

式中：

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は、それぞれ独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{3a} は、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^{20} は、 $-NR^1R^2$ であり、

R^1 および R^2 は、水素であり、

R^3 および R^4 は、水素であり、

R^5 は、水素であり、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであるか、

または、 R^{3a} および R^8 は、それらが結合している原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

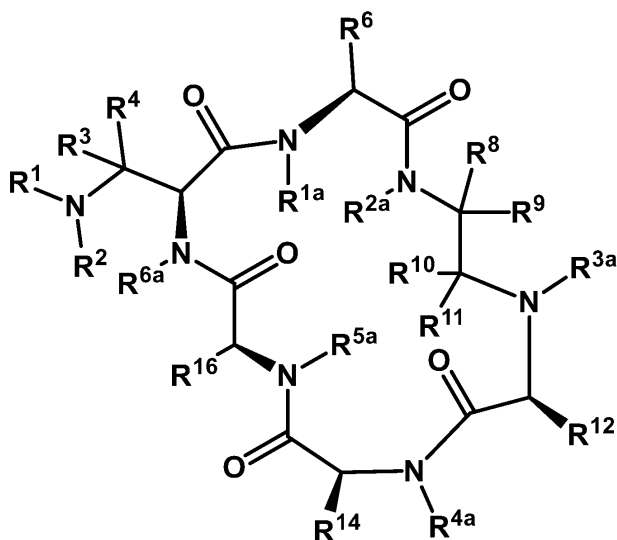
R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された(

C₁～C₆アルキル)ヘテロアリールであり、

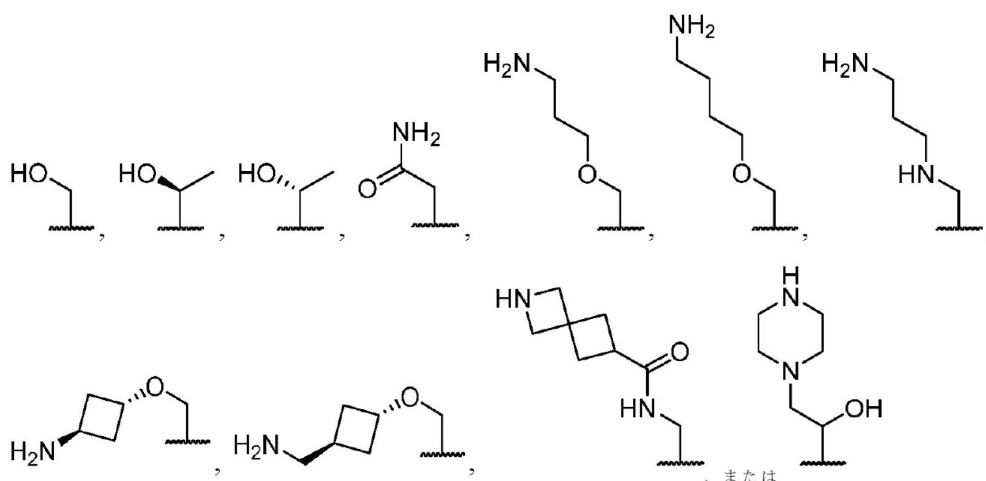
R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロアリールである、

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体であって、式(I)の化合物が式(Ib)：



式(Ib)

の構造を有し、R¹、R²、R³、R⁴、R^{1a}、R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R⁹、R¹⁰およびR¹¹が水素であり、
R⁶が、



であり、
R¹⁶が、

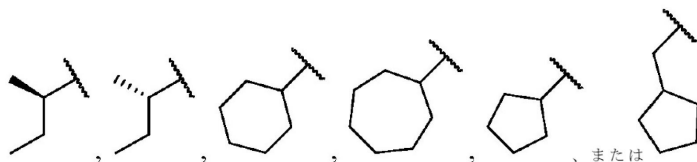
10

20

30

40

50



である、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 2】

R^8 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^{3a} および R^8 が、それらが結合している原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

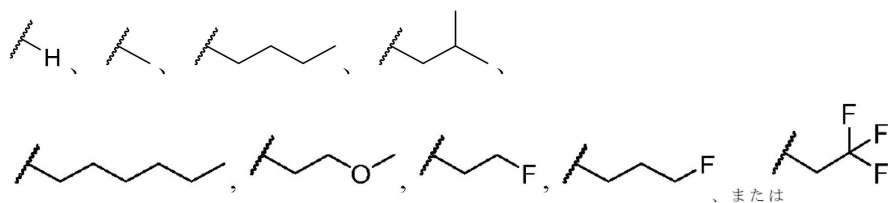
R^6 が、



である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{12} が、



である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{14} が、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) シクロアルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{16} がシクロヘキシルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{3a} が、

