

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7368637号
(P7368637)

(45)発行日 令和5年10月24日(2023.10.24)

(24)登録日 令和5年10月16日(2023.10.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 12 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-560141(P2022-560141)

(86)(22)出願日 令和3年3月29日(2021.3.29)

(65)公表番号 特表2023-519752(P2023-519752
A)

(43)公表日 令和5年5月12日(2023.5.12)

(86)国際出願番号 PCT/CZ2021/050036

(87)国際公開番号 WO2021/197519

(87)国際公開日 令和3年10月7日(2021.10.7)

審査請求日 令和4年9月30日(2022.9.30)

(31)優先権主張番号 PV2020-177

(32)優先日 令和2年3月30日(2020.3.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
チェコ(CZ)

(73)特許権者 516213013

ウスタフ オルガニック ヘミエ アー ビ

オヘミエ アカデミエ ヴェド ツェーエ

ル, ヴェー. ヴェー. イー

チェコ共和国, 1 6 6 1 0 プラハ 6

, フレミンゴヴォ ナム. 5 4 2 / 2

(74)代理人 110000338

弁理士法人 H A R A K E N Z O W O R

L D P A T E N T & T R A D E M A

R K

(72)発明者 シムコヴァ, アデラ

チェコ共和国, 1 8 2 0 0 プラハ 8 ,

チミツカー 2 5 7 / 1 5

(72)発明者 サシャ, パヴェル

チェコ共和国, 1 6 3 0 0 プラハ 6 ,

最終頁に続く

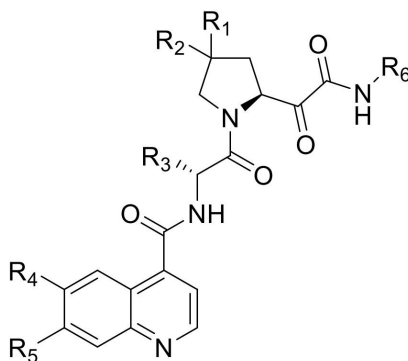
(54)【発明の名称】 線維芽細胞活性化タンパク質を阻害するための化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I のキノリンカルボキサミド化合物:

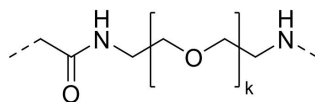
【化1】



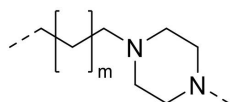
I

式中、R₁およびR₂は、H、D、およびFからなる群から独立して選択され、R₃は、H、D、およびC₁~C₅アルキルからなる群から選択され、R₄およびR₅は、H、D、-OH、C₁~C₃アルコキシおよび構造-X-Y-Zからなる群から独立して選択され、ここで、Xは酸素または-NH-であり、Yは、

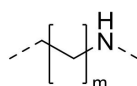
【化 2】



または



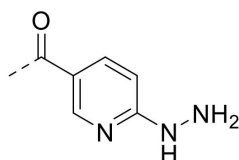
または



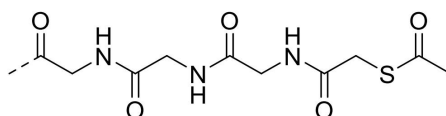
10

であり、ここで、 k は 5 ~ 15 の整数であり、 m は 1 ~ 3 の整数であり、 Z は、

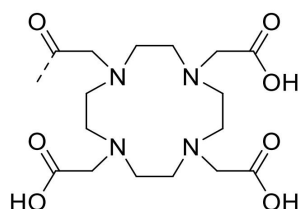
【化 3】



または



または



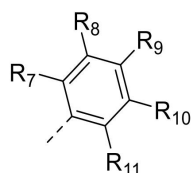
20

30

であり、

R_6 は、H、D、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、アダマンチル、および置換もしくは非置換のアリールまたは $C_7 \sim C_{20}$ アルキルアリールからなる群から選択され、ここで、前記アリールは、

【化 4】



40

であり、

式中、 R_7 および R_{11} は、H、D、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-C(=O)-OR_{12}$ からなる群から独立して選択され、

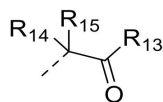
ここで、 R_{12} は、H、D、ハロゲン、および $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルからなる群から選択され、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、H、D、ハロゲン、 $-OMe$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシまたは $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-C(=O)-OR_{12}$ からなる群から独立して選択され、

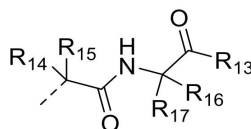
あるいは、 R_6 は、

50

【化 5】



または



であり、

式中、 R_{13} は、 $-OR_{12}$ 、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(-CH_3)R_{12}$ 、ピロリジン、およびモルフォリンからなる群から選択され、

R_{14} および R_{15} は、 H 、 D 、 $C1 \sim C5$ アルキル、フェニル、 $3,4$ -ジメトキシフェニル、ベンジル、 $3,4$ -ジメトキシベンジル、および非置換 $C3 \sim C8$ ヘテロアルキルアールからなる群から独立して選択され、

R_{16} および R_{17} は、 H 、 D 、 $C1 \sim C6$ アルキル、フェニル、ベンジル、 4 -ヒドロキシベンジル、非置換 $C3 \sim C8$ ヘテロアルキルアール、 $-(CH_2)_n-C(=O)-OR_{18}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NR_{19}R_{20}$ 、および $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 n は $1 \sim 4$ の整数であり、

R_{18} は、 H 、 D 、 $C1 \sim C3$ アルキル、およびベンジルからなる群から選択され、

R_{19} および R_{20} は、 H 、 D 、 $C1 \sim C3$ アルキル、ベンジル、および $3,4$ -ジメトキシベンジルからなる群から独立して選択され、且つ

R_{21} および R_{22} は、 H 、 D 、および(ベンジルオキシ)カルボニルからなる群から独立して選択される。

【請求項 2】

(S)- N -(2 -(2 -(2 -(ベンジルアミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -($3,4$ -ジメトキシベンジル)アミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)-キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -(4 -フルオロベンジル)アミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -オキソ- 2 -(2 -(2 -オキソ- 2 -(フェネチルアミノ)アセチル)ピロリジン- 1 -イル)エチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -($3,4$ -ジメトキシフェネチル)アミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -(4 -メトキシフェニル)アミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

メチル(S)- 4 -(2 -オキソ- 2 -(1 -(キノリン- 4 -カルボニル)グリシル)ピロリジン- 2 -イル)アセトアミド)ベンゾアート、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -(シクロプロピルアミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -(2 -(2 -(イソプロピルアミノ)- 2 -オキソアセチル)ピロリジン- 1 -イル)- 2 -オキソエチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

(S)- N -(2 -オキソ- 2 -(2 -(2 -オキソ- 2 -(ペンチルアミノ)アセチル)ピロリジン- 1 -イル)エチル)キノリン- 4 -カルボキサミド、

メチル(S)-(2-オキソ-2-(1-(キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシナート、

tert-ブチル(S)-(2-オキソ-2-(1-(キノリン-4-カルボニル)グ

10

20

30

40

50

リシル) ピロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシナート、
 メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) ピ
 ロリジン - 2 - イル) アセチル) アラニナート、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミ
 ノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4
 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (エチル (プロピル) アミノ) - 2 - オキソエ
 チル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キ
 ノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル)
 アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン
 - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル) アミ
 ノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4
 - カルボキサミド、
 メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) ピ
 ロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシル - L - ロイシナート、
 メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) ピ
 ロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシル - L - フェニルアラニナート、
 メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) ピ
 ロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシル - L - グルタミナート、
 5 - ベンジル 1 - メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニ
 ル) グリシル) ピロリジン - 2 - イル) アセチル) - グリシル - L - グルタマート、
 ベンジル N⁶ - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N² - ((2 - オキソ - 2 - ((S
) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) - ピロリジン - 2 - イル) アセチル
) グリシル) - L - リシナート、
 (S) - S - (6 2 - ((4 - ((2 - (2 - (2 - ((3 , 4 - ジメトキシベンジル)
 アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモ
 イル) キノリン - 7 - イル) オキシ) - 2 , 5 , 8 , 1 1 , 6 1 - ペンタオキソ - 1 5 ,
 1 8 , 2 1 , 2 4 , 2 7 , 3 0 , 3 3 , 3 6 , 3 9 , 4 2 , 4 5 , 4 8 , 5 1 , 5 4 , 5
 7 - ペンタデカオキサ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 6 0 - ペンタアザ - ドヘキサコンチル) - エ
 タンチオナート、
 および (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2
 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - (2 - (6 - ヒ
 ドラジニルニコチンアミド) エトキシ) キノリン - 4 - カルボキサミド
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の一般式 I のキノリンカルボキサミド化合物。

【請求項 3】

医薬としての使用のための、請求項 1 または 2 に記載の一般式 I のキノリンカルボキサ
 ミド化合物を含む組成物。

【請求項 4】

がんの治療における医薬としての使用のための、請求項 1 または 2 に記載の一般式 I の
 キノリンカルボキサミド化合物を含む組成物。

【請求項 5】

上皮腫瘍の治療における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の一般式 I のキノリン
 カルボキサミド化合物を含む組成物。

【請求項 6】

腫瘍組織の標的診断における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の一般式 I のキノ
 リンカルボキサミド化合物を含む組成物。

【請求項 7】

上皮腫瘍の標的診断における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の一般式 I のキノ

10

20

30

40

50

リンカルボキサミド化合物を含む組成物。

【請求項 8】

治療学的に有効量の請求項 1 または 2 に記載の一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 9】

がん、特に上皮腫瘍の治療における使用のための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

治療学的に有効量の請求項 1 または 2 に記載の一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む診断用組成物。

10

【請求項 11】

腫瘍組織の標的診断における使用のための、請求項 10 に記載の診断用組成物。

【請求項 12】

上皮腫瘍の標的診断における使用のための、請求項 10 に記載の診断用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

本発明の目的は、がんの治療および診断を標的とするために適した新規化合物を提供することである。

【0002】

20

〔背景技術〕

線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) は、多くの急速に増殖する組織、特に上皮腫瘍の線維芽細胞において発現されるセリンプロテアーゼである。健康な成人の組織において低発現または検出不可能な発現のために、FAP は、がんの治療および診断を標的とするための有望なプラットフォームである。多くの研究において、FAP は腫瘍増殖に関与しているが、FAP の阻害が腫瘍増殖を遅らせることは示されていない (Busek et al. 2018, Front. Biosci., 1933 に要約されている)。

【0003】

病理組織におけるその特異的な発生および活性化線維芽細胞の原形質膜の外側へのその固定のために、FAP は、正確に腫瘍組織を標的化することが可能であるため、理想的な分子アドレスであると思われる。初期の研究は、このアプローチが PET / CT を用いる腫瘍の診断に関連することを示している。選択的 FAP 阻害剤と ^{68}Ga 放射性同位体を保有する DOTAK キレート剤とのコンジュゲートは、現在使用されている (18F) - フルオロデオキシグルコース (FDG) に匹敵する腫瘍組織画像化感度を可能にした。現行の方法に対するこのアプローチの主な利点は、高グルコース消費を伴う組織によって生成された偽陽性シグナルの除去である (Lindner et al. 2018, J. Nucl. Med., 1415)。

30

【0004】

腫瘍標的化のためのプラットフォームとしての FAP 分子認識の使用は関連があることが示されているが、標的組織におけるこの酵素の天然の発現は依然として非常に低く、したがって、極めて高い親和性を有する高度に選択的な阻害剤または基質の使用が必要である。内因的に発現された FAP の濃度が低いために、この酵素はまた、実験室条件下で研究することが困難であり、したがって、FAP の過剰発現を有するモデルがほとんど独占的に使用される。

40

【0005】

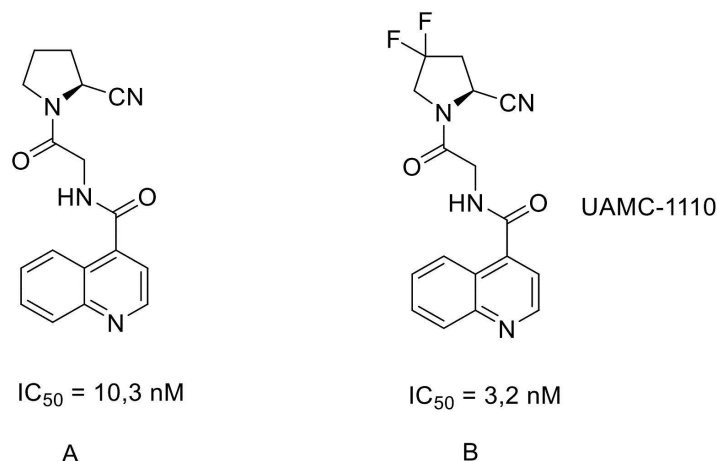
式 A および式 B の化合物 (下記参照) は、現在まで最良の親和性特性および選択性特性を有し (Jansen et al. 2014, J. Med. Chem., 3053)、FAP を標的とするために現在使用されている。式 B の化合物は、その構造の各部分が高度に最適化された、FAP 阻害剤の構造と活性との相関性に関する広範な研究の成果である (例えば、Jansen et al. 2013, ACS Med. Chem. Lett., 491; Poplawski et al. 2013, J. Med. Chem., 3467; Ryabtsova et al. 2012, Bioorg. Med. Chem. Lett., 3412)。前記分子は、FAP

50

ペプチド基質 X - G l y - P r o - Y (式中、X および Y は任意のペプチド配列である) に由来する。G l y - P r o モチーフは、F A P 活性部位に対する物質の親和性に必須である (Edosada et al. 2006, FEBS Lett., 1581)。N 末端 4 カルボニルキノリンは、広範な最適化の結果であり、前記ジペプチド G l y - P r o の最も適切な置換基を表す。阻害の目的のために、F A P 酵素基質におけるプロリンの後ろのペプチド結合は、活性ヘッド、すなわち、求電子性中心を有し且つ酵素の触媒部位で求核攻撃を受けることができる基、で置き換えることができる。

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



10

20

【 0 0 0 7 】

これまで、以下の官能基のみがこの目的のために使用されてきた：ボロン酸、クロロメチルケトンおよびニトリル。これまで最も機能したのはニトリル基であり、ニトリル F A P 阻害剤は、インビボで腫瘍を標的とするために使用されている (Lindner et al. 2018, J. Nucl. Med., 1415)。

【 0 0 0 8 】

上述のように、阻害剤の極端な親和性は、インビボおよびインビトロでの F A P の最適な標的化に必要である。阻害剤分子の N 末端部分は高度に最適化されているが、C 末端部分はまだ探索されていない。したがって、分子のこの部分を最適化することはまた、阻害剤の所望の親和性をさらに増加させる可能性を開く。

30

【 0 0 0 9 】

本発明において、本発明者らは、置換可能な活性ヘッド、具体的には α - ケトアミドを使用することによって、阻害剤と酵素の活性部位との相互作用の数を予想外に拡大することが可能であり、したがって、この阻害剤の F A P に対する親和性を有意に改善することを示す。

【 0 0 1 0 】

構造と活性との間の関係性の広範な研究から、本発明者らは、それらの親和性および阻害能力の観点で、全ての既知の F A P 阻害剤をはるかに超える多くの物質を得た。これらの物質は、既に言及されている類似の用途、すなわち、診断および治療の目的のための腫瘍の特異的標的化のために、または内因性 F A P 発現の研究における実験室目的のために、使用することができる。

40

【 0 0 1 1 】

〔 発明の開示 〕

本発明は、線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) を阻害するための新規で予想外に高度に効果的な化合物を形成するための、新規活性ヘッド、具体的には α - ケトアミドの使用に基づく。 α - ケトアミド基のために本明細書中で提案した窒素置換は、F A P に対する物質の親和性を劇的に増加させる。開示される化合物は、診断または治療の目的のために腫瘍組織を標的とするために使用することができる。

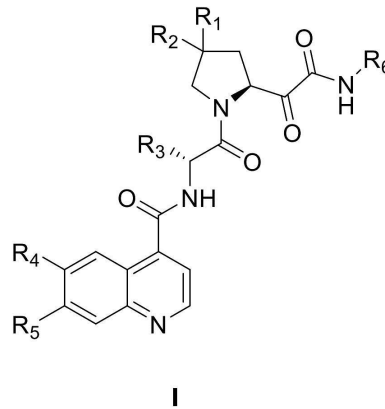
50

【 0 0 1 2 】

本発明は、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に対して高い阻害活性を示すキノリンカルボキサミド化合物を提供し、前記化合物は一般式 I を有している：

