (3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(0.750 g, 2工程トータル収率55%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 530.
【１１１７】
(工程 7)

工程6で得られたtert-ブチル (3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)カルバマート(1.25 g, 2.36 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、N-(4-(3-アミノフェノキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド 塩酸塩(1.06 g, 65%)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 430.
【１１１８】
[参考例47]
3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸
(工程1)
市販の2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(10.0 g, 45.45 mmol)および市販のエチル 3-ヒドロキシベンゾエート(8.29 g, 49.99 mmol)を用いて、参考例48の工程2と同様にして、エチル 3-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(13.0 g, 78%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 366.
【１１１９】
(工程2)
工程1で得られたエチル 3-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(13.0 g, 35.61 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、エチル 3-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)ベンゾエート(10 g, 83%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 336.
【１１２０】
(工程3)
工程2で得られたエチル 3-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)ベンゾエート(10 g, 29.85 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、エチル 3-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ベンゾエートの粗生成物(14.0 g)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 384.
【１１２１】
(工程4)
工程3で得られたエチル 3-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ベンゾエートの粗生成物(17.7 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(4.0 g, 18.5 mmol)を用いて、参考例43の工程2と同様にして、エチル 3-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(5.5 g, 2工程トータル収率76%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 396.
【１１２２】
(工程5)
工程4で得られたエチル 3-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(4.0 g, 10.15 mmol)、およびエタンスルホニルクロリド(0.9 mL, 10.15 mmol)を用いて、実施例4cの工程1と同様にして、エチル 3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(2.8 g, 57%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 487.
【１１２３】
(工程6)
工程5で得られたエチル 3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンゾエート(2.0 g, 4.11 mmol)を用いて、参考例46の工程6と同様にして、3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチ

ル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸(1.8 g, 96%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 459.
【１１２４】
[参考例48]
N-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド
(工程1)
市販の2-ブロモ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.0 g, 4.54 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、市販のtert-ブチル ((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマート(0.978 g, 4.54 mmol)および炭酸セシウム(4.44 g, 13.64 mmol)を加え、120℃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=80/20)で精製することにより、tert-ブチル ((1r,4r)-4-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(1.2 g, 64%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 415.
【１１２５】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-(2-ブロモ-4-ニトロフェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(1.0 g, 2.41 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.870 g, 94%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 385, 387.
【１１２６】
(工程3)
工程2で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-ブロモフェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.850 g, 2.21 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマートの粗生成物(1.3 g)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 434.
【１１２７】
(工程4)
工程3で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマートの粗生成物(0.792 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.2 g, 0.92 mmol)を用いて、参考例21の工程1と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.3 g, 2工程トータル収率74%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 445.
【１１２８】
(工程5)
工程4で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.100 g, 0.22 mmol)、およびエタンスルホニルクロリド(0.021 mL, 0.22 mmol)を用いて、実施例4cの工程1と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.090 g, 75%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 537
【１１２９】
(工程6)
工程5で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-

メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)カルバマート(0.090 g, 0.17 mmol)を用いて、参考例46の工程3と同様にして、N-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド 塩酸塩の粗生成物(0.080 g)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 436.
【１１３０】
[参考例49]
5-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
(工程1)
市販の2-ブロモフェノール(1.0 g, 5.78 mmol)および市販の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.897 g, 6.36 mmol)を用いて、参考例48の工程2と同様にして、1-ブロモ-2-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン(1.3 g, 76%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 294.
【１１３１】
(工程2)
工程1で得られた1-ブロモ-2-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン(1.3 g, 4.42 mmol)を用いて、参考例7の工程2と同様にして、4-(2-ブロモフェノキシ)アニリン(0.950 g, 81%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 264.
【１１３２】
(工程3)
工程2で得られた4-(2-ブロモフェノキシ)アニリン(0.950 g, 3.59 mmol)を用いて、実施例5nの工程1と同様にして、4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)アニリンの粗生成物(1.5 g)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 312.
【１１３３】
(工程4)
工程3で得られた4-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)アニリンの粗生成物(0.716 g)および参考例42の工程3で得られた5-ブロモ-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.250 g, 1.15 mmol)を用いて、参考例21の工程1と同様にして、5-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.3 g, 2工程トータル収率81%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 323.
【１１３４】
[参考例50]
1-(4-アミノベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン塩酸塩
(工程1)
市販の5-ブロモ-2-メトキシピリジン(5.0 g, 26.59 mmol)および市販の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(5.93 g, 26.59 mmol)を用いて、参考例2の1工程1と同様にして、4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(3.6 g, 66%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 205.
【１１３５】
(工程2)
工程1で得られた4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(3.6 g, 17.65 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、47%臭化水素酸水溶液(36 mL)を加え、90℃で8時間撹拌した。反応混合物を水で希釈して、水層を5%メタノール/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。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2

(1H)-オン(2.7 g, 80%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 191.
【１１３６】
(工程3)
工程2で得られた5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.3 g, 1.58 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、市販のtert-ブチル (4-(ブロモメチル)フェニル)カルバマート(0.452 g, 1.58 mmol)および炭酸カリウム(0.654 g, 4.73 mmol)を加え、70℃で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈して、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=50/50)で精製することにより、tert-ブチル (4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.210 g, 34%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 397.
【１１３７】
(工程4)
工程3で得られたtert-ブチル (4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)フェニル)カルバマート(0.210 g, 0.53 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-(4-アミノベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.180 g)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 296.
【１１３８】
[参考例51]
1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩
(工程1)
参考例50の工程2で得られた5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.20 g, 1.05 mmol)、およびtert-ブチル ((1r,4r)-4-(ブロモメチル)シクロヘキシル)カルバマート(0.307 g, 1.05 mmol)を用いて、参考例50の工程3と同様にして、tert-ブチル ((1r,4r)-4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)シクロヘキシル)カルバマート(0.180 g, 43%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 403.
【１１３９】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル ((1r,4r)-4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)シクロヘキシル)カルバマート(0.180 g, 0.45 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.160 g)を得た。
ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 303.
【１１４０】
[参考例52]
3-(((3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)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(0.2 g, 0.92 mmol)および市販の tert-ブチル (3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート(0.182 g, 0.92 mmol)を用いて、実施例5bの工程3と同様にして、tert-ブチル (3-((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)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート(0.160 g, 43%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 400.