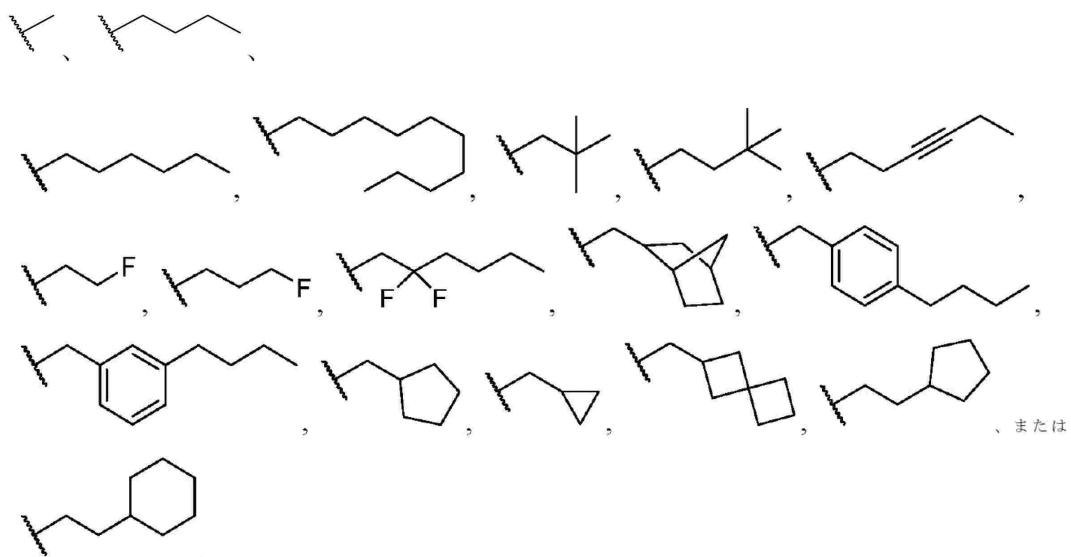
10

20

30

40

50



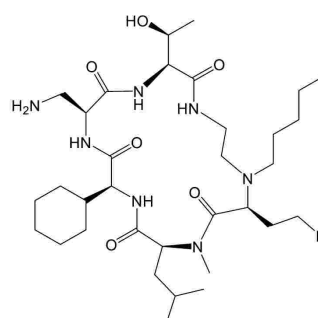
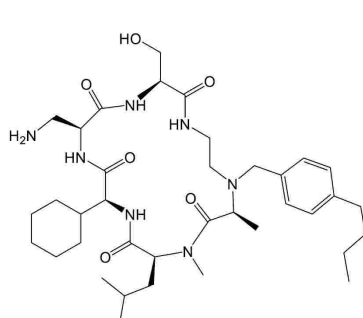
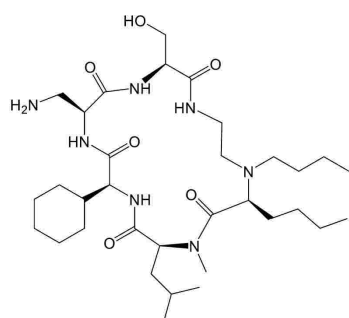
である、請求項 1、2 又は 4～7 のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項 9】

20

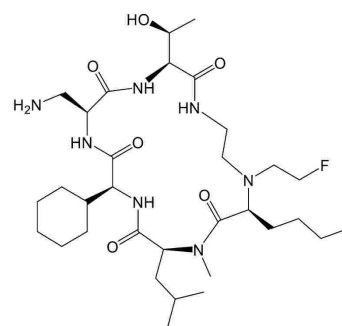
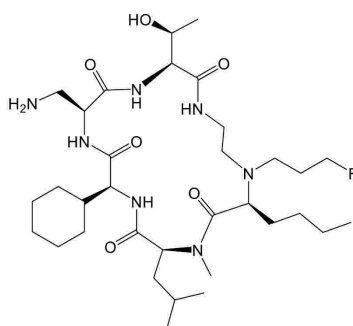
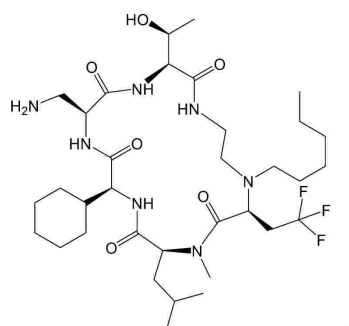
30

40

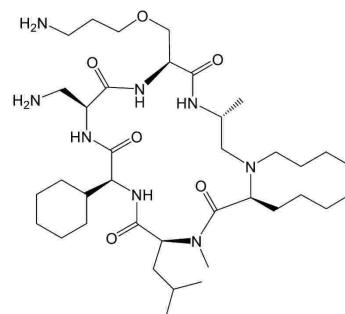
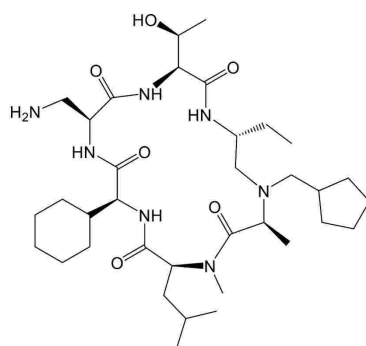
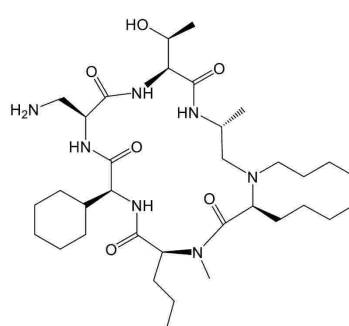
50



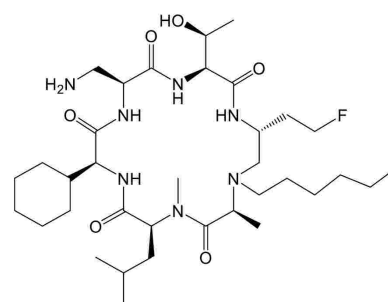
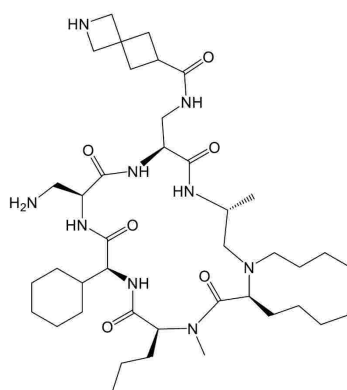
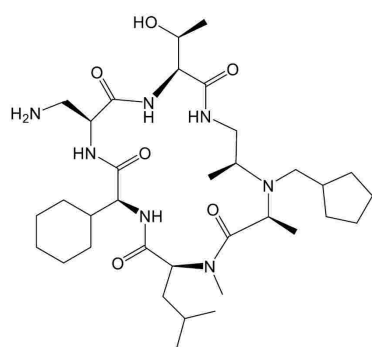
10