【 0 0 1 3 】

【化 2】



10

【 0 0 1 4 】

式中、 R_1 および R_2 は、H、D、および F からなる群から独立して選択され、

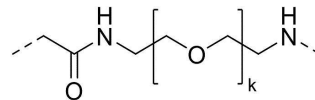
R_3 は、H、D、および C 1 ~ C 5 アルキルからなる群から選択され、

R_4 および R_5 は、H、D、-OH、C 1 ~ C 3 アルコキシおよび構造 -X-Y-Z からなる群から独立して選択され、ここで、X は、酸素または -NH- であり、Y は、

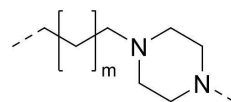
20

【 0 0 1 5 】

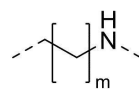
【化 3】



または



または



30

【 0 0 1 6 】

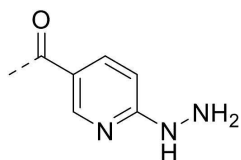
であり、ここで、k は 5 ~ 15 の整数であり、m は 1 ~ 3 の整数であり、Z は、

【 0 0 1 7 】

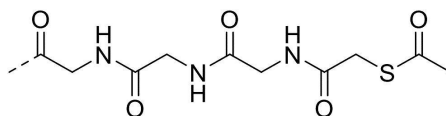
40

50

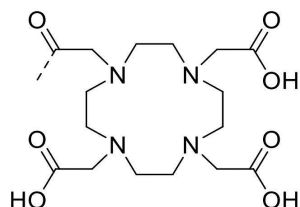
【化 4】



または



または



10

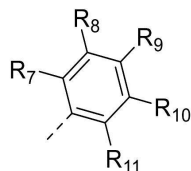
【 0 0 1 8 】

であり、

R_6 は、H、D、C 1 ~ C 1 0 アルキル、C 3 ~ C 1 0 シクロアルキル、アダマンチル、および置換もしくは非置換のアリールまたは C 7 ~ C 2 0 アルキルアリールからなる群から選択され、ここで、前記アリールは、

【 0 0 1 9 】

【化 5】



30

【 0 0 2 0 】

であり、

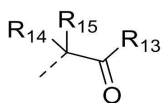
式中、 R_7 および R_{11} は、H、D、ハロゲン、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-C(=O)-OR_{12}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 R_{12} は、H、D、ハロゲン、C 1 ~ C 4 アルキル、および C 1 ~ C 2 アルキルからなる群から選択され、

R_8 、 R_9 および R_{10} は、H、D、ハロゲン、 $-OMe$ 、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 アルコキシまたは C 1 ~ C 2 アルコキシ、 $-CF_3$ 、および $-C(=O)-OR_{12}$ からなる群から独立して選択され、

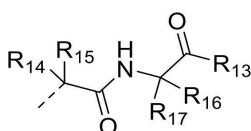
あるいは、 R_6 は、

【 0 0 2 1 】

【化 6】



または



40

50

【 0 0 2 2 】

であり、

式中、 R_{13} は、 $-OR_{12}$ 、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(-CH_3)R_{12}$ 、ピロリジン、およびモルフォリンからなる群から選択され、

R_{14} および R_{15} は、H、D、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フェニル、3,4-ジメトキシフェニル、ベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、および非置換 $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルアリールからなる群から独立して選択され、

R_{16} および R_{17} は、H、D、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、非置換 $C_3 \sim C_8$ ヘテロアルキルアリール、 $-(CH_2)_n-C(=O)-OR_{18}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)-NR_{19}R_{20}$ 、および $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 n は1～4の整数であり、

10

R_{18} は、H、D、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、およびベンジルからなる群から選択され、

R_{19} および R_{20} は、H、D、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ベンジル、および3,4-ジメトキシベンジルからなる群から独立して選択され、且つ

R_{21} および R_{22} は、H、D、および(ベンジルオキシ)カルボニルからなる群から独立して選択される。

【 0 0 2 3 】

本明細書に記載されるように、別段の指示がない限り、個々の置換基は、以下の意味を有する：

- アルキルは、この用語の各出現時に示される炭素数を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、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、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチルなどを含む；

20

- シクロアルキルは、この用語の各出現時に示される炭素数を含む、環状炭化水素鎖であり、具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む；

- ヘテロシクロアルキルは、この用語の各出現時に示される炭素数を含み、且つ少なくとも1個の窒素原子または酸素原子を含む、環状炭化水素鎖であり、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、モルホリンを含む；

30

- アリールは、1個以上の芳香族核を含む炭化水素基であり、この用語の各出現時に示される炭素数を含み、置換されていないか、またはD、 $-OH$ 、アルコキシ、 NH_2 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-O$ -アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい；

- ヘテロアルキルアリールは、少なくとも1つの芳香族核を有するアルキル基であり、この用語の各出現時に示される炭素数と、酸素、窒素および硫黄からなる群からの少なくとも1つのヘテロ原子とを含み、好ましくは、アリールは、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、インドールおよびピリジンから選択され、置換されていないか、または $-OH$ 、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (アリールアルキル)、 $-C(O)-$ 、 $-CN$ およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい；

40

- アルキルアリールは、置換されていないか、またはD、 $-OH$ 、アルキル、アルコキシ、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (アリールアルキル)、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O$ -アルキル、 $-CN$ 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、1つ以上のアリール基で置換されるアルキル基を表す；

- アルコキシは、酸素原子を介して直接的に結合した、飽和の、直鎖または分枝鎖の、 $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素鎖を意味し、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシなどを含む。

【 0 0 2 4 】

50

本発明は、

(S) - N - (2 - (2 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシベンジル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((4 - フルオロベンジル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - オキソ - 2 - (2 - (2 - オキソ - 2 - (フェネチルアミノ)アセチル)ピロリジン - 1 - イル)エチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシフェネチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((4 - メトキシフェニル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 メチル(S) - 4 - (2 - オキソ - 2 - (1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセトアミド)ベンゾアート、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - オキソ - 2 - (2 - (2 - オキソ - 2 - (ペンチルアミノ)アセチル)ピロリジン - 1 - イル)エチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 メチル(S) - (2 - オキソ - 2 - (1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)グリシナート、
 tert - ブチル(S) - (2 - オキソ - 2 - (1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)グリシナート、
 メチル(2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)アラニナート、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (エチル(プロピル)アミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド、
 メチル(2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)グリシル - L - ロイシナート、
 メチル(2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)グリシル - L - フェニルアラニナート、
 メチル(2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル)グリシル - L - グルタミナート、
 5 - ベンジル 1 - メチル(2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル)グリシル)ピロリジン - 2 - イル)アセチル) - グリシル - L - グルタマート、
 ベンジルN⁶ - ((ベンジルオキシ)カルボニル) - N² - ((2 - オキソ - 2 - ((S

10

20

30

40

50

) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) - ピロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシル) - L - リシナート、

(S) - S - (62 - ((4 - ((2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キノリン - 7 - イル) オキシ) - 2, 5, 8, 11, 61 - ペンタオキソ - 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57 - ペンタデカオキサ - 3, 6, 9, 12, 60 - ペンタアザ - ドヘキサコンチル) - エタンチオナート、

および (S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - (2 - (6 - ヒドラジニルニコチンアミド) エトキシ) キノリン - 4 - カルボキサミド

からなる群から選択される、一般式 I の化合物をさらに提供する。

【0025】

本発明はさらに、医薬として使用するための一般式 I の化合物に関する。

【0026】

本発明はさらに、がんの治療における医薬としての使用のための一般式 I の化合物に関する。

【0027】

本発明はさらに、上皮腫瘍の治療における医薬としての使用のための一般式 I の化合物に関する。

【0028】

本発明はまた、腫瘍組織、特に上皮腫瘍の標的診断における使用のための一般式 I の化合物に関する。

【0029】

本発明はさらに、治療学的に有効量の一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む医薬組成物を提供する。

【0030】

本発明はまた、がん、特に上皮腫瘍の治療において使用するための、治療学的に有効量の一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む医薬組成物に関する。

【0031】

本発明はまた、一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む診断用組成物に関する。

【0032】

本発明はまた、腫瘍組織、特に上皮腫瘍の標的診断において使用するための、一般式 I の化合物と、随意に少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤および / または希釈剤と、を含む診断用組成物に関する。

【0033】

インビボ用途における前記化合物の適用可能性を検証するために、すなわち、FAP 酵素の医薬阻害ならびに診断および治療の目的のための前記化合物のコンジュゲートの使用の両方のために、関連タンパク質に対する選択性、マウスおよびヒトの血漿中の安定性、マウスミクロソームにおける安定性、ならびにヒト腫瘍株に対する細胞毒性が、選択された化合物について測定された。選択された化合物の IC₅₀ (平均阻害濃度) を、酵素ジペプチジルペプチダーゼ IV およびプロリルエンドペプチダーゼ (DPP IV および PREP) を用いて測定し、前記化合物とこれらの酵素との干渉の可能性を決定した。高い IC₅₀ 値のために、DPP IV を干渉する危険性はないことが確認され、したがって、前記物質は、FAP に比べて酵素への結合が有意に少ないことが確認された。これらの化合物は PREP および FAP に結合するが、PREP は主に細胞質ゾル中に存在し、そのため、干渉はわずかである - 前記化合物はインビボでこの酵素と接触しない。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

最良の試験化合物は、前述の物質「B」（すなわち、U A M C - 1 1 1 0）よりも20倍超強力である。物質「B」は、一般に、当該技術水準において知られている最良の化合物であると考えられる。しかし、物質「A」（2個のフッ素原子を含まない）との比較はさらに関連性が高く、その組成物は、本発明の化合物と最も類似している。それらの中で最も強力な物質は、F A Pに対する感度が2桁よりも高い（150倍）。

【 0 0 3 5 】

最も強力な化合物3bは、血漿およびマイクロソームの両方において優れた安定性を示す。したがって、それは、F A P酵素を標的とするインビボ用途に適している。重要なことに、マウス血漿およびマイクロソームにおけるその高い安定性のために、これらの用途の開発中にマウスモデルを使用することが可能である。

10

【 0 0 3 6 】

概して、4つのヒト腫瘍細胞株において2つの濃度（1桁異なる）で測定された本発明の化合物（最も強力な化合物3bを含む）の低い細胞毒性は、インビボ適用のためのこのタイプの化合物の将来の使用の可能性にとって重要である。

【 0 0 3 7 】

前記化合物は、P a s s e r i n i 反応によって、B o c - L - プロリナール、C b z - グリシンおよび対応するイソニトリルからスキーム1～4に従って合成することができる。得られた α -アシルオキシアミドをさらに酸脱保護し、塩基性トランスアシル化して、対応する α -ヒドロキシアミドを得る。この化合物は、ペプチド形成縮合を介して、ならびに保護基の穏やかな導入および除去を介して、修飾を受けることができる。次いで、得られた α -ヒドロキシアミドを、最終の α -ケトアミドに酸化する。誘導体12および誘導体15については、これらの構造の酸化工程との不適合性のために、ヒドラジノニコチン酸（H Y N I C）またはメルカプトアセチルトリグリシン（M A G 3）の導入前に、酸化を実施する必要があった。