【１１４１】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル (3-((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)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート(0.160 g, 0.40 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、3-(((3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェノール塩酸塩の粗生成物(0.150 g)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 301.
【１１４２】
[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.
【１１４３】
(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.
【１１４４】
(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. ^{1}H 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
【１１４５】

[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.
【１１４６】
(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.
【１１４７】
(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, δ): 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).
【１１４８】
[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.
【１１４９】
(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.
【１１５０】
(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 mg, 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).
【１１５１】
[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).
【１１５２】
[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).

【１１５３】

[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).

【１１５４】

[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.

【１１５５】

(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.

【１１５６】

(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).

【１１５７】
[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.
【１１５８】
(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.
【１１５９】
(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).
【１１６０】
[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.
【１１６１】
(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.
【１１６２】
(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.
【１１６３】
(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.
【１１６４】
(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, δ): 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).
【１１６５】
[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.

【１１６６】
(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.
【１１６７】
(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).
【１１６８】
[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.
【１１６９】
(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.
【１１７０】
(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).

【１１７１】

[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.

【１１７２】

(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, δ): 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).

【１１７３】

[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.

【１１７４】

(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.

【１１７５】

(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, δ): 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).
【１１７６】
[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.
【１１７７】
(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.
【１１７８】
(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. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 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, 1

H), 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).

【１１７９】

[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.

【１１８０】

(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.

【１１８１】

(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, δ): 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).

【１１８２】

[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.
【１１８３】
(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.
【１１８４】
(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 ($CDCl_3$, δ): 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).
【１１８５】
[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.
【１１８６】
(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.
【１１８７】
(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.
【１１８８】
(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, δ): 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).
【１１８９】
[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.
【１１９０】
(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.
【１１９１】
(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, δ): 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)

【１１９２】

[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.

【１１９３】

(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.

【１１９４】

(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. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 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)

【１１９５】

[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(ter

t-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.

【１１９６】

(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.

【１１９７】

(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, δ): 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).

【１１９８】

[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.

【１１９９】

(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.

【１２００】

(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, δ): 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).

【１２０１】

[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.

【１２０２】

(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.

【１２０３】

(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, δ): 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).

【１２０４】

[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.

【１２０５】

(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.

【１２０６】

(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, δ): 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).

【１２０７】

[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.

【１２０８】

(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.

【１２０９】

(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, 0.1

24 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).

【１２１０】

[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.

【１２１１】

(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.

【１２１２】

(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, δ): 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).

【１２１３】

[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.
【１２１４】
(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.
【１２１５】
(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).
【１２１６】
[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.
【１２１７】
(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.
【１２１８】
(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 ($CDCl_3$, δ): 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).
【１２１９】
[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.
【１２２０】
(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.
【１２２１】
(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.
【１２２２】
(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).
【１２２３】
[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.
【１２２４】
(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.
【１２２５】
(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.

【１２２６】

(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.

【１２２７】

(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 ($CDCl_3$, δ): 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).

【１２２８】

[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 mol/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.

【１２２９】

(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.

【１２３０】

(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.

【１２３１】

(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. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ): 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).

【１２３２】

[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.

【１２３３】

(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.

【１２３４】

(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.

【１２３５】

(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. ^1H NMR (DMSO-d_6, δ): 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).

【１２３６】

[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.

【１２３７】

(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.
【１２３８】
(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, δ): 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).
【１２３９】
[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.
【１２４０】
(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.
【１２４１】
(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, δ): 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).
【１２４２】
[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.
【１２４３】
(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.
【１２４４】
(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, δ): 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).
【１２４５】
[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.
【１２４６】

(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.
【１２４７】
(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.
【１２４８】
(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, δ): 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).
【１２４９】
[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.
【１２５０】

(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.
【１２５１】
(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, δ): 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).
【１２５２】
[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.
【１２５３】
(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.
【１２５４】
(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).

【１２５５】

[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.

【１２５６】

(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.

【１２５７】

(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、珪藻土ろ過した。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.

【１２５８】

(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 ($CDCl_3$) δ: 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).

【１２５９】
[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.
【１２６０】
(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 mL)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.
【１２６１】
(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, δ) 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).
【１２６２】
[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.

【１２６３】

(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.

【１２６４】

(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.

【１２６５】

(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.

【１２６６】

(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, δ) 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).

【１２６７】

[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.

【１２６８】

(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.

【１２６９】

(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.

【１２７０】

(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, δ): 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).

【１２７１】
[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.
【１２７２】
(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.
【１２７３】
(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, δ): 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).
【１２７４】
[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).

【１２７５】

[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).
【１２７６】
[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.
【１２７７】
(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.
【１２７８】
(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 ($DMSO-d_6$, δ): 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).
【１２７９】
[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.
【１２８０】
(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.
【１２８１】
(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.
【１２８２】
(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, δ): 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).
【１２８３】
[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-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.
【１２８４】

(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.

【１２８５】
(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.

【１２８６】
(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).

【１２８７】
[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、珪藻土ろ過した。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.

【１２８８】

(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.

【１２８９】

(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.

【１２９０】

(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.

【１２９１】

(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).

【１２９２】

[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.
【１２９３】
(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).
【１２９４】
[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).
【１２９５】
[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 $(M + H)^+$
【１２９６】
(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 $(M + H)^+$
【１２９７】
(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 $(M + H)^+$
【１２９８】
(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, δ): 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).

【１２９９】

[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 $(M + H)^+$

【１３００】

(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, δ): 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).