20

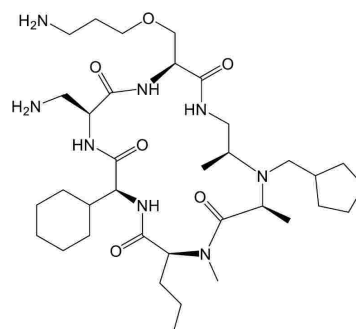
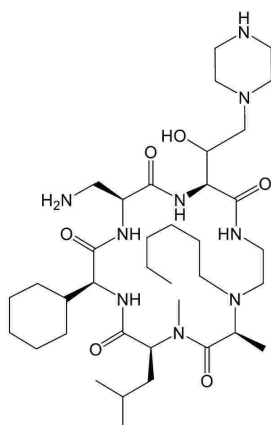
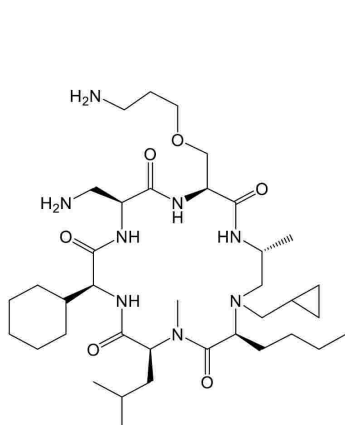


30

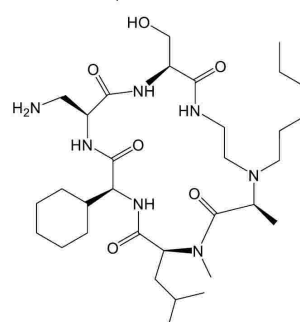
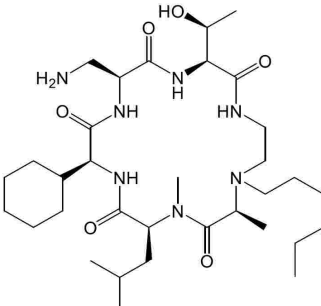
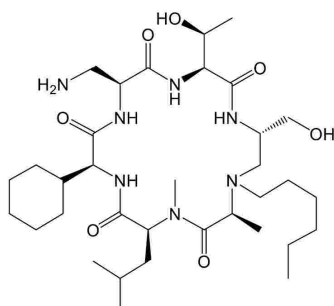


40

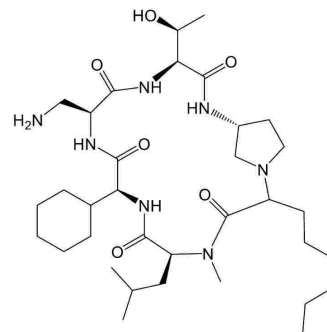
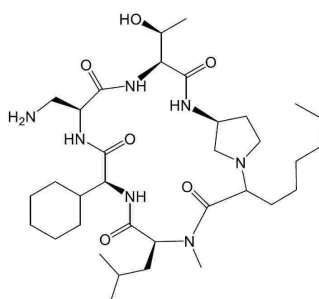
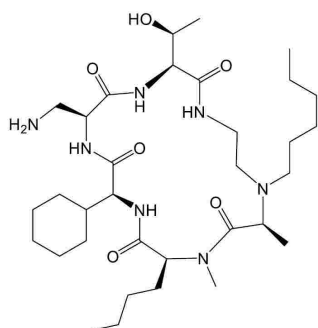
50



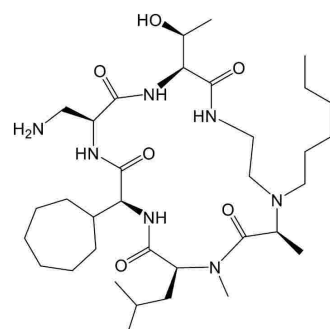
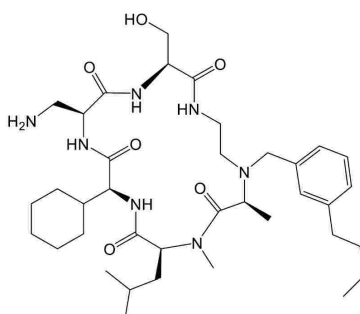
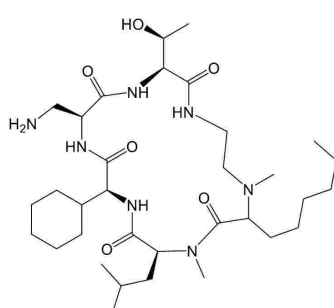
10



20

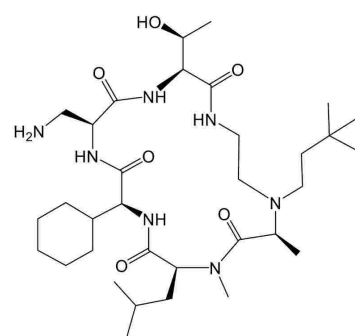
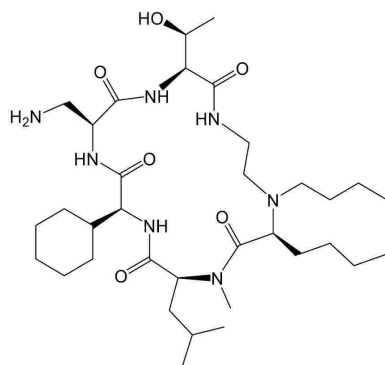
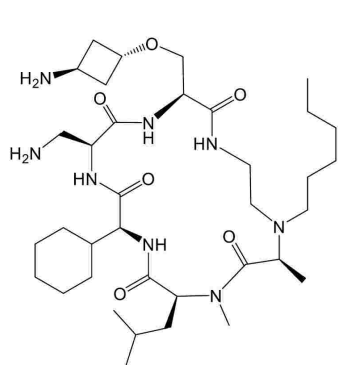