20

【 0 0 3 8 】

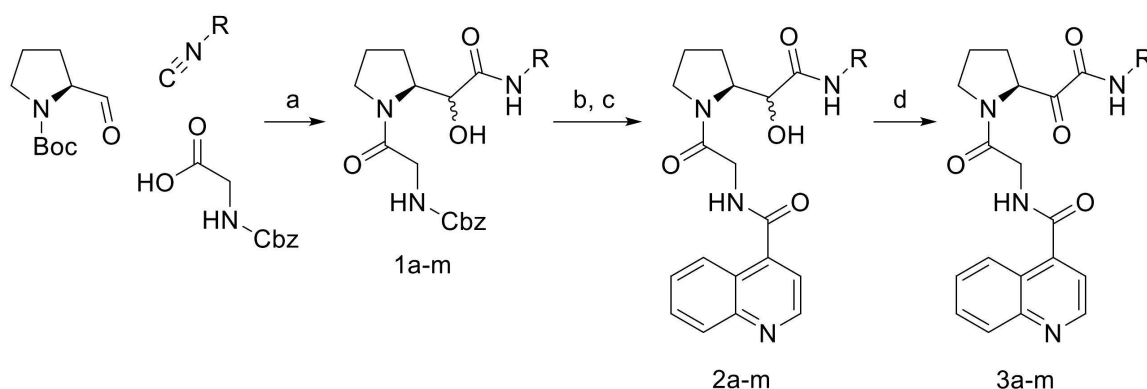
合成アプローチを以下のスキームにおいて例示する：

【 0 0 3 9 】

【化7】

スキーム1

30

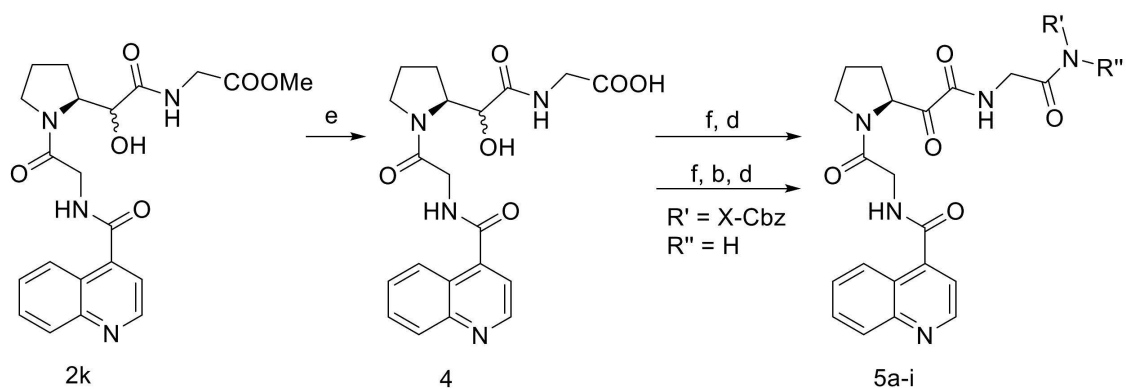


40

【 0 0 4 0 】

【化 8】

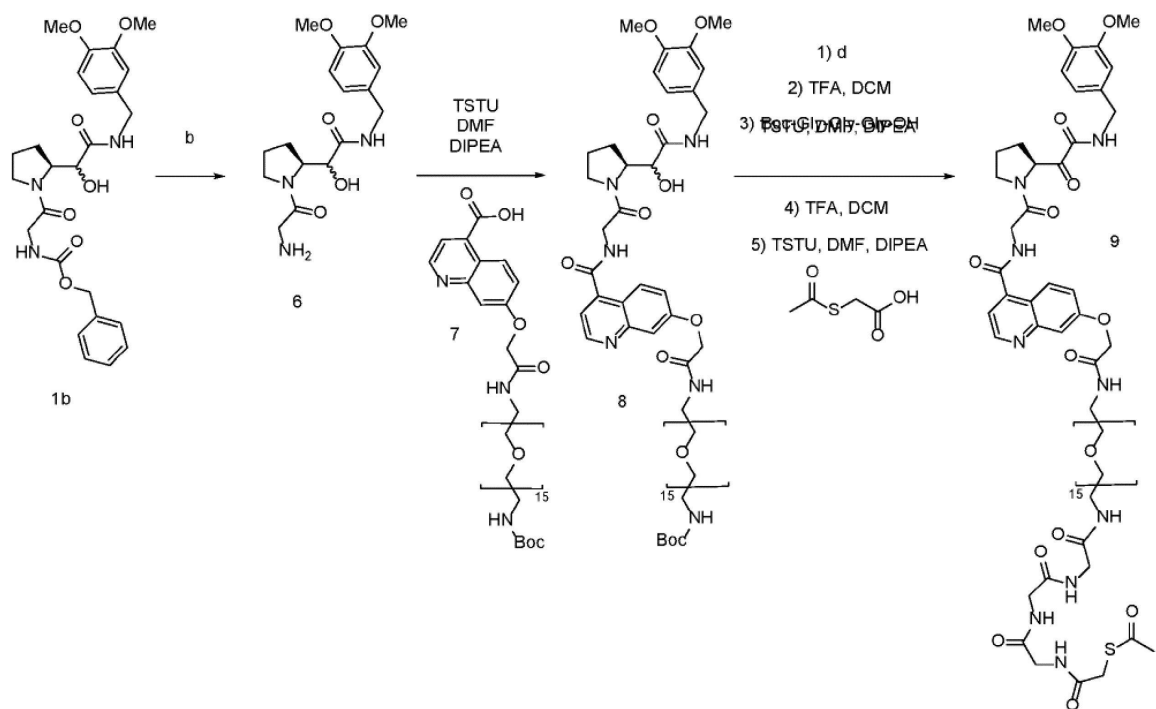
スキーム 2



【 0 0 4 1 】

【化 9】

スキーム 3



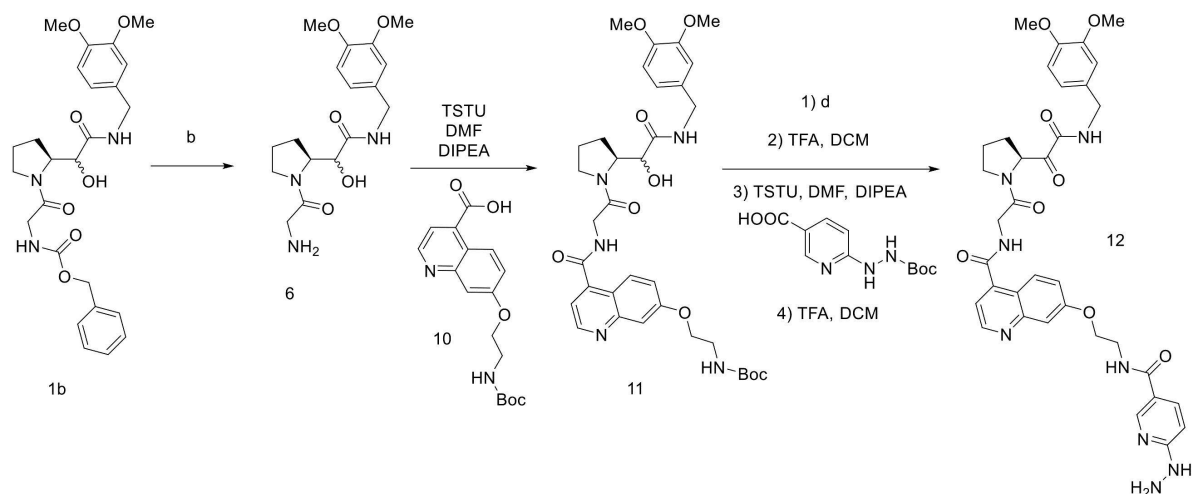
【 0 0 4 2 】

40

50

【化 10】

スキーム 4



10

【0043】

スキーム 1 ~ 4 に有効な反応条件：

a : 1) DCM、rt、2) DCM、TFA、rt、3) DCM、Et₃N、rt、b : H₂、Pd(OH)₂/C、MeOH、rt、c : キノリン - 4 - カルボン酸、TSTU、DIPEA、DMF、rt、d : IBX、DMSO、rt、e : 1% KOH、90% MeOH、f : 1) TSTU、DIPEA、DMF、2) R' - NH - R''、DMF ; X = -CH(COOMe)(CH₂)₄NH-

〔実施例〕

【0044】

20

30

40

50

【表 1】

略語一覧：

bd	幅広二重線	
Bn	ベンジル	
Boc	t e r c -ブチルオキシカルボニル	
bt	幅広三重線	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CCRF-CEM	ヒトリンパ芽球様白血病腫瘍細胞株	
Cp	シクロプロピル	
CT	コンピュータ断層撮影	
d	二重線	
DCM	ジクロロメタン	10
dd	二重線の二重線	
ddd	二重線の二重線の二重線	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DOTA	1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸	
DPPIV	ジペプチジルペプチダーゼ I V	
ekv.	モル当量	
FAP	線維芽細胞活性化タンパク質	
FDG	(18F)-フルオロデオキシグルコース	
Gly	グリシン	
HeLa	ヒト子宮頸がん細胞株	
HepG2	ヒト肝がん細胞株	20
HL-60	ヒト骨髄性白血病細胞	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HR MS	高分解能質量スペクトル	
HYNIC	ヒドラジノニコチン酸	
IBX	ヨードキシ安息香酸	
IC ₅₀	平均阻害濃度	
LC-MS	液体クロマトグラフィーおよび質量分析の直列	
m	多重線	
MAG3	メルカプトアセチルトリグリシン	
MeOH	メタノール	
NMR	核磁気共鳴	
PDA	ダイオードアレイを有する光検出器	
PET	ポジトロン放出断層撮影	30
Ph	フェニル基	
PREP	プロリルエンドペプチダーゼ	
Pro	プロリン	
QDA	ダルトン四重極質量検出器	
R _t	保持時間	
s	一重線	
SPECT	単一光子放出型コンピュータ断層撮影	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TSTU	N, N, N', N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウ ムテトラフルオロボラート	
UHPLC-MS	超高速液体クロマトグラフィーおよび質量分析の直列	
UV	紫外線	
vol./vol.	体積単位の割合	40
wt./wt.	重量単位の割合	

【0045】

以下の実施例で調製した化合物の合成に使用した装置

NMRスペクトルを、Bruker Avance III 500 MHz分析計(500 MHzでの¹H、125.7 MHzでの¹³C)において測定した。高分解能質量スペクトル(HR MS)を、エレクトロスプレーイオン化を用いて、LTQ Orbitrap XLハイブリッド質量分析計(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)において測定した。

【0046】

合成中、トリフルオロ酢酸→アセトニトリルの0.1%(vol./vol.)水溶液

10

20

30

40

50

の勾配を用いて、デュアルUV検出器（210および254nm）を有するTeledyne ISCO CombiFLASH Rf+において、逆相FLASHクロマトグラフィー（シリカゲルC18 230~400メッシュ）によって物質を精製した。

【0047】

Bischoff ProntoSIL HPLCカラム（100×2.0mm、Prontopearl TPP 120-2.2-C18 SH、2.2μm）および0.1%（vol./vol.）ギ酸を添加した水→アセトニトリルの勾配を用いて、0.5ml/分の流速で、PDA（ダイオードアレイ、190~800nm）およびQDA（100~1250m/z）検出器を有するWaters Acquity H-class UPLCにおいて、UHPLC-MSによって、反応中の純度および変換をモニターした。

10

【0048】

20

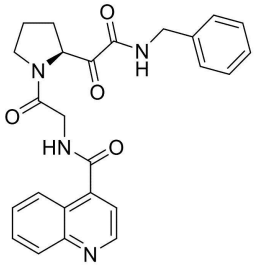
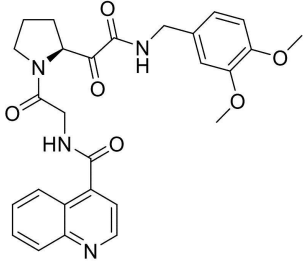
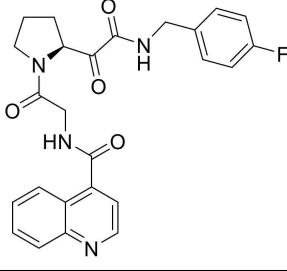
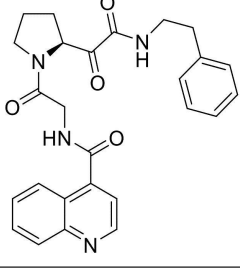
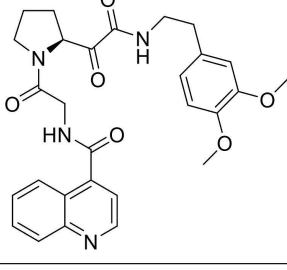
30

40

50

【表 2】

以下の実施例で調製された化合物の概観

実施例	化合物	構造	系統名
1	3 a		(S) - N - (2 - (2 - (2 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
2	3 b		(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
3	3 c		(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((4 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
4	3 d		(S) - N - (2 - オキソ - 2 - (2 - (2 - オキソ - 2 - (フェネチルアミノ) アセチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
5	3 e		(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3, 4 - ジメトキシフェネチル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

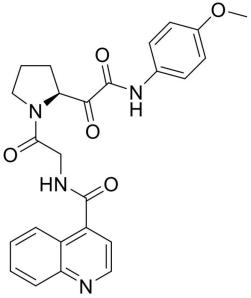
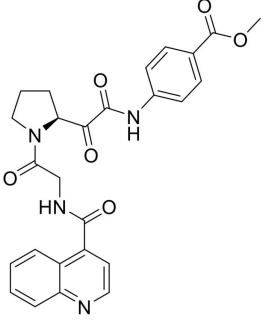
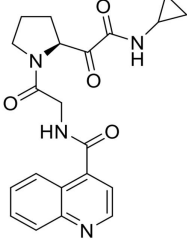
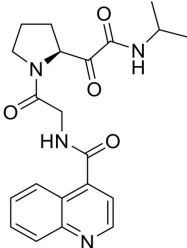
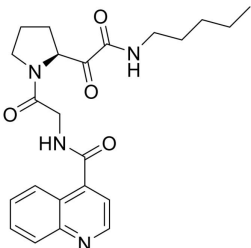
10

20

30

40

50

6	3 f		(S) - N - (2 - (2 - (2 - (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
7	3 g		メチル (S) - 4 - (2 - オキソ - 2 - (1 - (キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) - ピロリジン - 2 - イル) アセトアミド) - ベンゾアート
8	3 h		(S) - N - (2 - (2 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
9	3 i		(S) - N - (2 - (2 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド
10	3 j		(S) - N - (2 - オキソ - 2 - (2 - (2 - オキソ - 2 - (ペンチルアミノ) アセチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

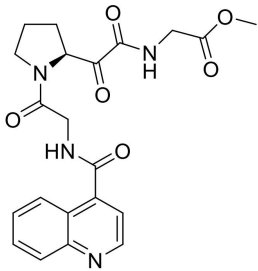
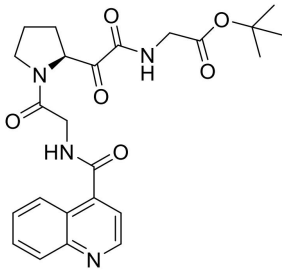
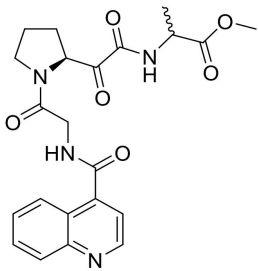
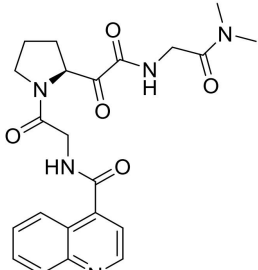
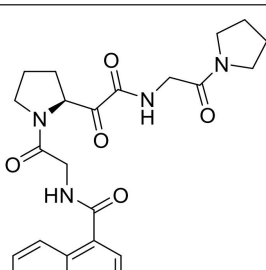
10

20

30

40

50

1 1	3 k		メチル (S) - (2-オキソ -2- (1- (キノリン- 4-カルボニル) グリシル) ピロリジン-2-イル) アセ チル) グリシナート
1 2	3 l		<i>tert</i> -ブチル (S) - (2-オキソ-2- (1- (キノリン-4-カルボニ ル) グリシル) -ピロリジ ン-2-イル) アセチル) グ リシナート
1 3	3 m		メチル (2-オキソ-2- ((S) -1- (キノリン -4-カルボニル) -グリシ ル) ピロリジン-2-イル) アセチル) アラニナート
1 4	5 a		(S) -N- (2- (2- (2- (2- (ジメチルア ミノ) -2-オキソエチル) アミノ) -2-オキソアセ チル) ピロリジン-1-イル) -2-オキソエチル) キノ リン-4-カルボキサミド
1 5	5 b		(S) -N- (2- (2- (2- (2- (エチル (プ ロピル) アミノ) -2-オ キソエチル) アミノ) -2- オキソアセチル) ピロリ ジン-1-イル) -2-オキソ エチル) キノリン-4-カル ボキサミド

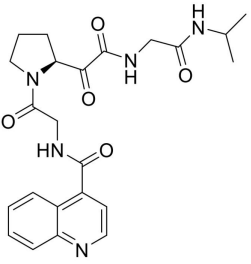
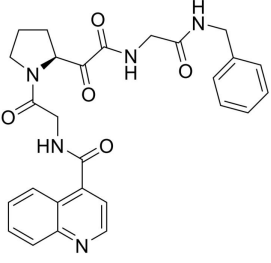
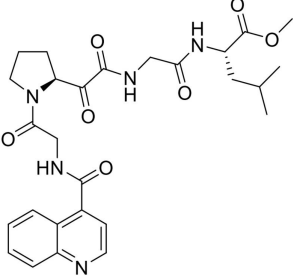
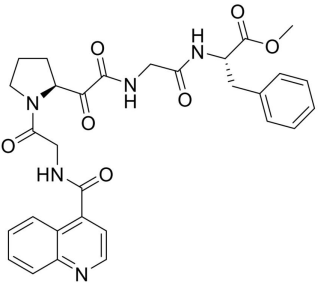
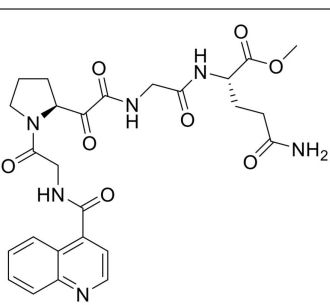
10

20

30

40

50

1 6	5 c		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(2-(2-((2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド
1 7	5 d		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(2-(2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド
1 8	5 e		メチル (2-オキソ-2-((<i>S</i>)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-ロイシナート
1 9	5 f		メチル (2-オキソ-2-((<i>S</i>)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-フェニルアラニナート
2 0	5 g		メチル (2-オキソ-2-((<i>S</i>)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-グルタミナート

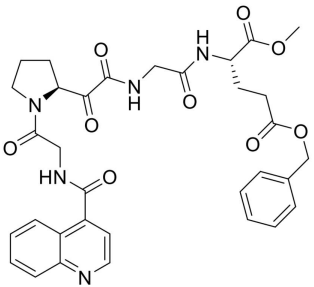
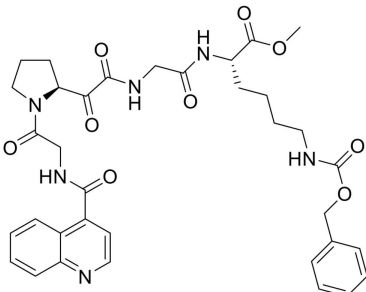
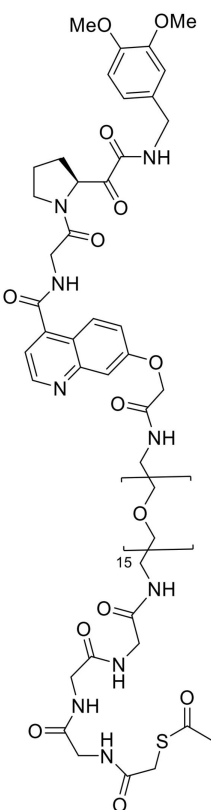
10

20

30

40

50

2 1	5 h		5-ベンジル 1-メチル (2-オキソ-2-((<i>S</i>)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-グルタマート
2 2	5 i		ベンジル <i>N</i> ⁶ -((ベンジルオキシ)カルボニル)- <i>N</i> ² -((2-オキソ-2-((<i>S</i>)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル)-L-リシナート
2 3	9		(<i>S</i>)- <i>S</i> -(62-((4-((2-((2-((3,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバモイル)キノリン-7-イル)オキシ)-2,5,8,11,61-ペンタオキソ-15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57-ペンタデカオキサ-3,6,9,12,60-ペンタアザドヘキサコンチル)エタンチオアート

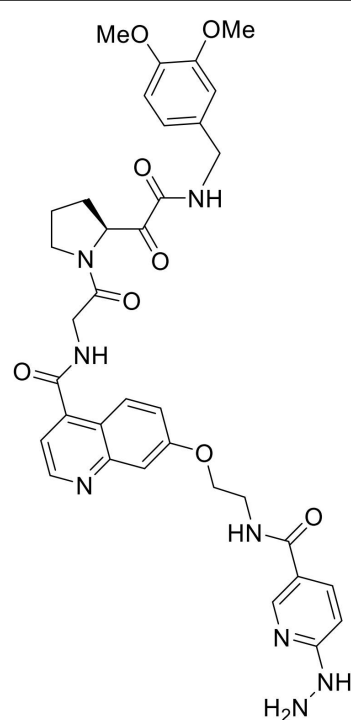
10

20

30

40

50

24	12		(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - (2 - (6 - ヒドラジニルニコチンアミド) エトキシ) キノリン - 4 - カルボキサミド
----	----	---	--