【１３０１】

[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 $(M + H)^+$

【１３０２】

(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 $(M + H)^+$

【１３０３】

(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, δ): 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).
【１３０４】
[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 $(M + H)^+$
【１３０５】
(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, δ): 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).
【１３０６】
[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.
【１３０７】
(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.
【１３０８】
(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$_6$, δ): 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), 5.84 (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).
【１３０９】
[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)$^+$

【１３１０】
(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 $(M + H)^+$
【１３１１】
(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, δ): 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).
【１３１２】
[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)、およびメチル 3-(クロロスルフォニル)プロパノエート(0.046 mg, 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 $(M + H)^+$
【１３１３】
(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, δ): 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).

【１３１４】
[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.
【１３１５】
(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 ($CDCl_3$) δ: 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).
【１３１６】
[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 $(M + H)^+$
【１３１７】
(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 $(M + H)^+$
【１３１８】
(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 $(M + H)^+$

【１３１９】

(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 ($CDCl_3$, δ): 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).

【１３２０】

[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.

【１３２１】

(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 ($DMSO-d_6$, δ): 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).

【１３２２】

[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 $(M + H)^+$

【１３２３】

(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 $(M + H)^+$

【１３２４】

(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, δ): 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).

【１３２５】

[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。

【１３２６】

(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。

【１３２７】

(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, δ): 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).

【１３２８】

[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.

【１３２９】

(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.

【１３３０】

(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.

【１３３１】

(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 ($CDCl_3$) δ: 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 Hz, 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).

【１３３２】

[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.

【１３３３】

(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.

【１３３４】
(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: 1H NMR (DMSO-d6, 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).
【１３３５】
[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
【１３３６】
(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: 1H NMR (DMSO-d6, 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).
【１３３７】
[実施例6k]
N1,N5-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.
【１３３８】
(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.
【１３３９】
(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, δ): 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).
【１３４０】
[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 mmol)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
【１３４１】
(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
【１３４２】
(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, δ) 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).

【１３４３】

[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.

【１３４４】

(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.

【１３４５】

(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), 8.19 (s, 1H).

【１３４６】

[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.
【１３４７】
(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).
【１３４８】
[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.
【１３４９】
(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.
【１３５０】

(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, δ) 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).
【１３５１】
[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).
【１３５２】
[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.
【１３５３】
(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.

【１３５４】

(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.

【１３５５】

(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).

【１３５６】

[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.
【１３５７】
(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
【１３５８】
(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, δ): 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).
【１３５９】
[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).
【１３６０】
[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).

【１３６１】

[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。

【１３６２】

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; ^{1}H 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).

【１３６３】

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; ^{1}H 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).

【１３６４】

(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
【１３６５】
(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
【１３６６】
(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).
【１３６７】
[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.
【１３６８】
(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 m

mol)、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 ($CDCl_3$, δ) 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).

【１３６９】

[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.

【１３７０】

(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.

【１３７１】

(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.

【１３７２】

(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, δ): 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).

【１３７３】

[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.

【１３７４】

(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.

【１３７５】

(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.

【１３７６】

(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).

【１３７７】

[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.

【１３７８】

(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.

【１３７９】

(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.

【１３８０】

(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.

【１３８１】

(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 ($CDCl_3$, δ) 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).

【１３８２】
[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.

【１３８３】
(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.

【１３８４】
(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, δ) 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).
【１３８５】
[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).
【１３８６】
[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).
【１３８７】
[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).

【１３８８】

[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, δ):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).

【１３８９】

[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).

【１３９０】

[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), 3.91-4.15 (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).

【１３９１】

[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.

【１３９２】

(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.

【１３９３】

(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).

【１３９４】

[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).

【１３９５】

[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

【１３９６】

(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.

【１３９７】

(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.
【１３９８】
(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).
【１３９９】
[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.
【１４００】
(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 ($CDCl_3$) δ: 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).

【１４０１】
[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
【１４０２】
(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).
【１４０３】
[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).

【１４０４】

[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。

【１４０５】

(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。

【１４０６】

(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).

【１４０７】

[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 $(M + H)^+$

【１４０８】

(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 $(M + H)^+$

【１４０９】

(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).

【１４１０】

[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 mmol) 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。

【１４１１】

(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.
【１４１２】
(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.
【１４１３】
(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 ($CDCl_3$) δ: 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).
【１４１４】
[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 $(M + H)^+$
【１４１５】
(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 $(M + H)^+$

【１４１６】

(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 ($CDCl_3$, δ): 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).

【１４１７】

[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

【１４１８】

(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, δ): 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).

【１４１９】

[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, δ): 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).

【１４２０】

[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.

【１４２１】

(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.

【１４２２】

(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, δ): 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, 2H), 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).

【１４２３】

[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).

【１４２４】

[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).

【１４２５】

[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.

【１４２６】

(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.

【１４２７】

(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).

【１４２８】

[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.
【１４２９】
(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.
【１４３０】
(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).
【１４３１】
[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).
【１４３２】
[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).
【１４３３】
[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.
【１４３４】
(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.
【１４３５】
(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, δ):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).
【１４３６】
[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.
【１４３７】
(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.
【１４３８】
(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, δ): 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).
【１４３９】
[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.
【１４４０】
(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.
【１４４１】

(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, δ): 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).
【１４４２】
[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.
【１４４３】
(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, δ): 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).
【１４４４】
[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, δ): 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).

【１４４５】

[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.

【１４４６】

(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.

【１４４７】

(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と同様にして、化合物9d (0.030 g, 28%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 723; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ) 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).

【１４４８】

[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.

【１４４９】

(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.

【１４５０】

(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, δ): 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).

【１４５１】

[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, δ): 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).

【１４５２】

[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。
【１４５３】
(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.
【１４５４】
(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, δ): 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).
【１４５５】
[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.

【１４５６】

(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.

【１４５７】

(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, δ) 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).

【１４５８】

[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-プロピオニル-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(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。

【１４５９】

(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, δ): 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).

【１４６０】

[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.