30

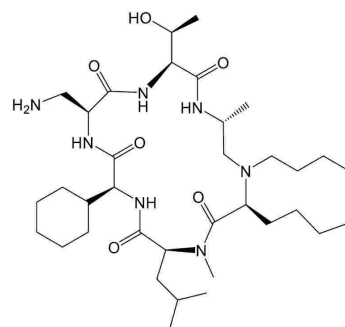
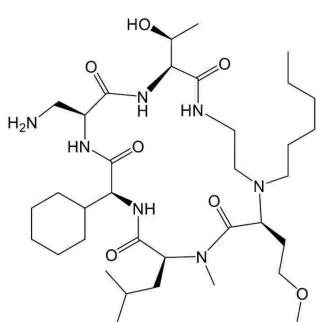
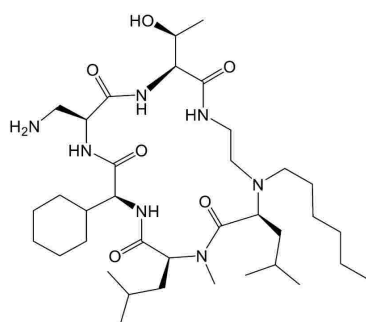


40

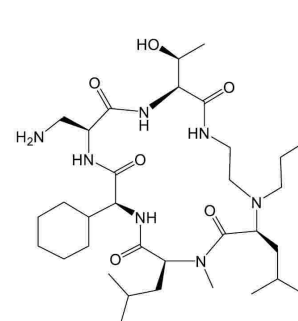
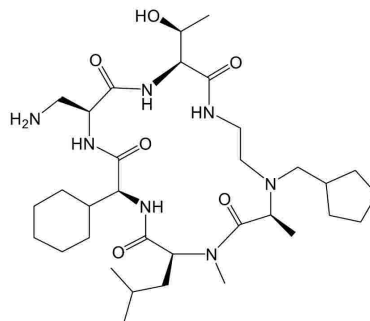
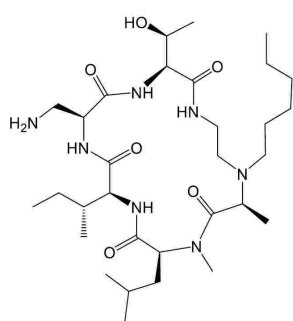
50



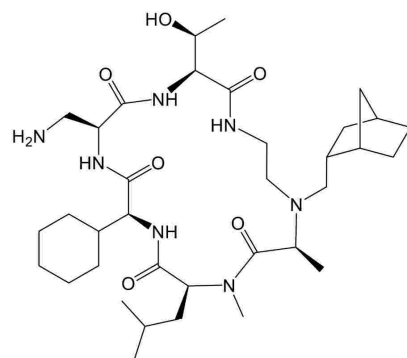
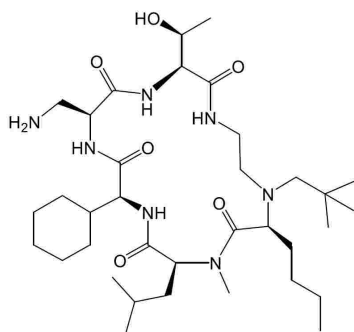
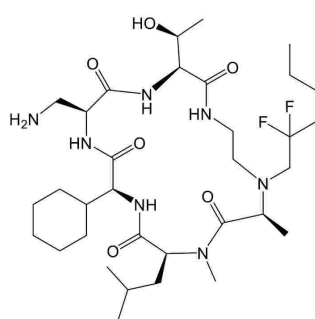
10