10

20

【 0 0 4 9 】

一般的手順 1 : P a s s e r i n i 反応、酸脱保護および塩基性トランスアシル化の配列 B o c - L - プロリナール (1 当量) 、 N - C b z - グリシン (1 当量) および対応するイソニトリル (1 当量) を無水 D C M に溶解し、得られた混合物を室温で 4 時間撹拌した。完全変換 (L C - M S) で、トリフルオロ酢酸を加え、混合物をさらに 1 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで D C M に再溶解した。撹拌および 0 に冷却しながら、トリエチルアミンを混合物に滴下した。混合物を、完全変換まで室温でさらに撹拌した (L C - M S 、最大 3 時間) 。混合物の液体部分を減圧下で蒸発させ、残渣を D C M に再溶解した。混合物の極性部分を水中に抽出し (3 x) 、有機相をブラインおよび硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、 α - ヒドロキシアミド 4 を得た。 α - ヒドロキシアミド 4 は、精製せずに次の反応に使用した。反応収率は、B o c - L - プロリナールの使用量に基づいて算出される。一般的手順 1 において、ジアステレオマーの混合物が常時得られ、その保持時間は $R_{t, 1}$ および $R_{t, 2}$ として与えられる。

30

【 0 0 5 0 】

一般的手順 2 : 脱ベンジル化

C b z または B n 保護された物質をメタノールに溶解し、水酸化パラジウム石炭を混合物に添加した。混合物を水素雰囲気中に置き、3 時間撹拌した。触媒を濾過によって混合物から分離し、液体部分を減圧下で濃縮した。残留溶媒および水を高真空下で混合物から除去した。このようにして得られた物質を、さらに精製することなく次の反応に使用した。

40

【 0 0 5 1 】

一般的手順 3 : T S T U を用いたペプチド形成縮合

カルボン酸 (1 当量) 、 T S T U (1 当量) および D I P E A を無水 D M F に溶解した。室温で 1 時間撹拌した後、アミン (1 . 1 当量) の無水 D M F 溶液を混合物に加え、得られた混合物を一晩撹拌した。生成物を逆相 F L A S H クロマトグラフィーによって粗混合物から単離した。そのトリフルオロ酢酸塩を、所望の生成物を含有する画分の凍結乾燥によって得た。反応収率は、前駆体 4 の使用量に関して算出される。一般的手順 3 において、ジアステレオマーの混合物が常時得られ、その保持時間は $R_{t, 1}$ および $R_{t, 2}$ として報告される。

【 0 0 5 2 】

50

一般的手順 4 : 酸化

DMSO中の α -ヒドロキシアミド(1当量)およびIBX(1.5当量)の混合物を一晩撹拌した。完全変換(LC-MSによる)で、生成物を逆相FLASHクロマトグラフィーによって粗混合物から単離した。そのトリフルオロ酢酸塩を、所望の生成物を含有する画分の凍結乾燥によって得た。反応収率は、 α -ヒドロキシアミド5の使用量に関して算出される。NMRおよびLC-MS分析によれば、一般的手順4の生成物は、回転異性体の混合物として存在する。主要な回転異性体に属するシグナルのセットのみをNMRレポートに列挙する。両回転異性体の保持時間は、 $R_{t,1}$ および $R_{t,2}$ として与えられる。

【0053】

10

前駆体7の調製

メチルエステル2k(500mg、926 μ mol)を、9mlのメタノールおよび1mlの10%(wt./wt.) KOH水溶液に溶解した。室温で5時間撹拌した後、10%(wt./wt.) HClをpH7~8まで滴下して混合物を中和し、減圧下で濃縮した。生成物をFLASHクロマトグラフィーによって混合物から直接単離した。所望の生成物を含む画分(LC-MS)を凍結乾燥して、生成物トリフルオロアセタートを白色の固形物として得た(350mg、収率72%; LC-MS $R_{t,1}$ 2.64分、 $R_{t,2}$ 2.71分、 m/z 415, 30[M+H]⁺)。

【0054】

実施例1

20

(S)-N-(2-(2-(2-(ベンジルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

前駆体1a(1163mg、収率79%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.98分、 $R_{t,2}$ 4.03分、 m/z 426.36[M+H]⁺)を、一般的手順1から得た。続いて、前駆体1aを一般的手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体2aを得た(825mg、収率71%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.36分、 $R_{t,2}$ 3.45分、 m/z 447.26[M+H]⁺)。一般的手順4によって、前駆体2aを最終 α -ケトアミド3a(107mg、収率47%)に酸化した。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 9.31(bt, 1H, J_{NH,CH2} = 6.4Hz, COCONH); 9.04(m, 1H, NH-2'); 9.04(d, 1H, J_{2,3} = 4.5Hz, H-2); 8.35(bdd, 1H, J_{5,6} = 8.5Hz, J_{5,7} = 1.5Hz, H-5); 8.11(bd, 1H, J_{8,7} = 8.5Hz, H-8); 7.87(ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5Hz, J_{8,7} = 6.9Hz, J_{7,5} = 1.5Hz, H-7); 7.70(ddd, 1H, J_{6,5} = 8.5Hz, J_{6,7} = 6.9Hz, J_{6,8} = 1.3Hz, H-6); 7.63(d, 1H, J_{3,2} = 4.5Hz, H-3); 7.35-7.18(m, 5H, H-o, m, p-Bn); 5.23(dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.1および4.7Hz, H-1''); 4.36および4.32(2×dd, 2×1H, J_{gem} = 14.8Hz, J_{CH2,NH} = 6.4Hz, CH₂-Bn); 4.28および4.17(2×dd, 2×1H, J_{gem} = 16.8Hz, J_{2'',NH} = 6.0Hz, H-2''); 3.74-3.62(m, 2H, H-4''); 2.25(m, 1H, H-2''b); 2.03(m, 1H, H-3''b); 1.97-1.80(m, 2H, H-3''a, 2''a);

30

¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆): 195.57(COCONH); 166.92(CO-1'); 166.56(CO-3'); 160.60(COCONH); 149.80(CH-2); 146.60(C-8a); 143.79(C-4); 138.75(C-i-Bn); 130.85(CH-7); 128.56(CH-m-Bn); 128.32(CH-8); 127.97(CH-6); 127.57(CH-o-Bn); 127.20(CH-p-Bn); 126.24(CH-5); 124.58(C-4a); 119.41(CH-3); 60.47(CH-1''); 46.1

40

50

2 (CH₂ - 4'') ; 42.31 (CH₂ - Bn) ; 41.56 (CH₂ - 2') ; 27.94 (CH₂ - 2'') ; 24.81 (CH₂ - 3'') ;

LC-MS R_{t,1} 3.49分、R_{t,2} 3.60分、m/z 445.27 [M+H]⁺ ;

C₂₅H₂₅N₄O₄のHR MS [M+H]⁺ 計算値445.18703 ; 実測値445.18668。

【0055】

実施例 2

(S)-N-(2-(2-(2-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

10

前駆体4d(1176mg、収率88% ; LC-MS R_{t,1} 3.79分、R_{t,2} 3.85分、m/z 486.16 [M+H]⁺)を、一般的手順1から得た。続いて、前駆体4dを一般的手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体2b(130mg、収率92% ; LC-MS R_{t,1} 3.00分、R_{t,2} 3.07分、m/z 507.25 [M+H]⁺)を得た。一般的手順4によって、前駆体2bを最終α-ケトアミド3bに酸化した(20mg、収率53%)。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 9.22 (bt, 1H, J_{NH,CH2} = 6.3Hz, COCONH) ; 9.03 - 8.97 (m, 2H, NH-2', H-2) ; 8.32 (dd, 1H, J_{5,6} = 8.4Hz, J_{5,7} = 1.4Hz, H-5) ; 8.09 (bd, 1H, J_{8,7} = 8.5Hz, H-8) ; 7.83 (ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5Hz, J_{8,7} = 6.9Hz, J_{7,5} = 1.4Hz, H-7) ; 7.66 (ddd, 1H, J_{6,5} = 8.5Hz, J_{6,7} = 6.9Hz, J_{6,8} = 1.2Hz, H-6) ; 7.57 (d, 1H, J_{3,2} = 4.4Hz, H-3) ; 6.91 (d, 1H, J_{2,6} = 2.0Hz, H-2-Ph) ; 6.86 (d, 1H, J_{5,6} = 8.3Hz, H-5-Ph) ; 6.79 (dd, 1H, J_{6,5} = 8.2Hz, J_{6,2} = 2.0Hz, H-6-Ph) ; 5.23 (dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.2および4.7Hz, H-1'') ; 4.33 - 4.21 (m, 3H, CH₂-Ph, H-2'b) ; 4.15 (dd, 1H, J_{gem} = 16.7Hz, J_{2'a,NH} = 5.9Hz, H-2'a) ; 3.70 (s, 3H, CH₃O-3-Ph) ; 3.69 (s, 3H, CH₃O-4-Ph) ; 3.70 - 3.62 (m, 2H, H-4'') ; 2.24 (m, 1H, H-2''b) ; 2.01 (m, 1H, H-3''b) ; 1.90 (m, 1H, H-3''a) ; 1.84 (m, 1H, H-2''a) ;

20

30

¹³C NMR (125.7MHz, DMSO-d₆) : 195.66 (COCONH) ; 167.08 (CO-1') ; 166.56 (CO-3') ; 160.48 (COCONH) ; 150.15 (CH-2) ; 148.75 (C-3-Ph) ; 148.05 (C-4-Ph) ; 147.42 (C-8a) ; 142.98 (C-4) ; 131.10 (C-1-Ph) ; 130.40 (CH-7) ; 128.89 (CH-8) ; 127.69 (CH-6) ; 126.14 (CH-5) ; 124.49 (C-4a) ; 119.75 (CH-6-Ph) ; 119.33 (CH-3) ; 111.84 (CH-5-Ph) ; 111.69 (CH-2-Ph) ; 60.40 (CH-1'') ; 55.70および55.58 (CH₃O) ; 46.12 (CH₂-4'') ; 42.08 (CH₂-Ph) ; 41.54 (CH₂-2') ; 27.95 (CH₂-2'') ; 24.81 (CH₂-3'') ;

40

LC-MS R_{t,1} 3.32分、R_{t,2} 3.44分、m/z 505.22 [M+H]⁺ ;

C₂₇H₂₉N₄O₆のHR MS [M+H]⁺ 計算値505.20816 ; 実測値505.20740。

【0056】

実施例 3

50

(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((4 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

前駆体 1c (113 mg、収率 51% ; LC-MS $R_{t,1}$ 4.08 分、 $R_{t,2}$ 4.14 分、 m/z 444.06 $[M+H]^+$) を、一般の手順 1 から得た。続いて、前駆体 1c を一般の手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2c (70 mg、収率 74% ; LC-MS $R_{t,1}$ 3.52 分、 $R_{t,2}$ 3.61 分、 m/z 465.01 $[M+H]^+$) を得た。一般の手順 4 によって、前駆体 2c を最終 α - ケトアミド 3c (37 mg、収率 65%) に酸化した。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 9.32 (bt, 1H, J_{NH,CH_2} = 6.4 Hz, COCONH) ; 9.05 (t, 1H, $J_{NH,2'}$ = 6.0 Hz, NH-2') ; 9.04 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 4.5 Hz, H-2) ; 8.34 (dd, 1H, $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, $J_{5,7}$ = 1.5 Hz, H-5) ; 8.11 (dm, 1H, $J_{8,7}$ = 8.5 Hz, H-8) ; 7.87 (ddd, 1H, $J_{7,8}$ = 8.5 Hz, $J_{8,7}$ = 6.9 Hz, $J_{7,5}$ = 1.5 Hz, H-7) ; 7.70 (ddd, 1H, $J_{6,5}$ = 8.5 Hz, $J_{6,7}$ = 6.9 Hz, $J_{6,8}$ = 1.3 Hz, H-6) ; 7.62 (d, 1H, $J_{3,2}$ = 4.5 Hz, H-3) ; 7.31 (m, 2H, H-o-Ph) ; 7.13 (m, 2H, H-m-Ph) ; 5.22 (dd, 1H, $J_{1'',2''}$ = 9.2 および 4.7 Hz, H-1'') ; 4.32 (bd, 2H, $J_{CH_2,NH}$ = 6.5 Hz, CH_2 -Ph) ; 4.27 および 4.17 (2 $\times$ dd, 2 $\times$ 1H, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{2',NH}$ = 6.0 Hz, H-2') ; 3.71 - 3.62 (m, 2H, H-4'') ; 2.24 (m, 1H, H-2''b) ; 2.01 (m, 1H, H-3''b) ; 1.89 (m, 1H, H-3''a) ; 1.86 (m, 1H, H-2''a) ;

^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO- d_6) : 195.56 (COCONH) ; 166.98 (CO-1') ; 166.61 (CO-3') ; 161.50 (d, $J_{C,F}$ = 242.6 Hz, C-p-Ph) ; 160.54 (COCONH) ; 149.87 (CH-2) ; 146.71 (C-8a) ; 143.72 (C-4) ; 134.99 (d, $J_{C,F}$ = 3.0 Hz, C-i-Ph) ; 130.84 (CH-7) ; 129.69 (d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, CH-o-Ph) ; 128.33 (CH-8) ; 127.98 (CH-6) ; 126.25 (CH-5) ; 124.60 (C-4a) ; 119.43 (CH-3) ; 115.34 (d, $J_{C,F}$ = 21.3 Hz, CH-m-Ph) ; 60.51 (CH-1'') ; 46.16 (CH_2 -4'') ; 41.66 (CH_2 -Ph) ; 41.59 (CH_2 -2') ; 27.97 (CH_2 -2'') ; 24.85 (CH_2 -3'') ; LC-MS $R_{t,1}$ 3.65 分、 $R_{t,2}$ 3.78 分、 m/z 462.99 $[M+H]^+$;

$C_{25}H_{24}FN_4O_4$ の HR MS $[M+H]^+$ 計算値 463.17761 ; 実測値 463.17741。

【0057】

実施例 4

(S) - N - (2 - オキソ - 2 - (2 - (2 - オキソ - 2 - (フェネチルアミノ) アセチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

前駆体 1d (380 mg、収率 85% ; LC-MS $R_{t,1}$ 4.08 分、 $R_{t,2}$ 4.14 分、 m/z 440.32 $[M+H]^+$) を、一般の手順 1 から得た。続いて、前駆体 1d を一般の手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2d (286 mg、収率 68% ; LC-MS $R_{t,1}$ 3.49 分、 $R_{t,2}$ 3.59 分、 m/z 461.30 $[M+H]^+$) を得た。一般の手順 4 によって、前駆体 2d を最終 α - ケトアミド 3d (74 mg、収率 67%) に酸化した。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : 9.02 (t, 1H, $J_{NH,2'}$ = 6.0 Hz, NH-2') ; 9.01 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 4.4 Hz, H-2) ; 8.8

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.34 (dm, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, H-5); 8.09 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H-8); 7.84 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H-7); 7.68 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H-6); 7.58 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.4$ Hz, H-3); 7.28 (m, 2H, H-m-Ph); 7.23 - 7.16 (m, 3H, H-o, p-Ph); 5.20 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.1$ および 4.6 Hz, H-1''); 4.26 および 4.16 ($2 \times$ dd, $2 \times$ 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2',NH} = 6.0$ Hz, H-2'); 3.70 - 3.62 (m, 2H, H-4'); 3.42 - 3.31 (m, 2H, CH₂CH₂-Ph); 2.78 (t, 2H, $J_{CH_2,CH_2} = 7.7$ Hz, CH₂CH₂-Ph); 2.21 (m, 1H, H-2'')b); 2.00 (m, 1H, H-3'')b); 1.87 (m, 1H, H-3'')a); 1.77 (m, 1H, H-2'')a);

10

^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO- d_6): 195.54 (COCONH); 167.10 (CO-1'); 166.58 (CO-3'); 160.39 (COCONH); 150.12 (CH-2); 147.29 (C-8a); 143.21 (C-4); 139.27 (C-i-Ph); 130.53 (CH-7); 128.88 (CH-o-Ph); 128.78 (CH-8); 128.61 (CH-m-Ph); 127.76 (CH-6); 126.44 (CH-p-Ph); 126.19 (CH-5); 124.53 (C-4a); 119.35 (CH-3); 60.51 (CH-1''); 46.11 (CH₂-4'); 41.58 (CH₂-2'); 40.44 (CH₂CH₂-Ph); 34.83 (CH₂CH₂-Ph); 27.83 (CH₂-2''); 24.72 (CH₂-3'');

20

LC-MS $R_{t,1}$ 3.63分、 $R_{t,2}$ 3.73分、 m/z 459.25 [M+H]⁺;

C₂₆H₂₅N₄O₄のHR MS [M+H]⁺ 計算値459.20268; 実測値459.20258。

【0058】

実施例5

(S)-N-(2-(2-(2-(3,4-ジメトキシフェネチル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