【１４６１】

(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, δ): 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).

【１４６２】

[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.

【１４６３】

(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.

【１４６４】

(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. ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 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).

【１４６５】

[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.

【１４６６】

(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.

【１４６７】

(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).

【１４６８】

[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.

【１４６９】

(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, δ): 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).

【１４７０】

[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.

【１４７１】

(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.

【１４７２】

(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.
【１４７３】
(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).
【１４７４】
[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).
【１４７５】
[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)-N^5-(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.

【１４７６】
(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.
【１４７７】
(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 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (brs, 1H).
【１４７８】
[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.
【１４７９】
(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.
【１４８０】
(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; 1H-NMR (DMSO-d_6, δ): 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).

【１４８１】

[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.

【１４８２】

(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.

【１４８３】

(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).

【１４８４】

[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).

【１４８５】
[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 $(M + H)^+$
【１４８６】
(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).
【１４８７】
[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).
【１４８８】
[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).
【１４８９】
[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).
【１４９０】
[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.
【１４９１】
(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, δ): 0.98-1.06 (m, 12H), 1.1

1-1.20 (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).

【１４９２】

[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)-N^5-(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.

【１４９３】

(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, δ): 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).

【１４９４】

[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.

【１４９５】

(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, δ): 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).

【１４９６】

[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, δ): 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).

【１４９７】

[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).

【１４９８】

[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.
【１４９９】
(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.
【１５００】
(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.
【１５０１】
(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).
【１５０２】
[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.
【１５０３】
(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.
【１５０４】
(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.
【１５０５】
(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.
【１５０６】

(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. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 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).
【１５０７】
[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.
【１５０８】
(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.
【１５０９】
(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.
【１５１０】
(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.

【１５１１】

(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, δ): 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).

【１５１２】

[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.

【１５１３】

(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.

【１５１４】

(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, δ): 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).

【１５１５】

[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.

【１５１６】

(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.

【１５１７】

(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.

【１５１８】

(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.

【１５１９】

(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, δ): 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).

【１５２０】
[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.

【１５２１】
(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.

【１５２２】
(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.

【１５２３】
(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.

【１５２４】
(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; 1H NMR (CDCl3, 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).
【１５２５】
[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; 1H NMR (CDCl3, δ) 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).
【１５２６】
[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, δ): 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).

【１５２７】

[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.

【１５２８】

(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.

【１５２９】

(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. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 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).

【１５３０】

[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 $(M + H)^+$: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 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).

【１５３１】

[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, δ): 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).

【１５３２】

[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, δ): 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).

【１５３３】

[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, δ): 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).

【１５３４】

[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 $(M + H)^+$
【１５３５】
(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, δ): 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).
【１５３６】
[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, δ): 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).
【１５３７】
[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.
【１５３８】
(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.
【１５３９】
(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; 1H NMR (DMSO-d6, δ) 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).
【１５４０】
[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.
【１５４１】
(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.

【１５４２】

(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, δ) 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)

【１５４３】

[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, δ): 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).

【１５４４】

[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, δ): 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), 4.6

6-4.81 (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).

【１５４５】

[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.

【１５４６】

(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.

【１５４７】

(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).

【１５４８】

[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.
【１５４９】
(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, δ): 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).
【１５５０】
[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
【１５５１】
(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
【１５５２】
(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, δ): 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).
【１５５３】
[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.

【１５５４】

(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

【１５５５】

(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).

【１５５６】

[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), 2.22-2.27 (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)

【１５５７】

[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.

【１５５８】

(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

【１５５９】

(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, δ): 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).

【１５６０】
[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.
【１５６１】
(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.
【１５６２】
(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, δ): 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).
【１５６３】
[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.
【１５６４】
(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
【１５６５】
(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, δ): 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).
【１５６６】
[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).
【１５６７】
[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.

【１５６８】

(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).

【１５６９】

[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.

【１５７０】

(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, δ) 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).

【１５７１】

[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.

【１５７２】

(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, δ): 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).

【１５７３】

[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.

【１５７４】

(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, δ): 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).

【１５７５】

[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.

【１５７６】

(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.

【１５７７】

(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, δ): 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).

【１５７８】

[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.

【１５７９】

(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, δ) 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).
【１５８０】
[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, δ): 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).
【１５８１】
[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.
【１５８２】
(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.
【１５８３】
(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, δ): 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).
【１５８４】
[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, δ): 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).
【１５８５】
[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.
【１５８６】
(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.
【１５８７】
(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.
【１５８８】
(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.
【１５８９】
(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, δ): 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).
【１５９０】
[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, δ): 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).

【１５９１】

[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.

【１５９２】

(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, δ): 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).

【１５９３】

[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, δ): 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).

【１５９４】

[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).

【１５９５】

[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.

【１５９６】

(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).

【１５９７】

[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).

【１５９８】

[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.

【１５９９】

(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.

【１６００】

(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, δ) 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).

【１６０１】

[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 ($DMSO\text{-}d_6$, δ) 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).
【１６０２】
[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.
【１６０３】
(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.
【１６０４】
(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).

【１６０５】

[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.

【１６０６】

(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 ($CDCl_3$, δ) 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).

【１６０７】

[実施例16a]

1-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)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16a)

参考例41で得られたメチル (R)-4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンゾエート(27.0 mg, 0.088 mmol)を、THFおよびDMFの混合溶媒(1.5 mL, 2:1)に溶解し、カリウムトリメチルシラノラート(22.6 mg, 0.176 mmol)を加え、60 ℃で3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(1.5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.077 mL, 0.440 mmol)、COMU(56.5 mg, 0.132 mmol)および実施例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の粗生成物(37.7 mg)を加え、60℃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=70/30～60/40)で精製することにより、化合物16a (11.3 mg, 2工程トータル収率19%)を得た。

ESIMS,(M + H)+, m/z: 667. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ):0.76-0.94 (m, 1H), 1.08-1.17 (m, 6H), 1.19-1.34 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.29-2.43 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 5H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.22-3.51 (m, 4H), 3.76-3.91 (m, 1H), 4.07-4.20 (

m, 3H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.62-4.76 (m, 1H), 4.84-5.01 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

【１６０８】

[実施例16b]

4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)-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16b)

参考例41で得られたメチル (R)-4-(2-(2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンゾエート(20.1 mg, 0.066 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(25.8 mg, 0.066 mmol)を用いて、実施例16aと同様にして、化合物16b(20.0 mg, 46%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 666. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ): 1.09-1.19 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.53-2.72 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.23-3.42 (m, 3H), 4.07-4.18 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.92-5.03 (m, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14-7.33 (m, 5H), 7.78-7.93 (m, 4H).