20

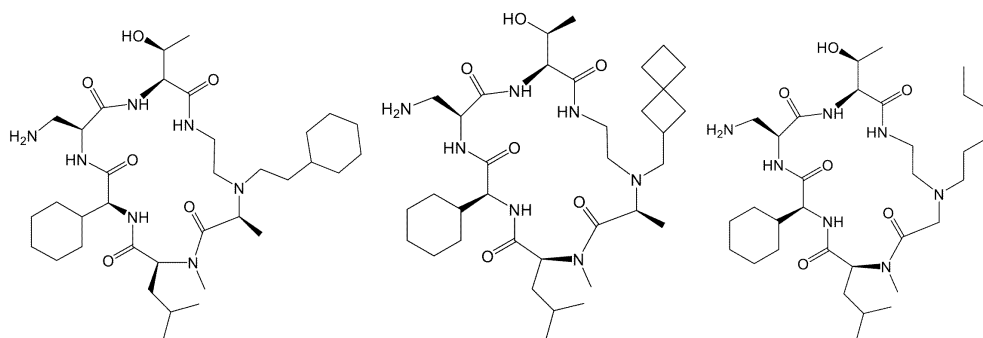


30

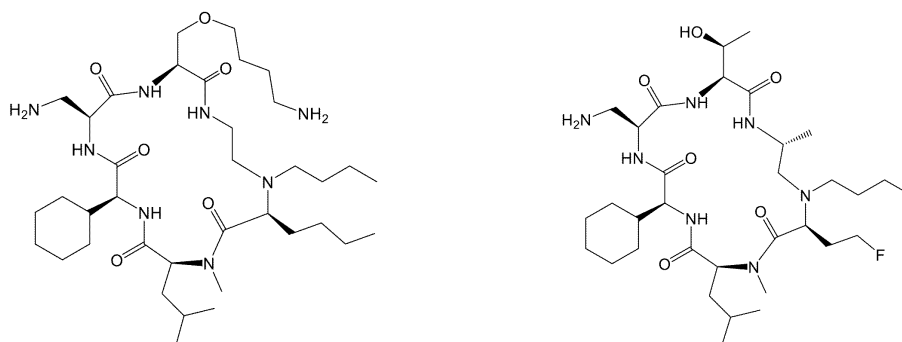


40

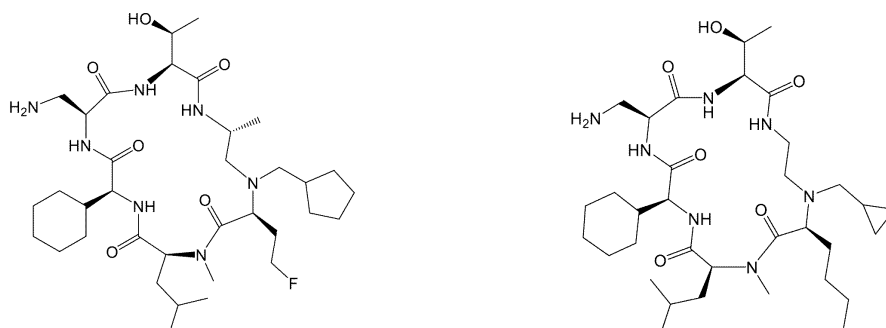
50



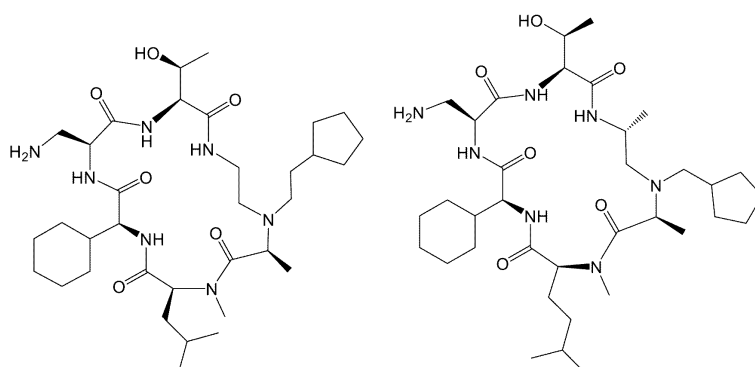
10



20

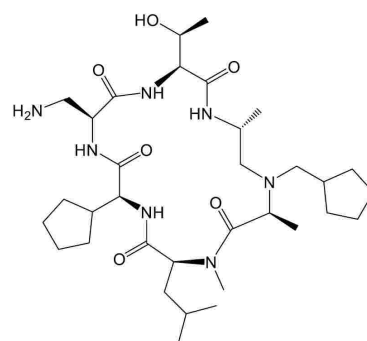
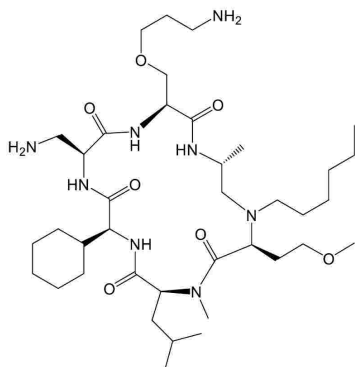
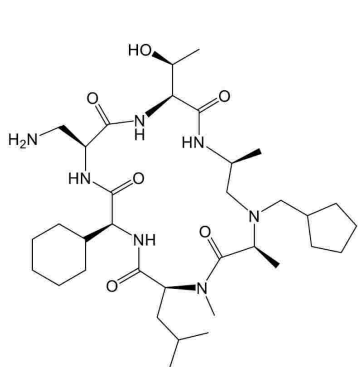


30

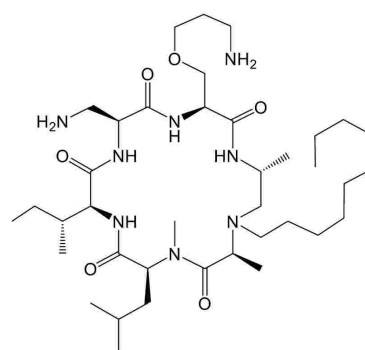
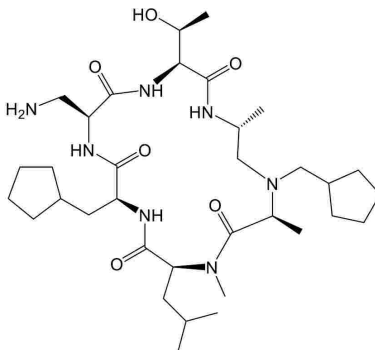
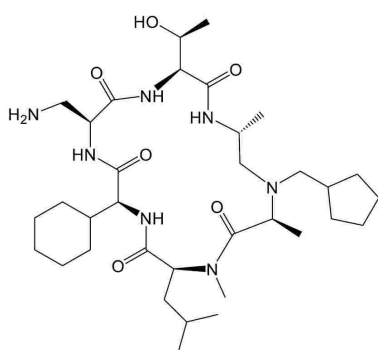


40

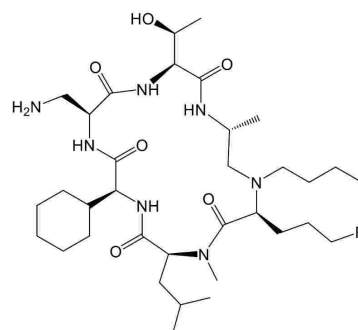
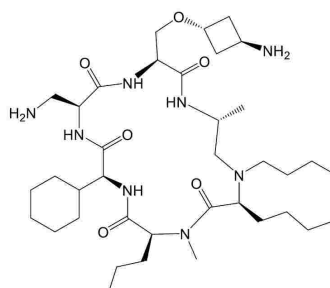
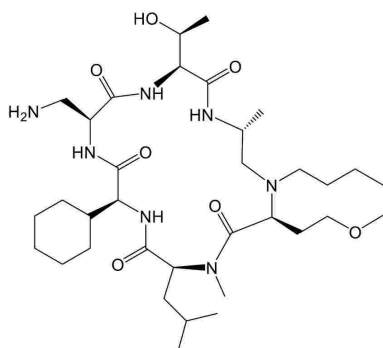
50



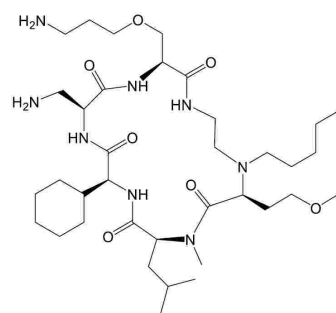
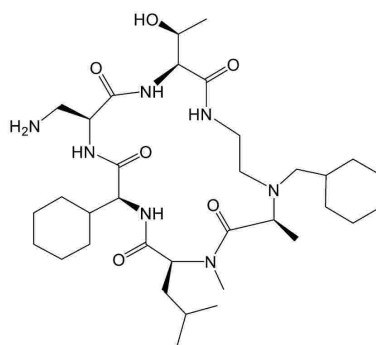
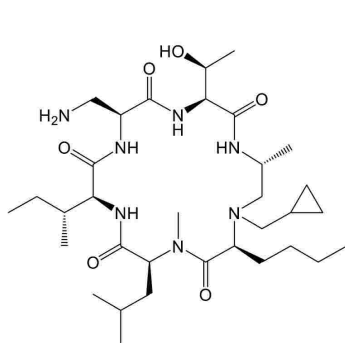
10