30

前駆体1e (LC-MS $R_{t,1}$ 3.85分、 $R_{t,2}$ 3.91分、 m/z 500.28 [M+H]⁺)を、一般の手順1から得た。続いて、前駆体1eを、一般の手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体2e (260mg、収率59%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.28分、 $R_{t,2}$ 3.38分、 m/z 521.27 [M+H]⁺)を得た。一般の手順4によって、前駆体2eを最終 α -ケトアミド3e (88mg、収率88%)に酸化した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 9.04 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, H-2); 9.04 (m, 1H, NH-2'); 8.78 (bt, 1H, $J_{NH,CH_2} = 6.0$ Hz, COCONH); 8.36 (bdd, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, $J_{5,7} = 1.5$ Hz, H-5); 8.11 (bd, 1H, $J_{8,7} = 8.4$ Hz, H-8); 7.87 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H-7); 7.71 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H-6); 7.62 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.5$ Hz, H-3); 6.84 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-5-Ph); 6.78 (d, 1H, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, H-2-Ph); 6.70 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8.2$ Hz, $J_{6,2} = 2.0$ Hz, H-6-Ph); 5.21 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.3$ および 4.7 Hz, H-1''); 4.25 および 4.17 ($2 \times$ dd, $2 \times$ 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2',NH} = 6.1$ Hz, H-2'); 3.71 (s, 3H

40

50

, CH₃O - 3 - Ph); 3.69 (s, 3H, CH₃O - 4 - Ph); 3.70 - 3.60 (m, 2H, H - 4''); 3.35 (m, 2H, CH₂CH₂ - Ph); 2.72 (t, 2H, J_{CH₂}, CH₂ = 7.4 Hz, CH₂CH₂ - Ph); 2.21 (m, 1H, H - 2'')b); 2.00 (m, 1H, H - 3'')b); 1.85 (m, 1H, H - 3'')a); 1.77 (m, 1H, H - 2'')a);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆): 195.57 (COCONH); 166.92 (CO - 1'); 166.54 (CO - 3'); 160.37 (COCONH); 149.80 (CH - 2); 148.78 (C - 3 - Ph); 147.45 (C - 4 - Ph); 146.60 (C - 8a); 143.82 (C - 4); 131.67 (C - 1 - Ph); 130.86 (CH - 7); 128.22 (CH - 8); 127.97 (CH - 6); 126.26 (CH - 5); 124.59 (C - 4a); 120.65 (CH - 6 - Ph); 119.40 (CH - 3); 112.60 (CH - 2 - Ph); 112.03 (CH - 5 - Ph); 60.52 (CH - 1''); 55.68 (CH₃O - 4 - Ph); 55.54 (CH₃O - 3 - Ph); 46.10 (CH₂ - 4''); 41.58 (CH₂ - 2'); 40.57 (CH₂CH₂ - Ph); 34.33 (CH₂CH₂ - Ph); 27.82 (CH₂ - 2''); 24.70 (CH₂ - 3'');

LC - MS R_t, 1 3.41分、R_t, 2 3.52分、m/z 519.23 [M + H]⁺;

C₂₈H₃₁N₄O₆のHR MS [M + H]⁺ 計算値519.22381; 実測値519.22360。

【0059】

実施例 6

(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((4 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

前駆体 1 f (325 mg、収率 79%; LC - MS R_t, 1 3.97分、R_t, 2 4.04分、m/z 464.26 [M + Na]⁺) を、一般の手順 1 から得た。続いて、前駆体 1 f を一般の手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2 f (171 mg、収率 40%; LC - MS R_t, 1 3.32分、R_t, 2 3.45分、m/z 463.25 [M + H]⁺) を得た。一般の手順 4 によって、前駆体 2 f を最終 α - ケトアミド 3 f (77 mg、収率 63%) に酸化した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆): 10.56 (s, 1H, NH - Ph); 9.04 (bt, 1H, J_{7NH}, 2' = 6.0 Hz, NH - 2'), 9.01 (d, 1H, J_{2,3} = 4.4 Hz, H - 2); 8.33 (bdd, 1H, J_{5,6} = 8.5 Hz, J_{5,7} = 1.5 Hz, H - 5); 8.09 (dm, 1H, J_{8,7} = 8.5 Hz, H - 8); 7.83 (ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5 Hz, J_{8,7} = 6.9 Hz, J_{7,5} = 1.5 Hz, H - 7); 7.74 (m, 2H, H - o - Ph); 7.68 (ddd, 1H, J_{6,5} = 8.5 Hz, J_{6,7} = 6.9 Hz, J_{6,8} = 1.3 Hz, H - 6); 7.58 (d, 1H, J_{3,2} = 4.4 Hz, H - 3); 6.93 (m, 2H, H - m - Ph); 5.30 (dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.0 および 4.6 Hz, H - 1''); 4.27 および 4.20 (2 × dd, 2 × 1H, J_{gem} = 16.9 Hz, J_{2'',NH} = 6.0 Hz, H - 2'); 3.73 (s, 3H, CH₃O - Ph); 3.76 - 3.65 (m, 2H, H - 4''); 2.29 (m, 1H, H - 2'')b); 2.04 (m, 1H, H - 3'')b); 2.00 - 1.89 (m, 2H, H - 3'')a, H - 2'')a);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆): 195.68 (COCONH); 167.07 (CO - 1'); 166.68 (CO - 3'); 158.54 (COCONH); 156.35 (C - p - Ph); 150.06 (CH - 2); 147.16 (C - 8a); 143.28 (C - 4); 130.75 (C - i - Ph); 130.57 (CH - 7); 128.68 (CH - 8); 127.79 (CH - 6); 126.18 (CH - 5); 124.52 (C - 4a); 122.19 (CH - o - Ph); 119.36 (C

10

20

30

40

50

H - 3) ; 114.11 (CH - m - Ph) ; 60.38 (CH - 1'') ; 55.42 (CH₃O - Ph) ; 46.19 (CH₂ - 4'') ; 41.56 (CH₂ - 2') ; 28.12 (CH₂ - 2'') ; 24.94 (CH₂ - 3'') ;

LC - MS R_t, 1 3.48分、R_t, 2 3.62分、m/z 461.24 [M + H]⁺ ;

C₂₅H₂₅N₄O₅のHR MS [M + H]⁺ 計算値461.18195 ; 実測値461.18205。

【0060】

実施例 7

メチル (S) - 4 - (2 - オキソ - 2 - (1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシ
ル) ピロリジン - 2 - イル) アセトアミド) ベンゾア - ト

10

前駆体 1 g (LC - MS R_t, 1 4.03分、R_t, 2 4.11分、m/z 492.20 [M + Na]⁺) を、一般的手順 1 から得た。続いて、前駆体 1 g を一般的手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2 g (137 mg、収率 32% ; LC - MS R_t, 1 3.42分、R_t, 2 3.57分、m/z 491.21 [M + H]⁺) を得た。一般の手順 4 によって、前駆体 2 g を最終 α - ケトアミド 3 g (76 mg、収率 72%) に酸化した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 10.98 (s, 1H, COCONH) ; 9.04 (t, 1H, J_{NH, CH2} = 6.0 Hz, NH - 2') ; 9.00 (d, 1H, J_{2, 3} = 4.4 Hz, H - 2) ; 8.30 (dm, 1H, J_{5, 6} = 8.5 Hz, H - 5) ; 8.08 (dm, 1H, J_{8, 7} = 8.5 Hz, H - 8) ; 8.00 - 7.93 (m, 4H, H - o, m - Ph) ; 7.82 (ddd, 1H, J_{7, 8} = 8.5 Hz, J_{8, 7} = 6.9 Hz, J_{7, 5} = 1.4 Hz, H - 7) ; 7.65 (ddd, 1H, J_{6, 5} = 8.5 Hz, J_{6, 7} = 6.9 Hz, J_{6, 8} = 1.3 Hz, H - 6) ; 7.57 (d, 1H, J_{3, 2} = 4.4 Hz, H - 3) ; 5.26 (dd, 1H, J_{1'', 2''} = 8.9 および 4.7 Hz, H - 1'') ; 4.27 (dd, 1H, J_{gem} = 16.9 Hz, J_{2' b, NH} = 5.9 Hz, H - 2' b) ; 4.20 (dd, 1H, J_{gem} = 16.7 Hz, J_{2' a, NH} = 6.1 Hz, H - 2' a) ; 3.83 (s, 3H, CH₃COO) ; 3.78 - 3.67 (m, 2H, H - 4'') ; 2.29 (m, 1H, H - 2' b) ; 2.09 - 1.94 (m, 3H, H - 3'', H - 2' a) ;

20

30

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆) : 195.08 (COCONH) ; 167.09 (CO - 1') ; 166.81 (CO - 3') ; 165.98 (CH₃COO) ; 159.46 (COCONH) ; 150.08 (CH - 2) ; 147.23 (C - 8a) ; 143.14 (C - 4) ; 142.16 (C - i - Ph) ; 130.51 (CH - 7) ; 130.41 (CH - m - Ph) ; 128.74 (CH - 8) ; 127.74 (CH - 6) ; 126.15 (CH - 5) ; 125.49 (C - p - Ph) ; 124.50 (C - 4a) ; 120.32 (CH - o - Ph) ; 119.35 (CH - 3) ; 60.36 (CH - 1'') ; 52.28 (CH₃COO) ; 46.21 (CH₂ - 4'') ; 41.53 (CH₂ - 2') ; 28.16 (CH₂ - 2'') ; 25.07 (CH₂ - 3'') ;

40

LC - MS R_t, 1 3.60分、R_t, 2 3.70分、m/z 489.18 [M + H]⁺ ;

C₂₆H₂₅N₄O₆のHR MS [M + H]⁺ 計算値489.17686 ; 実測値489.17664。

【0061】

実施例 8

(S) - N - (2 - (2 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

前駆体 1 h (1608 mg、収率 75% ; LC - MS R_t, 1 3.51分、R_t, 2 3.58分、m/z 376.34 [M + H]⁺) を、一般の手順 1 から得た。続いて、

50

前駆体 1 h を一般的手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2 h を得た (176 mg、収率 78 % ; LC - MS $R_{t,1}$ 2.85 分、 $R_{t,2}$ 2.94 分、 m/z 397.36 [$M + H$]⁺)。一般的手順 4 によって、前駆体 2 h を最終 α - ケトアミド 3 h (67 mg、収率 77 %) に酸化した。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.91 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.3$ Hz, H - 2) ; 8.26 (bd, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, H - 5) ; 8.12 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H - 8) ; 7.74 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.4$ Hz, H - 7) ; 7.60 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H - 6) ; 7.48 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.3$ Hz, H - 3) ; 7.14 (bt, 1H, $J_{NH,2'} = 4.3$ Hz, NH - 2') ; 7.00 (bd, 1H, $J_{NH,CH} = 3.9$ Hz, NH - cp) ; 5.33 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.0$ および 5.5 Hz, H - 1'') ; 4.39 (dd, 1H, $J_{gem} = 17.7$ Hz, $J_{2'b,NH} = 4.6$ Hz, H - 2' b) ; 4.29 (dd, 1H, $J_{gem} = 17.7$ Hz, $J_{2'a,NH} = 4.0$ Hz, H - 2' a) ; 3.72 - 3.57 (m, 2H, H - 4'') ; 2.76 (m, 1H, CH - cp) ; 2.39 (m, 1H, H - 2'' b) ; 2.16 - 1.92 (m, 3H, H - 2'' a, H - 3'') ; 0.86 - 0.76 および 0.64 - 0.51 (2 × m, 2 × 2H, CH₂ - cp) ;

10

¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) : 194.42 (CO - 1'') ; 167.15 (CO - 1') ; 166.11 (CO - 3') ; 160.47 (CONH - cp) ; 149.73 (CH - 2) ; 148.58 (C - 8a) ; 141.07 (C - 4) ; 129.99 (CH - 7) ; 129.77 (CH - 8) ; 127.73 (CH - 6) ; 125.26 (CH - 5) ; 124.36 (C - 4a) ; 118.78 (CH - 3) ; 60.85 (CH - 1'') ; 46.35 (CH₂ - 4'') ; 42.30 (CH₂ - 2') ; 28.33 (CH₂ - 2'') ; 24.93 (CH₂ - 3'') ; 22.38 (CH - cp) ; 6.37 および 6.34 (CH₂ - cp) ;

20

LC - MS $R_{t,1}$ 2.91 分、 $R_{t,2}$ 3.04 分、 m/z 395.34 [$M + H$]⁺ ;

C₂₁H₂₃N₄O₄ の HR MS [$M + H$]⁺ 計算値 395.17138 ; 実測値 395.17106。

30

【 0062 】

実施例 9

(S) - N - (2 - (2 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

前駆体 1 i (225 mg、収率 60 % ; LC - MS $R_{t,1}$ 3.66 分、 $R_{t,2}$ 3.73 分、 m/z 378.38 [$M + H$]⁺) を、一般的手順 1 から得た。続いて、前駆体 1 i を一般的手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸と縮合させて、前駆体 2 i (80 mg、収率 48 % ; LC - MS $R_{t,1}$ 3.00 分、 $R_{t,2}$ 3.10 分、 m/z 399.36 [$M + H$]⁺) を得た。一般的手順 4 によって、前駆体 2 i を最終 α - ケトアミド 3 i (27 mg、収率 39 %) に酸化した。

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 9.06 (m, 1H, NH - 2') ; 9.05 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, H - 2) ; 8.58 (bd, 1H, $J_{NH,CH} = 8.2$ Hz, COCONH) ; 8.35 (dm, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, H - 5) ; 8.12 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H - 8) ; 7.89 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{7,6} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H - 7) ; 7.73 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H - 6) ; 7.64 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.5$ Hz, H - 3) ; 5.21 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.2$ および 4.3 Hz, H - 1'') ; 4.25 (dd, 1H,

50

$J_{gem} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{2',b}, NH = 5.9 \text{ Hz}$, $H - 2'$ (b); 4.17 (dd, $1H$, $J_{gem} = 16.9 \text{ Hz}$, $J_{2',a}, NH = 6.0 \text{ Hz}$, $H - 2'$ (a)); $3.98 - 3.87$ (m, $1H$, $(CH_3)_2CH$); $3.72 - 3.61$ (m, $2H$, $H - 4''$); 2.23 (m, $1H$, $H - 2''$ (b)); 2.00 (m, $1H$, $H - 3''$ (b)); $1.91 - 1.77$ (m, $2H$, $H - 2''$ (a), $H - 3''$ (a)); 1.11 および 1.10 ($2 \times d$, $2 \times 3H$, $(CH_3)_2CH$);
 ^{13}C NMR (125.7 MHz , $DMSO - d_6$): 195.80 (COCONH); 166.94 (CO - $1'$); 166.54 (CO - $3'$); 159.66 (COCONH); 149.82 (CH - 2); 146.58 (C - $8a$); 143.89 (C - 4); 130.92 (CH - 7); 128.21 (CH - 8); 128.00 (CH - 6); 126.28 (CH - 5); 124.61 (C - $4a$); 119.42 (CH - 3); 60.56 (CH - $1''$); 46.13 ($CH_2 - 4''$); 41.60 ($CH_2 - 2'$); 41.02 ($(CH_3)_2CH$); 27.95 ($CH_2 - 2''$); 24.74 ($CH_2 - 3''$); 22.07 ($(CH_3)_2CH$);
 LC-MS $R_{t,1}$ 3.11 分、 $R_{t,2}$ 3.22 分、 m/z 397.35 [$M+H$] $^+$;
 $C_{21}H_{25}N_4O_4$ の HR MS [$M+H$] $^+$ 計算値 397.18703 ; 実測値 397.18665 .