【１６０９】

[実施例16c]

4-(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)ピペラジン-1-カルボキサミド (化合物16c)

参考例37の工程2で得られた3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)フェノール トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.1 g)をDMF(10 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.18 mL, 1.31 mmol)および4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.079 g, 0.39 mmol)を加え、70℃で16時間撹拌した。反応混合物に、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(0.133 g, 0.26 mmol)およびDMAP(0.08 g, 0.66 mmol)を加え、70℃で5時間撹拌した。得られた反応混合物を水で希釈し、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=100/0～72/28)で精製することにより、化合物16c(0.021 g, 2工程トータル収率11%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 707. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 1.01 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 7H), 2.55-2.67 (m, 2H), 3.32 (brs, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.49 Hz, 2H), 4.64-4.80 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 9.58 (s, 1H).

【１６１０】

[実施例16d]

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-((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-4-カルボキサミド (化合物16d)

(工程1)

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12fの工程3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)-N-(プ

ロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(0.140 g, 74%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 369
【１６１１】
(工程2)
工程1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)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(0.130 g, 0.35 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(0.178 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物16d(0.033 g, 2工程トータル収率13%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 704. ^{1}H NMR ($DMSO-d_6$, δ): 0.98-1.09 (m, 6H), 1.14-1.27 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.24 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 4.18-4.41 (m, 5H), 4.70-4.79 (m, 1H), 6.52 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 9.94 (brs, 1H).
【１６１２】
[実施例16e]
N^1-(4-(2-((R)-2,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16e)
参考例40の工程3で得られた(R)-4-(2-(4-アミノフェノキシ)エチル)-1,3-ジメチルピペラジン-2-オン トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(20 mg)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(31.8 mg, 0.075 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物16e(21.9 mg, 2工程トータル収率44%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 669. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ): 0.77-0.95 (m, 6H), 1.02-1.47 (m, 5H), 1.51-1.69 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.45-2.69 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 3.42-3.83 (m, 5H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.25-4.42 (m, 2H), 4.65-4.98 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.09-7.33 (m, 4H), 7.45 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).
【１６１３】
[実施例16f]
N^1-(1-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-3-イル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16f)
参考例43の工程7で得られたN-(4-((3-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド 塩酸塩の粗生成物(0.111 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(0.100 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物16f(0.030 g, 2工程トータル収率15%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 840. ^{1}H NMR ($DMSO-d_6$, δ): 0.98-1.02 (m, 6H), 1.04-1.11 (m, 1H), 1.15-1.21 (m, 3H), 1.28-1.41 (m, 1H), 1.56-1.78 (m, 5H), 2.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18-2.28 (m, 3H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 3.06-3.13 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.60 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 5.83-5.87 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 9.48 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).
【１６１４】

[実施例16g]
N^1-(2-(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)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16g)
参考例38の工程2で得られた2-(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)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミニウム トリフルオロ酢酸塩の粗生成物(0.2 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(0.197 g, 0.47 mmol)を用いて、実施例1aの工程1と同様にして、化合物16g(0.060 g, 2工程トータル収率17%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 719. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.09-1.19 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.31-2.36 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.56-2.59 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56-6.77 (m, 5H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.48 (brs, 2H).
【１６１５】
[実施例16h]
N^1-(1-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16h)
参考例42の工程6で得られた5-(2-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 二塩酸塩(0.094 g, 0.23 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(0.100 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物16h(0.040 g, 23%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 733. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.96-1.06 (m, 6H), 1.13-1.15 (m, 1H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.89 (t, J = 10.53 Hz, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.48 Hz, 3H), 2.51-2.66 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 5.82-5.89 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 6H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).
【１６１６】
[実施例16i]
N^1-(3-((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)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16i)
参考例52の工程2で得られた3-(((3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)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 塩酸塩の粗生成物(0.079 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(0.100 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16i(0.050 g, 2工程トータル収率30%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 705. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.97-1.06 (m, 6H), 1.09-1.19 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 2.03 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.41 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.41 Hz, 2H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.65-4.77 (m, 1H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.85 Hz, 3H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 8.23 (s, 1H), 9.48 (s, 2H).

【１６１７】
[実施例16j]
N^1-(3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16j)
参考例46の工程7で得られたN-(4-(3-アミノフェノキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド 塩酸塩(0.085 g, 0.18 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(0.07 g, 0.16 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物16j(0.030 g, 22%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 835. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.85 (quin, J = 7.32 Hz, 2H), 2.24-2.29 (m, 3H), 2.32 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.11 (ddd, J = 12.05, 7.63, 4.12 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 12.21, 6.10 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.85 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.51-6.60 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.77 (brs, 1H), 9.92 (s, 1H).
【１６１８】
[実施例16k]
N^1-(4-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16k)
参考例49の工程4で得られた5-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.076 g, 0.23 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(0.100 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物16k(0.040 g, 23%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 728. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.97-1.07 (m, 6H), 1.11-1.18 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.21-2.37 (m, 5H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.86 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.94 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 6H), 7.52-7.60 (m, 3H), 9.53 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).
【１６１９】
[実施例16l]
N^1-((1r,4r)-4-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)シクロヘキシル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16l)
参考例48の工程6で得られたN-(4-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-3-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エタンスルホンアミド塩酸塩の粗生成物(0.040 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(0.033 g, 0.08 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物16l(0.016 g, 2工程トータル収率24%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 841. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.04 (m, 6H), 1.13-1.30 (m, 8H), 1.74-1.77 (m, 4H), 1.93-1.94 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.24 (m, 3H), 2.56-2.59 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 1H), 5.82-5.89 (m,

2H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.48 (brs, 2H).