20

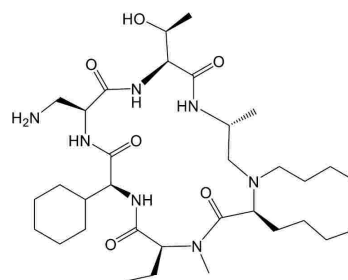
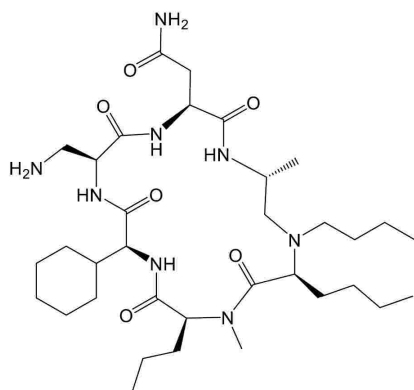


30

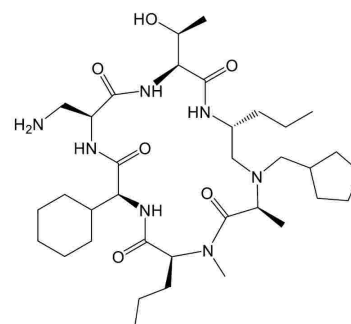
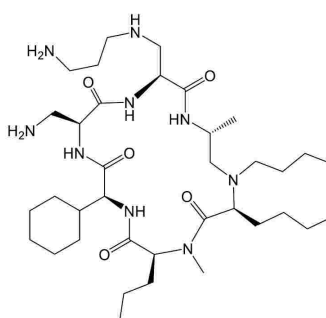
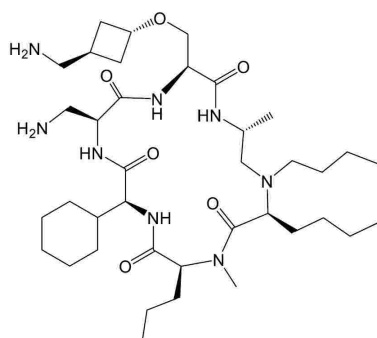


40

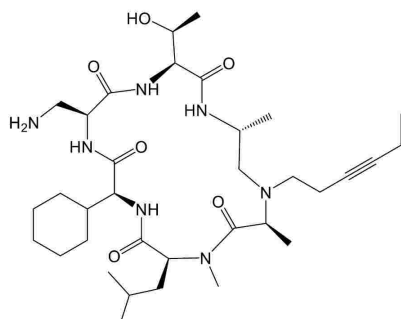
50



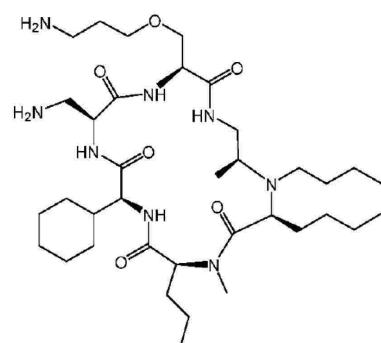
10



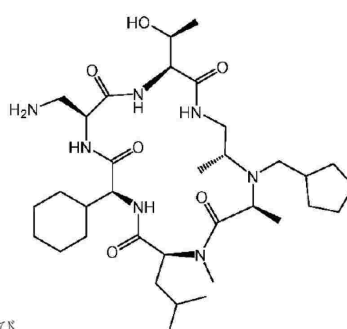
20



30



、および



40

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 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得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 11】

哺乳動物中の細菌感染症の処置方法における使用のための、請求項 1 ～ 9 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得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体であって、前記方法が、前記哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度および期間で、有

50

効量の、請求項1～9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得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体を前記哺乳動物に投与することを含み、前記細菌感染症が、シュードモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・フルオレセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデルシア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディセンテリア (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレックスネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モルガネラ・モルガニー (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンシス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティイ (*Providencia stuartii*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネトバクター・カルコアセティカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスチス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクローシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パータシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパータシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリチカス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリチカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パスツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フィータス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)

10

20

30

40

50

feri)、ビブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレア (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*)、キングセラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452A相同群 (*Bacteroides 3452A* homology group)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバルス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニホルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ (*Bacteroides eggerthii*) またはバクテロイデス・スプランクニカス (*Bacteroides splanchnicus*) が関与する感染症である、化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体。

10

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

20

【0001】

本出願は、2019年3月14日に出願された優先権出願PCT/CN2019/078189の恩典を受ける権利を有し、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

抗生物質耐性は、現代医学において深刻な増大している現象であり、21世紀の主要な公衆衛生上の懸念として浮上している。したがって、新規なクラスの広域抗生物質、特に新規な作用機序を標的とするものが、多剤耐性病原体を処置するために必要である。II型シグナルペプチダーゼLspAは、グラム陰性細菌リポタンパク質の生合成において重要な役割を果たす。LspA機能の阻害を介したリポタンパク質合成の遮断は、必須リポタンパク質および病原性関連リポタンパク質を枯渇させるのみならず、誤った場所に局在化された未加工のリポタンパク質の蓄積も引き起こすことができ、これらは全て細菌の細胞死をもたらす。したがって、LspA阻害剤は、グラム陰性細菌感染症に対抗するための新規なアプローチを提供する。