【0063】

実施例 10

(S)-N-(2-オキソ-2-(2-(2-オキソ-2-(ペンチルアミノ)アセチル)ピロリジン-1-イル)エチル)キノリン-4-カルボキサミド

前駆体 1 j を、一般の手順 1 から得た (370 mg 、収率 90% ; LC-MS $R_{t,1}$ 4.11 分、 $R_{t,2}$ 4.17 分、 m/z 406.39 [$M+H$] $^+$)。続いて、前駆体 1 j を一般の手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順 3 によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体 2 j (291 mg 、収率 64% ; LC-MS $R_{t,1}$ 3.50 分、 $R_{t,2}$ 3.61 分、 m/z 427.39 [$M+H$] $^+$) を得た。一般の手順 4 によって、前駆体 2 j を最終 α -ケトアミド 3 j (98 mg 、収率 70%) に酸化した。

1H NMR (500 MHz , $DMSO - d_6$): 9.03 (d, $1H$, $J_{2,3} = 4.5 \text{ Hz}$, $H - 2$); 9.03 (m, $1H$, $NH - 2'$); 8.74 (bt, $1H$, $J_{NH,CH_2} = 6.0 \text{ Hz}$, COCONH); 8.35 (bdd, $1H$, $J_{5,6} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{5,7} = 1.5 \text{ Hz}$, $H - 5$); 8.11 (bd, $1H$, $J_{8,7} = 8.5 \text{ Hz}$, $H - 8$); 7.86 (ddd, $1H$, $J_{7,8} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{8,7} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{7,5} = 1.5 \text{ Hz}$, $H - 7$); 7.71 (ddd, $1H$, $J_{6,5} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{6,7} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{6,8} = 1.3 \text{ Hz}$, $H - 6$); 7.61 (d, $1H$, $J_{3,2} = 4.5 \text{ Hz}$, $H - 3$); 5.23 (bdd, $1H$, $J_{1'',2''} = 9.3$ および 4.5 Hz , $H - 1''$); 4.26 および 4.22 ($2 \times dd$, $2 \times 1H$, $J_{gem} = 16.8 \text{ Hz}$, $J_{2',NH} = 6.0 \text{ Hz}$, $H - 2'$); $3.70 - 3.62$ (m, $2H$, $H - 4''$); $3.19 - 3.06$ (m, $2H$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$); 2.24 (m, $1H$, $H - 2''$ (b)); 2.00 (m, $1H$, $H - 3''$ (b)); $1.92 - 1.74$ (m, $2H$, $H - 3''$ (a), $2''$ (a)); 1.46 (m, $2H$, $CH_2CH_2(CH_2)_2CH_3$); $1.32 - 1.17$ (m, $4H$, $(CH_2)_2CH_2CH_2CH_3$); 0.84 (t, $3H$, $J_{CH_3,CH_2} = 7.1 \text{ Hz}$, $(CH_2)_4CH_3$);

^{13}C NMR (125.7 MHz , $DMSO - d_6$): 195.66 (COCONH); 166.96 (CO - $1'$); 166.52 (CO - $3'$); 160.42 (COCONH); 149.89 (CH - 2); 146.81 (C - $8a$); 143.61 (C - 4); 130.74 (CH - 7); 128.39 (CH - 8); 127.88 (CH - 6); 126.23 (CH - 5); 124.57 (C - $4a$); 119.38 (CH - 3); 60.46 (CH - $1''$); 46.11 ($CH_2 - 4''$); 41.57 ($CH_2 - 2'$);

; 38.79 (CH₂(CH₂)₃CH₃); 28.75 ((CH₂)₂CH₂CH₂CH₃); 28.58 (CH₂CH₂(CH₂)₂CH₃); 27.91 (CH₂-2''); 24.73 (CH₂-3''); 22.00 ((CH₂)₃CH₂CH₃); 14.12 ((CH₂)₄CH₃);

LC-MS R_{t,1} 3.63分、R_{t,2} 3.76分、m/z 425.34 [M+H]⁺;

C₂₃H₂₉N₄O₄のHR MS [M+H]⁺ 計算値425.21833; 実測値425.21812。

【0064】

実施例11

メチル(S)-(2-オキソ-2-(1-(キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシナート

前駆体1k(800mg、収率95%; LC-MS R_{t,1} 3.46分、R_{t,2} 3.51分、m/z 408.32 [M+H]⁺)を、一般の手順1から得た。続いて、前駆体1kを一般の手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体2k(500mg、収率75%; LC-MS R_{t,1} 2.84分、R_{t,2} 2.91分、m/z 429.30 [M+H]⁺)を得た。一般の手順4によって、前駆体2kを最終α-ケトアミド3k(15mg、収率46%)に酸化した。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 9.10(bt, 1H, J_{NH,CH2} = 6.1Hz, COCONH); 9.03(t, 1H, J_{NH,2'} = 6.1Hz, NH-2'); 9.02(d, 1H, J_{2,3} = 4.4Hz, H-2); 8.34(dm, 1H, J_{5,6} = 8.5Hz, H-5); 8.10(dm, 1H, J_{8,7} = 8.5Hz, H-8); 7.85(dddd, 1H, J_{7,8} = 8.5Hz, J_{8,7} = 6.9Hz, J_{7,5} = 1.4Hz, H-7); 7.71(dddd, 1H, J_{6,5} = 8.5Hz, J_{6,7} = 6.9Hz, J_{6,8} = 1.3Hz, H-6); 7.60(d, 1H, J_{3,2} = 4.4Hz, H-3); 5.22(dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.2および4.5Hz, H-1''); 4.28(dd, 1H, J_{gem} = 16.9Hz, J_{2'b,NH} = 6.1Hz, H-2'b); 4.17(dd, 1H, J_{gem} = 16.9Hz, J_{2'a,NH} = 6.0Hz, H-2'a); 3.99-3.87(m, 2H, CH₃COOCH₂); 3.72-3.60(m, 2H, H-4''); 3.65(s, 3H, CH₃COOCH₂); 2.25(m, 1H, H-2''b); 2.02(m, 1H, H-3''b); 1.88(m, 1H, H-3''a); 1.84(m, 1H, H-2''a);

¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆): 194.92(COCONH); 169.62(CH₃COO); 167.05(CO-1'); 166.63(CO-3'); 160.80(COCONH); 150.02(CH-2); 147.12(C-8a); 143.31(C-4); 130.58(CH-7); 128.63(CH-8); 127.82(CH-6); 126.19(CH-5); 124.53(C-4a); 119.37(CH-3); 60.52(CH-1''); 52.18(CH₃COO); 46.10(CH₂-4''); 41.57(CH₂-2'); 40.78(CH₃COOCH₂); 27.79(CH₂-2''); 24.72(CH₂-3'');

LC-MS R_{t,1} 2.90分、R_{t,2} 3.00分、m/z 427.29 [M+H]⁺;

C₂₁H₂₃N₄O₆のHR MS [M+H]⁺ 計算値427.16121; 実測値427.16096。

【0065】

実施例12

terc-ブチル(S)-(2-オキソ-2-(1-(キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシナート

前駆体1l(212mg、収率46%; LC-MS R_{t,1} 3.51分、R_{t,2} 3

10

20

30

40

50

. 57分、 m/z 472.28 [$M + Na$]⁺)を、一般の手順1から得た。続いて、前駆体11を一般の手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体21(140mg、収率62%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.40分、 $R_{t,2}$ 3.48分、 m/z 471.30 [$M + H$]⁺)を得た。一般の手順4によって、前駆体21を最終 α -ケトアミド31(55mg、収率50%)に酸化した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9.07 (m, 1H, NH-2'); 9.06 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, H-2); 9.00 (bt, 1H, $J_{NH,C_{H2}} = 6.2$ Hz, COCONH); 8.37 (bdd, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, $J_{5,7} = 1.5$ Hz, H-5); 8.12 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H-8); 7.88 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H-7); 7.74 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H-6); 7.65 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.5$ Hz, H-3); 5.23 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.2$ および 4.3 Hz, H-1''); 4.29 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'b,NH} = 6.1$ Hz, H-2'b); 4.17 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'a,NH} = 5.9$ Hz, H-2'a); 3.86-3.74 (m, 2H, CH₂COO); 3.72-3.62 (m, 2H, H-4''); 2.26 (m, 1H, H-2''b); 2.02 (m, 1H, H-3''b); 1.92-1.78 (m, 2H, H-3''a, 2''a); 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 195.02 (COCONH); 168.18 (CH₂COO); 166.90 (CO-1'); 166.59 (CO-3'); 160.76 (COCONH); 149.67 (CH-2); 146.27 (C-8a); 144.14 (C-4); 131.05 (CH-7); 128.13 (CH-6); 127.95 (CH-8); 126.32 (CH-5); 124.65 (C-4a); 119.46 (CH-3); 81.31 ((CH₃)₃C); 60.52 (CH-1''); 46.12 (CH₂-4''); 41.61 (CH₂-2'); 41.52 (CH₂COO); 27.92 ((CH₃)₃C); 27.83 (CH₂-2''b); 24.71 (CH₂-3'');

LC-MS $R_{t,1}$ 3.53分、 $R_{t,2}$ 3.62分、 m/z 469.29 [$M + H$]⁺;

C₂₄H₂₉N₄O₆のHR MS [$M + H$]⁺ 計算値469.20816; 実測値469.20798。

【0066】

実施例13

メチル(2-オキソ-2-((S)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)アラニナート

一般の手順1によって前駆体1ma((2-((S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)アラニン; 237mg、収率82%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.24分、 $R_{t,2}$ 3.34分、 m/z 408.27 [$M + H$]⁺)を得た。前駆体1maを、アミンの代わりに余剰のメタノールを使用する一般の手順3に対応するエステル化によって、メチルエステルに変換した(前駆体1m; 100mg、収率44%; LC-MS $R_{t,1}$ 3.60分、 $R_{t,2}$ 3.66分、 m/z 422.36 [$M + H$]⁺)。続いて、前駆体1mを一般の手順2によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般の手順3によってキノリン-4-カルボン酸と縮合させて、前駆体2m(76mg、収率58%; LC-MS $R_{t,1}$ 2.95分、 $R_{t,2}$ 3.03分、 $R_{t,2}$ 3.05分、 m/z 443.28 [$M + H$]⁺)を得た。一般の手順4によって、前駆体2mを最終 α -ケトアミド3m(49mg、収率87%)に酸化した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9.13および9.12 (2 × bd, 2

$\times 1\text{H}$, $J_{\text{NH}, \text{CH}} = 7.5\text{Hz}$, COCONH); 9.06 (m, 2H , $\text{NH} - 2'$); 9.06 ($2 \times \text{d}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{2,3} = 4.5\text{Hz}$, $\text{H} - 2$); 8.38 および 8.36 ($2 \times \text{dm}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{5,6} = 8.6\text{Hz}$, $\text{H} - 5$); 8.12 ($2 \times \text{dm}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{8,7} = 8.5\text{Hz}$, $\text{H} - 8$); 7.89 および 7.88 ($2 \times \text{ddd}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{7,8} = 8.5\text{Hz}$, $J_{8,7} = 6.9\text{Hz}$, $J_{7,5} = 1.5\text{Hz}$, $\text{H} - 7$); 7.75 および 7.73 ($2 \times \text{ddd}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{6,5} = 8.5\text{Hz}$, $J_{6,7} = 6.9\text{Hz}$, $J_{6,8} = 1.3\text{Hz}$, $\text{H} - 6$); 7.65 および 7.64 ($2 \times \text{bd}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{3,2} = 4.5\text{Hz}$, $\text{H} - 3$); 5.24 (dd , 1H , $J_{1'',2''} = 9.2$ および 4.5Hz , $\text{H} - 1''$); 5.20 (dd , 1H , $J_{1'',2''} = 9.3$ および 4.2Hz , $\text{H} - 1''$); 4.40 および 4.39 ($2 \times \text{pent}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{\text{CH}, \text{NH}} = J_{\text{CH}, \text{CH}_3} = 7.4\text{Hz}$, CH_3CH); 4.28 および 4.27 ($2 \times \text{dd}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{\text{gem}} = 16.8\text{Hz}$, $J_{2'b, \text{NH}} = 6.0\text{Hz}$, $\text{H} - 2'b$); 4.19 ($2 \times \text{dd}$, $2 \times 1\text{H}$, $J_{\text{gem}} = 16.8\text{Hz}$, $J_{2'a, \text{NH}} = 5.9\text{Hz}$, $\text{H} - 2'a$); $3.75 - 3.60$ ($2 \times \text{m}$, $2 \times 2\text{H}$, $\text{H} - 4''$); 3.64 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, CH_3COO); $2.30 - 2.20$ (m, $2 \times 1\text{H}$, $\text{H} - 2''b$); $2.06 - 1.96$ (m, $2 \times 1\text{H}$, $\text{H} - 3''b$); $1.93 - 1.77$ (m, $4 \times 1\text{H}$, $\text{H} - 3''a$, $\text{H} - 2''a$); 1.36 および 1.34 ($2 \times \text{d}$, $2 \times 3\text{H}$, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.3\text{Hz}$, CH_3CH);

10

^{13}C NMR (125.7MHz , $\text{DMSO} - d_6$): 195.25 および 195.17 (COCONH); 172.49 (CH_3COO); 167.10 ($\text{CO} - 1'$); 166.86 および 166.79 ($\text{CO} - 3'$); 160.85 および 160.48 (COCONH); 149.90 および 149.88 ($\text{CH} - 2$); 146.54 および 146.50 ($\text{C} - 8a$); 144.39 および 144.29 ($\text{C} - 4$); 131.27 および 131.24 ($\text{CH} - 7$); 128.32 および 128.29 ($\text{CH} - 6$); 128.22 および 128.16 ($\text{CH} - 8$); 126.55 および 126.50 ($\text{CH} - 5$); 124.86 および 124.85 ($\text{C} - 4a$); 119.66 ($\text{CH} - 3$); 61.10 および 60.62 ($\text{CH} - 1''$); 52.59 および 52.56 (CH_3COO); 48.10 および 48.04 (CH_3CH); 46.32 ($\text{CH}_2 - 4''$); 41.84 および 41.80 ($\text{CH}_2 - 2'$); 28.03 および 27.96 ($\text{CH}_2 - 2''$); 24.94 および 24.88 ($\text{CH}_2 - 3''$); 16.95 および 16.84 (CH_3CH);

20

30

LC-MS $R_{t,1}$ 3.07 分、 $R_{t,2}$ 3.15 分、 m/z 441.25 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0067】

実施例 14

(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) アミノ) - 2 - オキサセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) キノリン - 4 - カルボキサミド

連続した一般の手順 3 および 4 において、 α - ケトアミド 5a (29mg 、収率 69%) を、前駆体 7 およびジメチルアミンのエタノール溶液 ($5.6\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) から調製した。

40

^1H NMR (500MHz , $\text{DMSO} - d_6$): 9.04 (m, 1H , $\text{NH} - 2'$); 9.02 (d, 1H , $J_{2,3} = 4.5\text{Hz}$, $\text{H} - 2$); 8.50 (bt, 1H , $J_{\text{NH}, \text{CH}_2} = 5.5\text{Hz}$, COCONH); 8.34 (dm, 1H , $J_{5,6} = 8.5\text{Hz}$, $\text{H} - 5$); 8.10 (dm, 1H , $J_{8,7} = 8.5\text{Hz}$, $\text{H} - 8$); 7.85 (ddd, 1H , $J_{7,8} = 8.5\text{Hz}$, $J_{8,7} = 6.9\text{Hz}$, $J_{7,5} = 1.5\text{Hz}$, $\text{H} - 7$); 7.71 (ddd, 1H , $J_{6,5} = 8.5\text{Hz}$, $J_{6,7} = 6.9\text{Hz}$, $J_{6,8} = 1.3\text{Hz}$, $\text{H} - 6$); 7.61 (d, 1H , $J_{3,2} = 4.5\text{Hz}$, $\text{H} - 3$); 5.24 (dd, 1H , $J_{1'',2''} = 9.2$ および 4.2Hz , $\text{H} - 1''$); 4.29 (dd, 1H , $J_{\text{gem}} = 16.8\text{Hz}$, $J_{2'b, \text{NH}} = 6.2\text{Hz}$, $\text{H} - 2'b$); 4.16 (dd

50

, 1 H, $J_{gem} = 16.8 \text{ Hz}$, $J_{2'a, NH} = 5.8 \text{ Hz}$, H - 2' a); 4.03 および 3.98 (2 × dd, 2 × 1 H, $J_{gem} = 17.0 \text{ Hz}$, $J_{CH_2, NH} = 5.7 \text{ Hz}$; CH₂CON); 3.72 - 3.61 (m, 2 H, H - 4''); 2.96 および 2.83 (2 × s, 2 × 3 H, (CH₃)₂N); 2.25 (m, 1 H, H - 2' b); 2.02 (m, 1 H, H - 3' b); 1.93 - 1.81 (m, 2 H, H - 3' a, 2' a);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆): 195.18 (COCONH), 167.25 (CH₂CON); 167.05 (CO - 1'); 166.64 (CO - 3'); 160.26 (COCONH); 149.98 (CH - 2); 146.99 (C - 8 a); 143.45 (C - 4); 130.68 (CH - 7); 128.53 (CH - 8); 127.90 (CH - 6); 126.22 (CH - 5); 124.56 (C - 4 a); 119.41 (CH - 3); 60.46 (CH - 1''); 46.13 (CH₂ - 4''); 41.59 (CH₂ - 2'); 40.68 (CH₂CON); 35.86 および 35.34 ((CH₃)₂N); 27.77 (CH₂ - 2''); 24.72 (CH₂ - 3'');

LC - MS R_{t, 1} 2.79 分、R_{t, 2} 2.88 分、m/z 440.26 [M + H]⁺;

C₂₂H₂₆N₅O₅ の HR MS [M + H]⁺ 計算値 440.19285; 実測値 440.19275。

【0068】

実施例 15

(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (エチル(プロピル)アミノ) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 2 - オキソアセチル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)キノリン - 4 - カルボキサミド