【１６２０】

[実施例16m]

N^1-(3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)フェニル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16m)

参考例44の工程4で得られた5-(2-(3-アミノフェノキシ)フェニル)-4-メトキシ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.07 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(0.083 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16m(0.035 g, 2工程トータル収率25%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 728. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.97-1.06 (m, 6H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 5H), 2.53-2.62 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.09-4.12 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.80 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 12H), 7.55 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

【１６２１】

[実施例16n]

3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)-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16n)

(工程1)

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(325 mg)、および市販のtert-ブチル プロプ-2-イン-1-イルカルバマート(166 mg, 1.07 mmol)を用いて、実施例3aの工程3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)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)カルバマート(252 mg, 2工程トータル収率53%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 491.

【１６２２】

(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)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)カルバマート(476 mg, 0.970 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、1-((2S,4R)-4-((4-(4-(アミノメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-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(253 mg)を得た。

ESIMS,$(M + H - HCl)^+$, m/z: 427.

【１６２３】

(工程3)

工程2で得られた1-((2S,4R)-4-((4-(4-(アミノメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-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(33 mg, 0.076 mmol)および参考例47の工程6で得られた3-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸(35 mg, 0.076 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物16n(22 mg, 2工程トータル収率21%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 831. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ): 1.04-1.19 (m, 6H), 1.25-1.33 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.52-2.76 (m, 2H), 3.14 (

q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.14-4.25 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 2H), 4.84-5.05 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 8H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H).

【１６２４】

[実施例16o]

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-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-カルボニル)フェニル)グルタルアミド (化合物16o)

(工程1)

市販の4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸(88.0 mg, 0.370 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に溶解し、二塩化オギザリル(0.054 mL, 0.617 mmol)およびDMF(50 μL, mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、tert-ブチル (4-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-カルボニル)フェニル)カルバマートの粗生成物(184 mg)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 382.

【１６２５】

(工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (4-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-カルボニル)フェニル)カルバマートの粗生成物(80.0 mg)をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.5 mL)を加えて、室温で4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(1.5 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.154 mL, 0.880 mmol)、COMU(113 mg, 0.264 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(74.5 mg, 0.176 mmol)を加え、室温で18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SFC(CHIRALPAK IB, CO_2/メタノール=40/40, 30 mL/min, rt = 6.79 min)で精製することにより、化合物16o(18.5 mg, 2工程トータル収率15%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 687. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ) 0.81-0.96 (m, 1H), 1.06-1.43 (m, 6H), 1.91-2.10 (m, 4H), 2.31-2.51 (m, 7H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.77-3.95 (m, 1H), 4.02-4.23 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 1H), 6.54-6.65 (m, 4H), 6.75-6.98 (m, 5H), 7.05-7.47 (m, 8H), 7.91 (s, 1H).

【１６２６】

[実施例16p]

N^1-((1r,4r)-4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)シクロヘキシル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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16p)

参考例51の工程2で得られた1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.120 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(0.150 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16p(0.035 g, 2工程トータル収率25%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 708. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.18 (m, 11H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 5H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18-2.26 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 5.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.46 (d, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 9.48 (s, 1H).

【１６２７】
[実施例17a]
N^1-(4-((5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)フェニル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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17a)
参考例50の工程4で得られた1-(4-アミノベンジル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン 塩酸塩の粗生成物(0.150 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(0.191 g, 0.45 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、化合物17a(0.070 g, 2工程トータル収率15%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 701. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.96-1.07 (m, 6H), 1.08-1.21 (m, 1H), 1.86 (quin, J = 7.34 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.19-2.38 (m, 8H), 2.53-2.64 (m, 2H), 4.11 (ddd, J = 11.86, 7.70, 3.91 Hz, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.85 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.91 Hz, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).
【１６２８】
[実施例17b]
N^1-((1r,4r)-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)シクロヘキシル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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17b)
参考例39の工程2で得られた1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)メチル)-2-エチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン 塩酸塩の粗生成物(0.110 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(0.150 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物17b(0.048 g, 2工程トータル収率20%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 681. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.94-1.12 (m, 11H), 1.17 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.93-2.09 (m, 4H), 2.17-2.31 (m, 5H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.66 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 1H), 5.85 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 3.91 Hz, 2H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.66 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).
【１６２９】
[実施例17c]
N^1-(4-((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)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-N5-(4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-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17c)
(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(40.0 mg, 0.184 mmol)および市販のtert-ブチル (4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバマート(89.0 mg, 0.368 mmol)を用いて、実施例6dの工程3と同様にして、tert-ブチル (4-((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)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバマート(44.2 mg, 54%)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 442.
【１６３０】
(工程2)
工程1で得られたtert-ブチル (4-((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)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバマート(44.2 mg, 0.100 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(42.4 mg, 0.100 mmol)を用いて、実施例16oの工程2と同様にして、化合物17c(21.3 mg, 28%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 747. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ): 0.79-0.94 (m, 1H), 1.04-1.37 (m, 6H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.92-2.07 (m, 5H), 2.14-2.49 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.51-2.77 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.85-5.01 (m, 1H), 5.54 (brs, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.11-7.37 (m, 6H), 7.78 (brs, 1H).

【１６３１】

[実施例17d]
3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)-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17d)
(工程1)
参考例45の工程4で得られた3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)安息香酸(0.150 g, 0.43 mmol)および市販のプロプ-2-イン-1-アミン(0.026 g, 0.47 mmol)を用いて、実施例1bの工程3と同様にして、3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミドの粗生成物(0.160 g)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 390.