30

【発明の概要】

【0003】

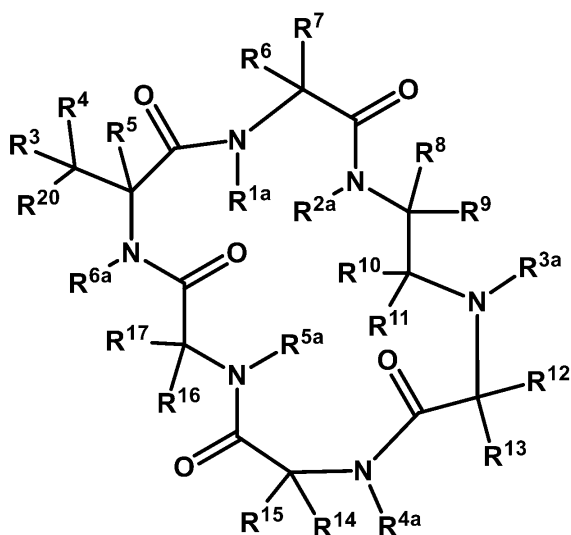
細菌感染症の処置などの微生物感染症の処置のための新規な大環状化合物が本明細書に記載されている。様々な実施形態において、本開示は、細菌感染症の処置のための環状ペプチド、デプシペプチドおよびペプチド含有化合物を提供する。様々な実施形態において、本開示は、細菌感染症の処置のためのグロボマイシンに構造的に関連する化学化合物のクラスおよびサブクラスを提供する。様々な実施形態において、環状ペプチド、デプシペプチドおよびペプチド含有化合物は、細菌におけるリポタンパク質の翻訳後プロセッシングに関与する重要な酵素であるリポタンパク質シグナルペプチダーゼII (LspA) の阻害によって作用する。

40

【0004】

式(I)：

50



式 (I) ;

式中：

R^{1a}、R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して、水素または任意に置換されたC₁～C₆アルキルであり、

R^{3a}は、水素、任意に置換されたC₁～C₂₀アルキル、任意に置換されたC₂～C₂₀アルケニル、任意に置換されたC₂～C₂₀アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロアリールであり、

R²⁰は、ヒドロキシルまたは-NR¹R²であり、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロアリール、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^cもしくは-C(=NR^b)NR^bR^cであるか、

または、R¹およびR²は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

または、R³およびR⁴は、それらが結合している炭素原子とともに、オキソを形成し、

R⁵は、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニルまたは任意に置換されたC₂～C₆アルキニルであり、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキ

10

20

30

40

50

50

50

50

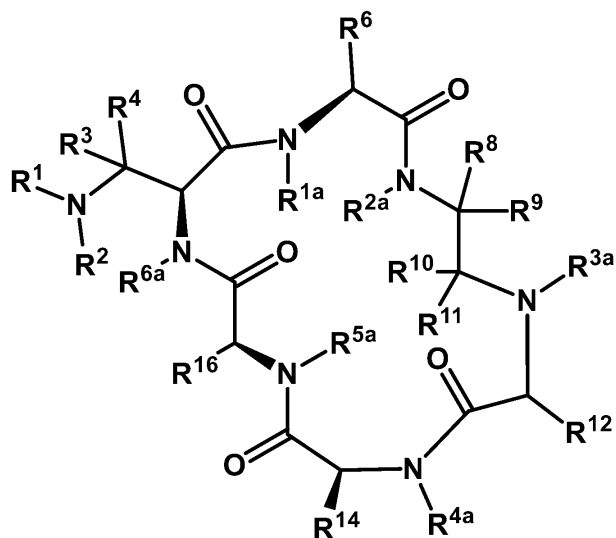
50

または、R^bおよびR^cは、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成する、

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体が本明細書に開示される。

【0005】

式 (I a) :

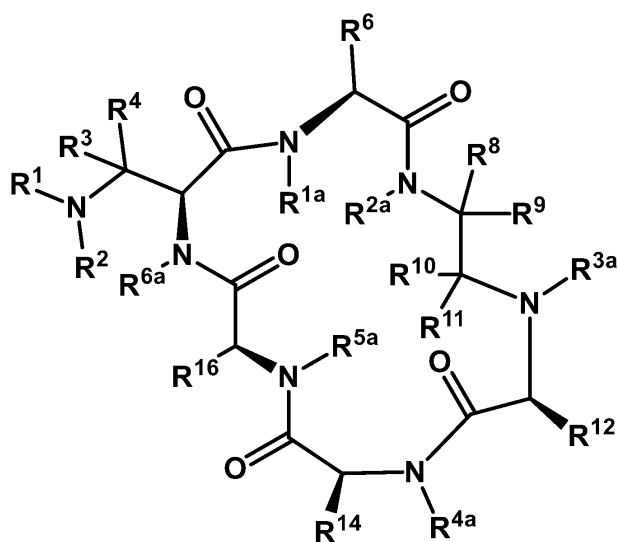


式 (I a)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体も本明細書に開示される。

【0006】

式 (I b) :



式 (I b)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体も本明細書に開示される。

【0007】

式 (I I) :

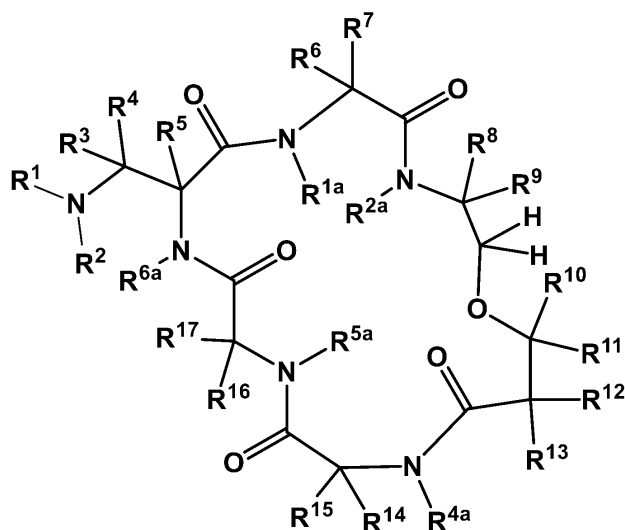
10

20

30

40

50



式 (I I) ;

式中：

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は、それぞれ独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリール、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ もしくは $-C(=NR^b)NR^bR^c$ であるか、