連続する一般の手順 3 および 4 において、α - ケトアミド 5 b (18 mg、収率 50%) を前駆体 7 およびピロリジンから調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆): 9.02 (m, 1 H, NH - 2'); 9.00 (d, 1 H, $J_{2, 3} = 4.4 \text{ Hz}$, H - 2); 8.56 (bt, 1 H, $J_{NH, CH_2} = 5.7 \text{ Hz}$, COCONH); 8.33 (bdd, 1 H, $J_{5, 6} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{5, 7} = 1.5 \text{ Hz}$, H - 5); 8.09 (dm, 1 H, $J_{8, 7} = 8.5 \text{ Hz}$, H - 8); 7.84 (ddd, 1 H, $J_{7, 8} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{8, 7} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{7, 5} = 1.5 \text{ Hz}$, H - 7); 7.70 (ddd, 1 H, $J_{6, 5} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{6, 7} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{6, 8} = 1.3 \text{ Hz}$, H - 6); 7.58 (d, 1 H, $J_{3, 2} = 4.4 \text{ Hz}$, H - 3); 5.23 (dd, 1 H, $J_{1'', 2''} = 9.2$ および 4.3 Hz , H - 1''); 4.28 (dd, 1 H, $J_{gem} = 16.8 \text{ Hz}$, $J_{2'b, NH} = 6.1 \text{ Hz}$, H - 2' b); 4.15 (dd, 1 H, $J_{gem} = 16.8 \text{ Hz}$, $J_{2'a, NH} = 5.8 \text{ Hz}$, H - 2' a); 3.98 - 3.87 (m, 2 H, CH₂CONH); 3.72 - 3.62 (m, 2 H, H - 4''); 3.41 および 3.29 (2 × t, 2 × 2 H, $J_{CH_2, CH_2} = 6.9 \text{ Hz}$; CH₂ - 2, 5 - C₄H₈N); 2.24 (m, 1 H, H - 2' b); 2.01 (m, 1 H, H - 3' b); 1.92 - 1.71 (m, 6 H, H - 3' a, 2' a, H - 3, 4 - C₄H₈N);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆): 195.21 (COCONH), 167.14 (CO - 1'); 166.66 (CO - 3'); 165.62 (CH₂CONH); 160.35 (COCONH); 150.17 (CH - 2); 147.39 (C - 8 a); 143.06 (C - 4); 130.47 (CH - 7); 128.86 (CH - 8); 127.77 (CH - 6); 126.17 (CH - 5); 124.51 (C - 4 a); 119.38 (CH - 3); 60.52 (CH - 1''); 46.14 (CH₂ - 4''); 45.89 および 45.15 (CH₂ - 2, 5 - C₄H₈N); 41.59 (CH₂ - 2'); 41.41 (CH₂CON); 27.78 (CH₂ - 2''); 25.81 (CH₂ - 3 - C₄H₈N または CH₂ - 4 - C₄H₈N); 24.73 (CH₂ - 3'')

; 23.9481 (CH₂-3-C₄H₈NまたはCH₂-4-C₄H₈N);
LC-MS R_{t,1} 2.98分、R_{t,2} 3.03分、m/z 466.26 [M+H]⁺。

【0069】

実施例16

(S)-N-(2-(2-(2-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

連続する一般の手順3および4において、α-ケトアミド5c(21mg、収率66%)を前駆体7およびイソプロピルアミンから調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 9.02 (t, 1H, J_{NH,2'} = 6.0 Hz, NH-2'); 9.00 (d, 1H, J_{2,3} = 4.4 Hz, H-2); 8.67 (t, 1H, J_{NH,CH2} = 6.0 Hz, COCONH); 8.33 (ddd, 1H, J_{5,6} = 8.5 Hz, J_{5,7} = 1.5 Hz, J_{5,8} = 0.6 Hz, H-5); 8.09 (dm, 1H, J_{8,7} = 8.5 Hz, H-8); 7.84 (ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5 Hz, J_{8,7} = 6.9 Hz, J_{7,5} = 1.5 Hz, H-7); 7.83 (m, 1H, (CH₃)₂CHNH); 7.69 (ddd, 1H, J_{6,5} = 8.5 Hz, J_{6,7} = 6.9 Hz, J_{6,8} = 1.3 Hz, H-6); 7.58 (d, 1H, J_{3,2} = 4.4 Hz, H-3); 5.23 (dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.2および4.2 Hz, H-1''); 4.28 (dd, 1H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{2'b,NH} = 6.1 Hz, H-2'b); 4.17 (dd, 1H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{2'a,NH} = 5.9 Hz, H-2'a); 3.81 (m, 1H, (CH₃)₂CHNH); 3.76-3.62 (m, 4H, CH₂CONH, H-4''); 2.23 (m, 1H, H-2''b); 2.01 (m, 1H, H-3''b); 1.90-1.83 (m, 2H, H-3''a, 2''a); 1.04および1.03 (2×d, 2×3H, J_{CH3,CH} = 6.6 Hz, (CH₃)₂CHNH);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆): 195.05 (COCONH), 167.13 (CO-1'); 166.72および166.62 (CO-3', CH₂CONH); 160.47 (COCONH); 150.16 (CH-2); 147.44 (C-8a); 143.01 (C-4); 130.42 (CH-7); 128.89 (CH-8); 127.73 (CH-6); 126.17 (CH-5); 124.50 (C-4a); 119.35 (CH-3); 60.40 (CH-1''); 46.12 (CH₂-4''); 41.94 (CH₂CONH); 41.57 (CH₂-2'); 40.81 ((CH₃)₂CH); 27.75 (CH₂-2''); 24.72 (CH₂-3''); 22.58 ((CH₃)₂CH);

LC-MS R_{t,1} 3.05分、R_{t,2} 3.11分、m/z 454.24 [M+H]⁺;

C₂₃H₂₇N₅O₅のHR MS [M+H]⁺ 計算値454.20850; 実測値454.20844。

【0070】

実施例17

(S)-N-(2-(2-(2-(2-(ベンジルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

連続する一般の手順3および4において、α-ケトアミド5d(10mg、収率19%)を前駆体7およびベンジルアミンから調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 9.01 (m, 1H, NH-2'); 8.99 (d, 1H, J_{2,3} = 4.4 Hz, H-2); 8.85 (bt, 1H, J_{NH,CH2} = 6.0 Hz, COCONH); 8.48 (bt, 1H, J_{NH,CH2} = 6.0 Hz, NH-CH₂Bn); 8.33 (bdd, 1H, J_{5,6} = 8.5 Hz, J_{5,7} = 1.

5 Hz, H - 5); 8.09 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H - 8); 7.83 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H - 7); 7.69 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.5$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H - 6); 7.57 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.4$ Hz, H - 3); 7.31 (m, 2H, H - m - Bn); 7.27 - 7.20 (m, 3H, H - o, p - Bn); 5.25 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.2$ および 4.2 Hz, H - 1''); 4.28 (m, 2H, CH₂ - Bn); 4.27 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'b,NH} = 6.0$ Hz, H - 2'b); 4.16 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'a,NH} = 5.9$ Hz, H - 2'a); 3.86 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.4$ Hz, $J_{CH_2,NH} = 6.3$ Hz, CH₂CONH - b); 3.78 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.4$ Hz, $J_{CH_2,NH} = 6.0$ Hz, CH₂CONH - a); 3.71 - 3.62 (m, 2H, H - 4''); 2.24 (m, 1H, H - 2''b); 2.01 (m, 1H, H - 3''b); 1.94 - 1.84 (m, 2H, H - 3''a, 2''a); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆): 194.85 (COCONH); 168.01 (CH₂CONH); 167.13 (CO - 1'); 166.62 (CO - 3'); 160.56 (COCONH); 150.19 (CH - 2); 147.49 (C - 8a); 142.97 (C - 4); 139.44 (C - i - Bn); 130.39 (CH - 7); 128.94 (CH - 8); 128.49 (CH - m - Bn); 127.70 (CH - 6); 127.40 (CH - o - Bn); 127.02 (CH - p - Bn); 126.14 (CH - 5); 124.49 (C - 4a); 119.33 (CH - 3); 60.44 (CH - 1''); 46.11 (CH₂ - 4''); 42.28 (CH₂ - Bn); 41.19 (CH₂CONH); 41.57 (CH₂ - 2'); 27.70 (CH₂ - 2''); 24.70 (CH₂ - 3'');

10

20

LC - MS R_{t,1} 3.26 分、R_{t,2} 3.35 分、m/z 502.21 [M + H]⁺;

C₂₇H₂₈N₅O₅ の HR MS [M + H]⁺ 計算値 502.20850; 実測値 502.20825。

【0071】

実施例 18

メチル (2 - オキソ - 2 - ((S) - 1 - ((キノリン - 4 - カルボニル) グリシル) ピロリジン - 2 - イル) アセチル) グリシル - L - ロイシナート

30

連続する一般的手順 3 および 4 において、α - ケトアミド 5e (33 mg、収率 77%) を前駆体 7 およびメチル - L - ロイシナートから調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆): 9.05 (m, 1H, NH - 2'); 9.05 (d, 1H, $J_{2,3} = 4.5$ Hz, H - 2); 8.77 (bt, 1H, $J_{NH,CH_2} = 6.2$ Hz, COCONH); 8.40 (bd, 1H, $J_{NH,CH} = 7.9$ Hz, CH₃COOCHNH); 8.36 (dm, 1H, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, H - 5); 8.12 (dm, 1H, $J_{8,7} = 8.5$ Hz, H - 8); 7.87 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,7} = 6.9$ Hz, $J_{7,5} = 1.5$ Hz, H - 7); 7.74 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 8.4$ Hz, $J_{6,7} = 6.9$ Hz, $J_{6,8} = 1.3$ Hz, H - 6); 7.64 (d, 1H, $J_{3,2} = 4.5$ Hz, H - 3); 5.25 (dd, 1H, $J_{1'',2''} = 9.3$ および 4.0 Hz, H - 1''); 4.31 (m, 1H, CH₃COOCHNH); 4.28 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'b,NH} = 6.1$ Hz, H - 2'b); 4.17 (dd, 1H, $J_{gem} = 16.8$ Hz, $J_{2'a,NH} = 5.8$ Hz, H - 2'a); 3.86 - 3.75 (m, 2H, CH₂CONH); 3.72 - 3.62 (m, 2H, H - 4''); 3.62 (s, 3H, CH₃COOCH); 2.23 (m, 1H, H - 2''b); 2.01 (m, 1H, H - 3''b); 1.92 - 1.83 (m, 2H, H - 3''a, 2''a); 1.60 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 1.55 および 1.48 (2 × m, 2 × 1H, CH₂CH(CH₃)₂); 0.87 および 0.83 (2 × d, 2 × 3H, $J_{CH_3,CH} = 6.5$ Hz, CH₂CH(CH₃)₂);

40

50

H₃)₂);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆): 194.80 (COCONH); 173.16 (CH₃COOCH); 168.13 (CH₂CONH); 166.92 (CO-1'); 166.57 (CO-3'); 160.48 (COCONH); 149.74 (CH-2); 146.46 (C-8a); 143.96 (C-4); 130.93 (CH-7); 128.06 (CH-6); 128.00 (CH-8); 126.28 (CH-5); 124.62 (C-4a); 119.43 (CH-3); 60.47 (CH-1'); 52.14 (CH₃COOCH); 50.45 (CH₃COOCH); 46.12 (CH₂-4'); 41.75 (CH₂CONH); 41.60 (CH₂-2'); 40.12 (CH₂CH(CH₃)₂); 27.64 (CH₂-2'); 24.65 (CH₂-3'), 24.35 (CH₂CH(CH₃)₂); 22.98 および 21.49 (CH₂CH(CH₃)₂);

LC-MS R_t, 1 3.46 分、R_t, 2 3.52 分、m/z 540.26 [M+H]⁺;

C₂₇H₃₄N₅O₇ の HR MS [M+H]⁺ 計算値 540.24527; 実測値 540.24499.

実施例 19

メチル(2-オキソ-2-((S)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-フェニルアラニナ-ト

連続する一般的手順 3 および 4 において、α-ケトアミド 5f (45 mg、収率 79%) を前駆体 7 およびメチル-L-フェニルアラニナ-トから調製した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 9.04 (m, 1H, NH-2'); 9.04 (d, 1H, J_{2,3} = 4.5 Hz, H-2); 8.74 (bt, 1H, J_{NH,CH} = 6.2 Hz, COCONH); 8.50 (bd, 1H, J_{NH,CH} = 7.7 Hz, CH₃COOCHNH); 8.35 (dm, 1H, J_{5,6} = 8.5 Hz, H-5); 8.11 (dm, 1H, J_{8,7} = 8.5 Hz, H-8); 7.87 (ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5 Hz, J_{8,7} = 6.9 Hz, J_{7,5} = 1.5 Hz, H-7); 7.73 (ddd, 1H, J_{6,5} = 8.5 Hz, J_{6,7} = 6.9 Hz, J_{6,8} = 1.3 Hz, H-6); 7.63 (d, 1H, J_{3,2} = 4.5 Hz, H-3); 7.27 (m, 2H, H-m-Bn); 7.23 - 7.18 (m, 3H, H-o, p-Bn); 5.24 (dd, 1H, J_{1',2'} = 9.2 および 4.1 Hz, H-1'); 4.47 (m, 1H, CH₃COOCH); 4.28 (dd, 1H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{2'b, NH} = 6.1 Hz, H-2'b); 4.17 (dd, 1H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{2'a, NH} = 5.9 Hz, H-2'a); 3.82 (dd, 1H, J_{gem} = 16.6 Hz, J_{CH₂, NH} = 6.3 Hz, CH₂CONH-b); 3.72 (dd, 1H, J_{gem} = 16.6 Hz, J_{CH₂, NH} = 6.1 Hz, CH₂CONH-a); 3.71 - 3.61 (m, 2H, H-4'); 3.60 (s, 3H, CH₃COO); 3.02 (dd, 1H, J_{gem} = 13.7 Hz, J_{CH₂, CH} = 5.7 Hz, CH₂-Bn-b); 2.91 (dd, 1H, J_{gem} = 13.7 Hz, J_{CH₂, CH} = 9.0 Hz, CH₂-Bn-a); 2.24 (m, 1H, H-2'b); 2.01 (m, 1H, H-3'b); 1.90 - 1.82 (m, 2H, H-3'a, 2'a);

¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆): 194.88 (COCONH); 172.09 (CH₃COO); 168.08 (CH₂CONH); 166.92 (CO-1'); 166.56 (CO-3'); 160.41 (COCONH); 149.75 (CH-2); 146.50 (C-8a); 143.89 (C-4); 137.21 (C-i-Bn); 130.90 (CH-7); 129.34 (CH-o-Bn); 128.53 (CH-m-Bn); 128.13 (CH-8); 128.03 (CH-6); 126.86 (CH-p-Bn); 126.27 (CH-5); 124.60 (C-4a); 119.42 (CH-3); 60.44 (CH-1'); 53.94 (CH₃COOCH); 52.16 (CH₃COO); 46.10 (CH₂-4'); 41.67 (CH₂

CONH); 41.59 (CH₂-2'); 36.85 (CH₂-Bn); 27.70 (CH₂-2'); 24.68 (CH₂-3');
LC-MS R_{t,1} 3.52分、R_{t,2} 3.59分、m/z 574.28 [M+H]⁺;

C₃₀H₃₂N₅O₇のHR MS [M+H]⁺ 計算値574.22962; 実測値574.22949。

【0072】

実施例20

メチル(2-オキソ-2-((S)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-グルタミナ-ト

10

連続した方法3および4において、α-ケトアミド5g(13mg、収率47%; LC-MS R_{t,1} 2.69分、R_{t,2} 2.78分、m/z 555.25 [M+H]⁺)を、前駆体7およびメチル-L-グルタミナ-トから調製した。

【0073】

実施例21

5-ベンジル1-メチル(2-オキソ-2-((S)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル-L-グルタマ-ト

連続した一般的手順3および4において、α-ケトアミド5h(5mg、収率43%; LC-MS R_{t,1} 3.68分、R_{t,2} 3.78分、m/z 646.28 [M+H]⁺)を、前駆体7および5-ベンジル-1-メチル-L-グルタマ-トから調製した。

20

【0074】

実施例22

ベンジルN⁶-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N²-((2-オキソ-2-((S)-1-((キノリン-4-カルボニル)グリシル)ピロリジン-2-イル)アセチル)グリシル)-L-リシナ-ト