【１６３２】

(工程2)
工程2で得られた3-(2-(4-メトキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェノキシ)-N-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンズアミドの粗生成物(0.150 g)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(0.100 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物17d(0.031 g, 2工程トータル収率10%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 725. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.96-1.10 (m, 6H), 1.14-1.26 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.54-2.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.17-4.32 (m, 1H), 4.54 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.68-4.81 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.07, 2.20 Hz, 1H), 7.12-7.45 (m, 9H), 7.51-7.63 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 9.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

【１６３３】

[実施例17e]
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17e)
(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)および市販のプロプ-2-イン-1-アミン(0.039 g, 0.71 mmol)を用いて、実施例5b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-((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.

【１６３４】

(工程2)
参考例17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(0.240 g, 0.77 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(0.180 g, 69%)を得た。
LC-MS (M+H): 337.
【１６３５】
(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)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)カルバマートの粗生成物(0.180 g)を得た。
LC-MS (M+H): 799.
【１６３６】
(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)カルバマートの粗生成物(0.180 g)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、化合物17e(0.020 g, 2工程トータル収率10%)を得た。
LC-MS (M+H): 699. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.07 (m, 12H), 1.11-1.31 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.68-4.92 (m, 3H), 5.94 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.13-7.35 (m, 8H), 7.42 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.05, 2.69 Hz, 1H), 8.37-8.41 (m, 2H).
【１６３７】
[実施例17g]
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-((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)-2-オキソエチル)アミノ)アセトアミド (化合物17g)
(工程1)
実施例5dの工程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(0.250 g)および参考例16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(0.120 g, 0.39 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 (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)(2-((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)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.300 g)を得た。
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 939.
【１６３８】
(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)

(2-((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)-2-オキソエチル)カルバマートの粗生成物(0.280 g)を用いて、実施例5dの工程3と同様にして、化合物17g(0.042 g, 2工程トータル収率15%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 717. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.98-1.05 (m, 12H), 1.11-1.25 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 4H), 3.01 (brs, 1H), 3.32 (d, J = 7.34 Hz, 4H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.70-4.75 (m, 3H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 9.05 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.25-7.36 (m, 6H), 7.69 (dd, J = 8.80, 2.45 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

【１６３９】
[実施例17h]
(1R,4S)-4-(((2S,4R)-2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)アミノ)-N-((1-(6-(((2R*,4S*)-2-メチル-1-プロピオニル-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)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (化合物17h)
(工程1)
参考例11の工程3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(0.120 g, 0.35 mmol)およびプロプ-2-イン-1-アミン(0.019 g, 0.35 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(0.100 g, 76%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 382.

【１６４０】
(工程2)
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(0.100 g, 0.26 mmol)および実施例10jの工程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-オンの粗生成物(0.088 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、化合物17h(0.032 g, 2工程トータル収率17%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 719. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.76-0.87 (m, 1H), 0.93-1.14 (m, 14H), 1.24-1.26 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.72 Hz, 3H), 1.89-2.26 (m, 5H), 2.54-2.68 (m, 4H), 3.40-3.51 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 4.62-4.85 (m, 3H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16-7.33 (m, 7H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.80, 2.45 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 5.62 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.4 Hz, 1H).

【１６４１】
[実施例17i]
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-(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-4-カルボキサミド (化合物17i)
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(0.082 g, 0.25 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 塩酸塩(0.110 g, 0.25 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物17i(0.048 g, 27%)を得た。
ESIMS,(M + H)+, m/z: 717. 1H NMR (DMSO-d6, δ): 0.96-1.07 (m, 6H), 1.11-1.22 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 4H), 1.86-2.10 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.23-2.30 (m,

1H), 2.37 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 8.72, 6.98 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 7.52, 4.69 Hz, 2H), 3.39-3.46 (m, 4H), 4.06-4.19 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.02 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 6.59-6.76 (m, 5H), 7.16 (d, J = 3.71 Hz, 2H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.69 (d, J = 0.65 Hz, 1H), 7.80-7.93 (m, 2H), 9.55 (brs, 1H).

【１６４２】

[実施例17j]

N-(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)-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17j)

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(0.085 g, 0.21 mmol)および参考例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(0.062 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17j(0.019 g, 13%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 695. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.96-1.06 (m, 6H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 3H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.67 (d, J = 5.23 Hz, 2H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 1H), 6.08 (t, J = 5.34 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.62 (brs, 1H), 6.72 (d, J = 15.48 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

【１６４３】

[実施例17k]

2-(3-(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)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17k)

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の粗生成物(0.080 mg)および参考例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(0.060 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例7cと同様にして、化合物17k(0.025 g, 2工程トータル収率18%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 695. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.96-1.06 (m, 6H), 1.15 (td, J = 12.10, 9.16 Hz, 1H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.75 (d, J = 9.59 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 10.25 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.55-4.86 (m, 1H), 5.89 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.41 Hz, 1H), 6.54-6.61 (m, 3H), 6.69-6.79 (m, 2H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 4H), 9.51 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

【１６４４】

[実施例17l]

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-(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)ピペリジン-4-カルボキサミド ギ酸塩 (化合物17l)

(工程1)

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(0.120 g, 0.36 mmol)および市販のブチ-3-イン-1-アミン 塩酸塩(0.038 g, 0.36 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、N-(ブチ-3-イン-1-イル)-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-カルボキサミド(0.110 g, 80%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 382.

【１６４５】

(工程2)

工程1で得られたN-(ブチ-3-イン-1-イル)-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-カルボキサミド(0.110 g, 0.29 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(0.0960 g)を用いて、実施例3aの工程3と同様にして、N-(ブチ-3-イン-1-イル)-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-カルボキサミド(0.022 g, 2工程トータル収率10%)を得た。

ESIMS,(M + H - HCOOH)$^+$, m/z: 718. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 1.00-1.06 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 4H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 4H), 3.36-3.37 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H).

【１６４６】

[実施例17m]

N-((5-(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)-1,3,4-オキサジアゾール-2-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17m)

(工程1)

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(0.20 g, 0.61 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(0.114 g, 0.61 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、tert-ブチル (2-(2-(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)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)カルバマート(0.195 g, 64%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 503.

【１６４７】

(工程2)

工程1で得られたtert-ブチル (2-(2-(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)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)カルバマート(0.175 g, 0.35 mmol)を用いて、実施例3cの工程2と同様にして、tert-ブチル ((5-(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)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)カルバマート(0.130 g, 77%)を得た。

ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 485.

【１６４８】

(工程3)

工程2で得られたtert-ブチル ((5-(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)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)カルバマート(0.110 g, 0.23 mmol)を用いて、実施例1aの工程2と同様にして、3-((4-(5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)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 塩酸塩の粗生成物(0.09 g)を得た。

ESIMS,(M + H - HCl)$^+$, m/z: 384.

【１６４９】

(工程4)

工程3で得られた3-((4-(5-(アミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)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 塩酸塩の粗生成物(

0.096 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(0.065 g, 0.19 mmol)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物17m(0.021 g, 2工程トータル収率15%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 705. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.98-1.08 (m, 6H), 1.14-1.26 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.96 (d, J = 10.68 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 10.38 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.82 (d, J = 11.29 Hz, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.59-6.76 (m, 6H), 7.09 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 8.74 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).

【１６５０】

[実施例17n]

1-(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)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-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17n)

参考例35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)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(0.09 g, 0.26 mmol)および実施例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の粗生成物(0.133 g)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物17o(0.030 g, 2工程トータル収率10%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 718. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.77-0.89 (m, 1H), 0.92-0.95 (m, 3H), 0.98-1.04 (m, 9H), 1.11-1.16 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 7H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 3H), 2.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.27 (brs, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.89-3.90 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.56-4.66 (m, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 7H), 7.43-7.45 (m, 1H), 9.70 (s, 1H).

【１６５１】

[実施例17o]

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)ビシクロ[2.2.2]オクタン-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17o)

(工程1)

参考例36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)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の粗生成物(0.160 g)および実施例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の粗生成物(0.210 g)を用いて、実施例14oの工程1と同様にして、化合物17p(0.030 g, 2工程トータル収率10%)を得た。
ESIMS,(M + H)$^+$, m/z: 760. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ): 0.77-0.88 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.48 Hz, 3H), 0.97-1.06 (m, 9H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 6H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.71 (t, J = 7.78 Hz, 6H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 4H), 3.22 (dd, J = 12.21, 3.66 Hz, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.61 (brs, 1H), 3.81-3.97 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 5.9

2 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.43-7.49 (m, 1H), 9.69 (s, 1H).

【１６５２】

[実施例17p]

1-(4-(1-(3-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)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17p)

(工程1)

市販の3,6-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン(80.0 mg, 0.423 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.237 ml, 1.36 mmol)および市販のメチル4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾエート(97.0 mg, 0.444 mmol)を加え、室温で10時間撹拌し、反応混合物を減圧濃縮した。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、メチル4-(1-(3-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)ベンゾエート(99.5 mg, 63%)を得た。

ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 372.

【１６５３】

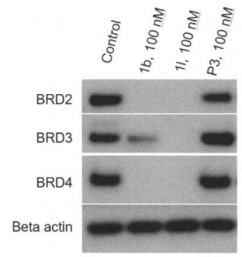
(工程2)

工程1で得られたメチル4-(1-(3-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)ピペリジン-4-イル)ベンゾエート(24.8 mg, 0.067 mmol)および実施例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の粗生成物(26.0 mg)を用いて、実施例16aと同様にして、化合物17p(8.6 mg, 18%)を得た。

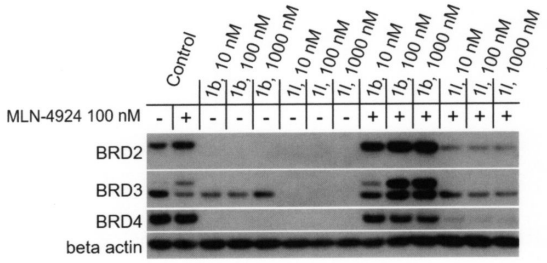
ESIMS,$(M + H)^+$, m/z: 732. ^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ): 0.79-0.93 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 6H), 1.69-1.88 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.50-2.69 (m, 2H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 2H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.79-3.91 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 5H), 4.62-4.73 (m, 1H), 4.83-4.97 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.13-7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.83 (d, J = 10.4 Hz, 1H).

【図面】

【図１】



【図２】



【配列表】

0007642552000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/4985(2006.01)		A61K	31/4985	
A61K 31/496(2006.01)		A61K	31/496	
A61K 31/5513(2006.01)		A61K	31/5513	
A61K 31/5025(2006.01)		A61K	31/5025	
C07D 215/46 (2006.01)		C07D	215/46	CSP
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	401/12	
C07D 413/12 (2006.01)		C07D	413/12	
C07D 495/14 (2006.01)		C07D	495/14	
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	144
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14	
C07D 487/08 (2006.01)		C07D	487/08	
C07D 405/14 (2006.01)		C07D	405/14	
C07D 409/14 (2006.01)		C07D	409/14	
C12N 15/09 (2006.01)		C07D	519/00	301
		C12N	15/09	Z ZNA

協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 金井 寿美
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 吉田 慶
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 今枝 隆
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 江嵜 正浩
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
審査官 三上 晶子
(56)参考文献 特許第７３７４８８７（ＪＰ，Ｂ２）
特開２０２４－０１９３９５（ＪＰ，Ａ）
特表２０１９－５１１５２８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５２６４３０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５３８２８１（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／３３－ ３３／４４
Ａ６１Ｐ １／００－ ４３／００
Ｃ０７Ｄ２０１／００－５２１／００
Ｃ１２Ｎ １５／０９
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）