連続する一般的手順3および4において、α-ケトアミド5i(15mg、収率60%)を、前駆体7およびメチルN⁶-Cbz-L-リシナ-トから調製した。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 9.02 (m, 1H, NH-2'); 9.01 (d, 1H, J_{2,3} = 4.5Hz, H-2); 8.76 (bt, 1H, J_{NH,C} = 6.2Hz, COCONH); 8.39 (bd, 1H, J_{NH,C} = 7.5Hz, CH₃COOCHNH); 8.33 (dm, 1H, J_{5,6} = 8.5Hz, H-5); 8.09 (dm, 1H, J_{8,7} = 8.5Hz, H-8); 7.84 (ddd, 1H, J_{7,8} = 8.5Hz, J_{8,7} = 6.9Hz, J_{7,5} = 1.5Hz, H-7); 7.70 (m, 1H, H-6); 7.59 (d, 1H, J_{3,2} = 4.5Hz, H-3); 7.39-7.27 (m, 5H, H-o, m, p-Ph); 7.26 (m, 1H, NH-5'); 5.24 (dd, 1H, J_{1'',2''} = 9.2および4.0Hz, H-1''); 5.00 (s, 2H, COOCH₂Ph); 4.28 (dd, 1H, J_{gem} = 16.9Hz, J_{2'b,NH} = 6.1Hz, H-2'b); 4.22 (m, 1H, CH-1'); 4.16 (dd, 1H, J_{gem} = 16.9Hz, J_{2'a,NH} = 6.0Hz, H-2'a); 3.86-3.76 (m, 2H, CH₂CONH); 3.70-3.61 (m, 2H, H-4'); 3.62 (s, 3H, CH₃COO); 2.97 (m, 2H, H-5'); 2.22 (m, 1H, H-2'b); 2.00 (m, 1H, H-3'b); 1.92-1.83 (m, 2H, H-3'a, 2'a); 1.59 (m, 2H, CH₂-2'); 1.38 (m, 2H, CH₂-4'); 1.26 (m, 2H, CH₂-3');

30

40

¹³C NMR (125.7MHz, DMSO-d₆): 194.84 (COCONH); 172.74 (CH₃COO); 168.12 (CH₂CONH); 167.05 (CO-1'); 166.57 (CO-3'); 160.46 (COCONH); 156.30 (COOCH₂Ph); 150.07 (CH-2); 147.17 (C-8a); 143.25 (C-4); 137.48 (C-i-Ph); 130.53 (CH-7); 128

50

. 67 (CH - 8) ; 128 . 57 (CH - m - Ph) ; 127 . 97 (CH - o , p - Ph) ; 127 . 79 (CH - 6) ; 126 . 18 (CH - 5) ; 124 . 51 (C - 4 a) ; 119 . 34 (CH - 3) ; 65 . 33 (COOCH₂Ph) ; 60 . 43 (CH - 1'') ; 52 . 12 および 52 . 09 (CH₃COO , CH - 1'') ; 46 . 09 (CH₂ - 4'') ; 41 . 71 (CH₂CONH) ; 41 . 57 (CH₂ - 2') ; 40 . 25 (CH₂ - 5'') ; 30 . 82 (CH₂ - 2'') ; 29 . 14 (CH₂ - 4'') ; 27 . 65 (CH₂ - 2'') ; 24 . 65 (CH₂ - 3'') , 22 . 75 (CH₂ - 3'') ;

LC - MS R_t , 1 3 . 72 分、R_t , 2 3 . 79 分、m / z 689 . 29 [M + H]⁺ ;

C₃₅H₄₁N₆O₉ の HR MS [M + H]⁺ 計算値 689 . 29295 ; 実測値 689 . 29276 .

【0075】

実施例 23

(S) - S - (62 - ((4 - ((2 - (2 - (2 - ((3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) キノリン - 7 - イル) オキシ) - 2 , 5 , 8 , 11 , 61 - ペンタオキソ - 15 , 18 , 21 , 24 , 27 , 30 , 33 , 36 , 39 , 42 , 45 , 48 , 51 , 54 , 57 - ペンタデカオキサ - 3 , 6 , 9 , 12 , 60 - ペンタアザドヘキサコンチル) エタノチオア - ト

前駆体 1b を一般的手順 2 によって脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸誘導体 10 と縮合させて、前駆体 11 (417 mg、収率 65 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 76 分、R_t , 2 3 . 82 分、m / z 642 . 59 [1 / 2 (M - COOtBu) + H]⁺) を得た。一般的手順 4 によって、前駆体 11 を α - ケトアミド (229 mg、収率 55 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 81 分、R_t , 2 3 . 87 分、m / z 641 . 57 [1 / 2 (M - COOtBu) + H]⁺) に酸化した。次いで、生成物を DCM 中の 30 % TFA 10 ml 中で脱保護した。液体成分を減圧下で蒸発させ、得られたアミンを FLASH クロマトグラフィーによって単離した。生成物含有画分の凍結乾燥後、このアミンを、一般的手法 3 によって、Boc - Gly - Gly - Gly と縮合させた (41 mg、収率 22 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 51 分、R_t , 2 3 . 57 分、m / z 727 . 06 [1 / 2 (M - COOtBu) + H]⁺)。上述した TFA / DCM 条件下での脱保護工程を繰り返し、得られたアミンを、一般的手法 3 によって、S - アセチル - 2 - チオ酢酸と縮合させて、最終生成物 12 を得た (2 , 2 mg、収率 28 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 42 分、R_t , 2 3 . 47 分、m / z 785 . 10 [1 / 2 M + H]⁺)。

【0076】

実施例 24

(S) - N - (2 - (2 - (2 - ((3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) - 2 - オキソアセチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - (2 - (6 - ヒドラジニルニコチンアミド) エトキシ) キノリン - 4 - カルボキサミド

一般的手順 2 によって前駆体 1b を脱ベンジル化し、得られたアミンを一般的手順 3 によってキノリン - 4 - カルボン酸誘導体 13 と縮合させて、前駆体 14 (170 mg、収率 46 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 61 分、R_t , 2 3 . 68 分、m / z 666 . 30 [M + H]⁺) を得た。一般的手順 4 によって、前駆体 14 を α - ケトアミド (121 mg、収率 72 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 71 分、R_t , 2 3 . 78 分、m / z 664 . 26 [M + H]⁺) に酸化した。次いで、生成物を DCM 中の 30 % TFA 7 ml 中で脱保護した。液体成分を減圧下で蒸発させ、得られたアミンを FLASH クロマトグラフィーによって単離した。生成物含有画分の凍結乾燥後、このアミンを、一般的手法 3 によって、N - Boc - ヒドラジノニコチン酸と縮合させた (24 mg、収率 59 % ; LC - MS R_t , 1 3 . 41 分、R_t , 2 3 . 48 分、m / z 799 . 31 [M + H]

]⁺)。上述したTFA/DCM条件下での脱保護工程を繰り返して、最終生成物15を得た(1mg、収率8%; LC-MS $R_{t,1}$ 2.88分、 $R_{t,2}$ 2.96分、 m/z 699.20 [M+H]⁺)。

【0077】

実施例25

α -ケトアミド阻害剤の阻害活性の測定

ヒト組換えFAP酵素を、以前に公開された手順に従って調製した(Dvorakova et al. 2017, J. Med. Chem., 8365)。ヒト組換え酵素DPPIVおよびPREPを、R&Dシステムから購入した(カタログ番号9168-SE-010および4308-SE-010)。IC₅₀値を、以前に公開された手順(Dvorakova et al. 2017, J. Med. Chem., 8365)に従って、2回繰り返して測定した。Graph Prism(バージョン8.3.1)を用いた非線形回帰によってデータを解析した。測定結果は、平均阻止濃度IC₅₀およびpIC₅₀の負の10進対数によるその線形の値として与えられる。最も活性が高い物質は、最も低いIC₅₀値およびpIC₅₀値を示す。

【0078】

10

20

30

40

50

【表 3】

F A P に対する物質の阻害活性を測定した結果

実施例	化合物	pIC ₅₀ [mol. l ⁻¹]	IC ₅₀ [nmol. l ⁻¹]	95%信頼区間 IC ₅₀ [nmol. l ⁻¹]	
				最小	最大
1	3a	8.27 ± 0.04	5.336	4.488	6.437
2	3b	9.72 ± 0.03	0.1909	0.165	0.2205
3	3c	8.36 ± 0.04	4.41	3.636	5.378
4	3d	8.34 ± 0.02	4.605	4.121	5.170
5	3e	8.84 ± 0.03	1.459	1.232	1.730
6	3f	8.17 ± 0.04	6.814	5.632	8.691
7	3g	8.50 ± 0.02	3.157	2.821	3.541
8	3h	8.37 ± 0.03	4.255	3.683	4.945
9	3i	7.68 ± 0.02	20.75	18.44	23.46
10	3j	8.53 ± 0.03	2.988	2.539	3.534
11	3k	8.10 ± 0.05	7.932	6.373	10.68
12	3l	9.57 ± 0.02	0.2676	0.2445	0.2952
13	3m	8.53 ± 0.02	2.97	2.712	3.255
14	5a	7.81 ± 0.03	15.6	13.75	17.92
15	5b	8.14 ± 0.03	7.246	6.234	8.468
16	5c	8.04 ± 0.03	9.08	7.738	10.75
17	5d	8.39 ± 0.03	4.053	3.374	4.885
18	5e	7.49 ± 0.04	32.74	27.41	39.39
19	5f	8.56 ± 0.03	2.778	2.395	3.234
20	5g	7.74 ± 0.03	18.42	15.55	21.99
21	5h	9.23 ± 0.05	0.5895	0.4548	0.7803
22	5i	8.70 ± 0.04	1.986	1.588	2.567

【 0 0 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 4】

FAP、DPPIV及びPREPに対する式Aおよび式Bによる参照物質の阻害活性の測定結果

		FAP ^a	DPPIV ^a	PREP ^a
式による物質	pIC ₅₀ [mol・l ⁻¹]	IC ₅₀ [nmol・l ⁻¹]		
A	7.55 ± 0.05	28.53	> 4000	660
B	8.37 ± 0.01	4.273	> 4000	670

10

【0080】

【表 5】

DPPIVおよびPREPに対する選択された物質の阻害活性の測定結果

実施例	化合物	DPPIV	PREP	FAP/PREP 選択指数
		IC ₅₀ [nmol・l ⁻¹]		IC ₅₀ (PREP)/IC ₅₀ (FAP) として計算
2	3b	> 4000	0.4	2.1
5	3e	> 4000	0.5	0.34
10	3j	> 4000	0.4	0.13
12	3l	> 4000	0.6	2.2
19	5f	> 4000	0.3	0.0092
22	5i	> 4000	0.26	0.54

20

【0081】

実施例 26

α - ケトアミド阻害剤の安定性の測定

血漿中安定性

それぞれの試験物質からDMSO中の10mmol・l⁻¹溶液を調製し、その溶液0.7μlを、37℃に維持したヒト(BioWest)血漿またはマウス(BioSera)血漿1400μlに加え、0分後、20分後、60分後および120分後に、40μlのアリコートを採取し、LC-MSによって分析した：

血漿のアリコートを、内部標準としてカフェインを含有する120μlのメタノールで抽出した。溶液をボルテックス(5分)し、遠心分離(20500g；10分)し、上清をバイアルに移し、1μlの混合物をLC-MS分析に使用した。

40

【0082】

ミクロソームにおける安定性

マウスミクロソーム(ThermoFisher)0.5mg/mlを、試験物質の5μmol・l⁻¹溶液、新たに調製したNADPHの2mmol・l⁻¹溶液および90mmol・l⁻¹トリス緩衝液(pH7.4)中の2mmol・l⁻¹MgCl₂と共にインキュベートした。37.5μlの混合物のインキュベーションを、内部標準としてカフェインを含有する150μlのアセトニトリルの添加によって停止し、0℃に冷却した。混合物をボルテックスし(5分)、遠心分離した(20500g；10分)。上清をバイアルに移し、1μlの混合物をLC-MS分析に使用した。

【0083】

50

試料の LC - MS 分析

試料を Sciex Qtrap 6550 機器において分析し、Phenomenex カラムを分離に使用し (50 × 2.1、13 nm、1.7 μm)、流速 0.3 ml / 分、移動相 A (水中の 0.1 % (vol. / vol.) ギ酸) 中で 5 % から 100 % (vol. / vol.) まで 6 分間かけて連続的に増加させた移動相画分 B (アセトニトリル中の 0.1 % (vol. / vol.) ギ酸) の勾配を使用した。結果は、対照 (時間 0 で採取したアリコート) に対する試験物質の割合として示す。

【0084】

測定結果：

選択された阻害剤 3 a、3 b、3 e、5 f および 5 h について安定性を試験した。

10

【0085】

これらの物質はヒト血漿中で安定である。最高分解速度は物質 5 f で観察され、そこでは物質の 25 % が 120 分以内に分解した。マウス血漿中では、物質 3 a、3 b および 3 e のみが安定であるが、物質 5 f および 5 h はすぐに分解する (物質の 100 % が 20 分以内に分解する)。マウスのミクロソームでは、物質 3 a および 3 b は安定であり (物質の最大 20 % が 120 分以内に分解する)、物質 3 e および 5 f は部分的に安定であり (物質の 40 ~ 50 % が 120 分以内に分解する)、物質 5 h は不安定である (物質の 100 % が 20 分以内に分解する)。

【0086】

実施例 27

20

腫瘍細胞株に対する α - ケトアミド阻害剤の細胞毒性の測定

物質の細胞毒性を、4 つの腫瘍細胞株：CCRF - CEM、Hep G2、HeLa、HL - 60 において測定した。全ての細胞株は ATCC (Manassas, VA, USA) から購入した。細胞を、10 % (wt / wt) FBS および 1 % (wt / wt) GlutaMax を含有する RPMI - 1640 または DMEM 培地中で培養した。細胞を 384 ウェルプレート (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) のウェルあたり 2,000 ~ 10,000 個で分配し、一晩インキュベートした。24 時間後、試験物質溶液 (10 または 100 μmol · l⁻¹) をウェルに添加し、細胞を試験物質と共に 37 °C および 5 % (vol. / vol.) CO₂ でさらに 72 時間インキュベートした。XTT 色素 (XTT 細胞増殖キット II、Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) を、製造業者のプロトコールに従ってウェルに添加した。色素との 1 時間のインキュベーション後、495 nm での吸光度を測定し、シグナルを対照 (100 % 生存率 = 試験物質を含まない細胞) と比較した。

30

【0087】

40

50

【表 6】

リンパ芽球様白血病、子宮頸がん、肝がんおよび骨髄性白血病のヒト腫瘍細胞株に対する細胞毒性試験の結果

化合物 ID	細胞生存率[% 対 対照]							
	CEM		HL60		HeLa S3		HepG2	
	10μM	100μM	10μM	100μM	10μM	100μM	10μM	100μM
3a	105	94	94	106	119	96	103	107
3b	106	88	88	100	106	78	97	92
3d	105	85	110	107	86	81	88	89
3e	108	85	101	106	104	86	92	90
3f	92	84	110	108	103	94	95	82
3g	106	73	100	103	98	89	93	63
3h	94	115	110	95	89	103	88	108
3i	93	117	111	100	78	105	87	110
3j	94	119	109	123	93	109	76	124
3k	110	123	112	103	104	94	109	105
3l	104	121	104	111	95	100	97	109
3m	97	120	102	124	108	104	91	105
5a	104	100	105	76	92	102	91	104
5b	90	109	111	86	93	101	83	106
5c	113	108	86	89	119	99	96	108
5d	89	107	112	95	95	96	82	89
5e	96	104	112	83	99	106	75	110
5f	98	72	114	98	96	100	78	121
5g	114	101	88	103	109	99	102	108
5h	114	103	109	106	116	93	112	105
5i	107	107	104	101	94	98	89	101

M = mol. l⁻¹

【 0 0 8 8 】

〔 産業上の利用可能性 〕

本出願において開示された物質は、腫瘍増殖の標的治療のための医薬または標的診断のための診断薬として有用である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 K	5/062(2006.01)	C 0 7 K	5/062
C 0 7 K	5/083(2006.01)	C 0 7 K	5/083
C 0 7 K	5/087(2006.01)	C 0 7 K	5/087

ケー モストク 5 8 / 5

(72)発明者 シディ, ナタン

チェコ共和国, 1 8 2 0 0 プラハ 8, エス. ケー. ネウマナ 2 0 0 4 / 1 0

(72)発明者 オームスビー, テレザ

チェコ共和国, 1 1 0 0 0 プラハ 1, シロカー 1 2 4 / 1 5

(72)発明者 コンヴァリンカ, ヤン

チェコ共和国, 1 6 1 0 0 プラハ 6, ノヴァー シャールカ 3 9

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 0 7 8 2 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 5 4 8 5 9 (W O , A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 2 7 0 7 0 (J P , A)

J. Med. Chem., 2014年, Vol.57, pp.3053-3074

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C 0 7 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)