または、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、オキソを形成し、 R^5 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$

R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁～C₂₀アルキル、任意に置換されたC₂～C₂₀アルケニル、任意に置換されたC₂～C₂₀アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロアリールであり、

10

R¹⁴およびR¹⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたC₁～C₆アルキル、任意に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁～C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換された(C₁～C₆アルキル)ヘテロアリールであるか、

20

30

40

各 R^a は、独立して、任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、任意に置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

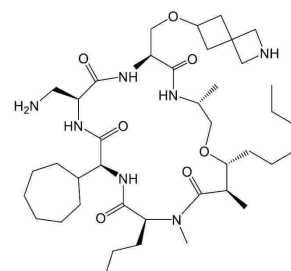
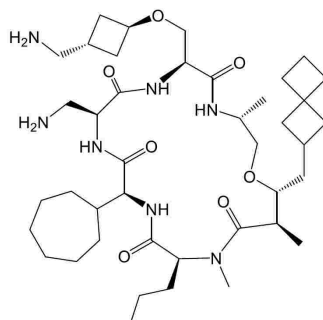
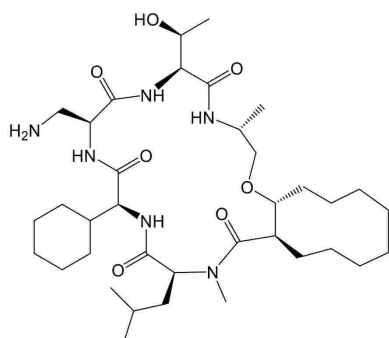
50

、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

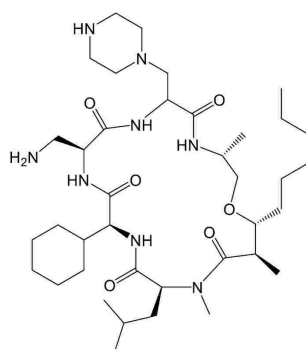
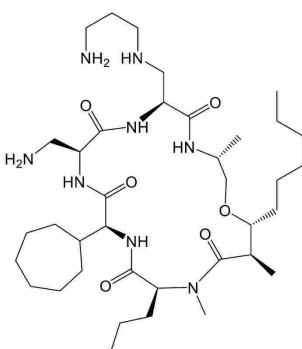
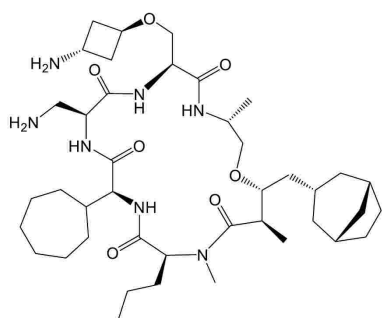
または、 R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成する、

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体であって、

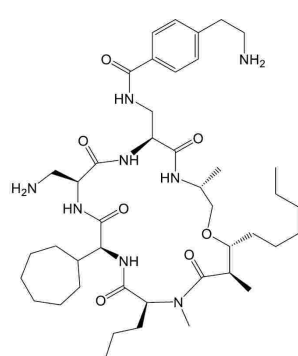
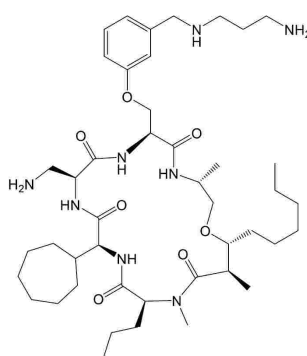
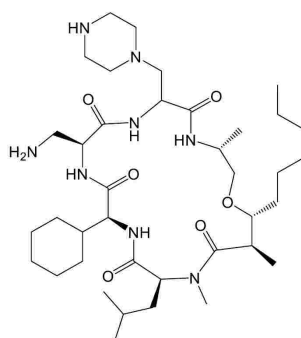
前記化合物は、



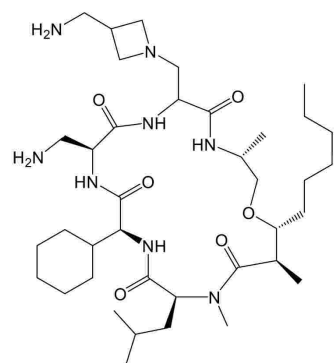
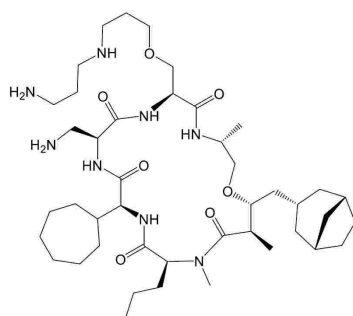
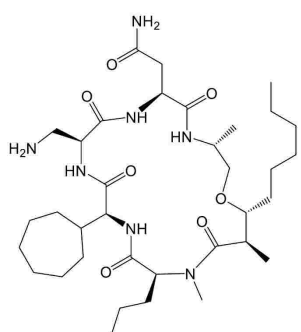
10



20

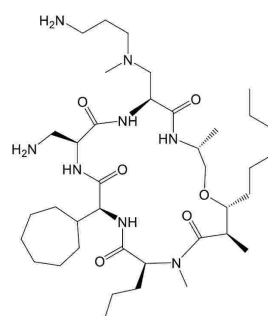
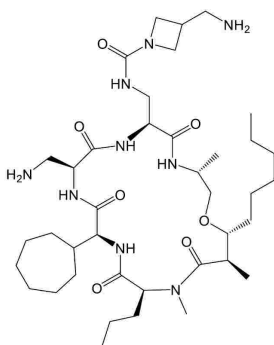
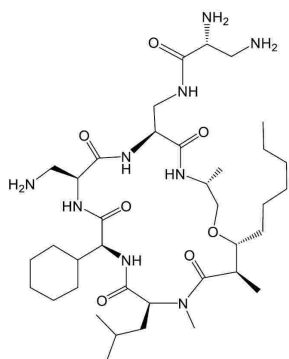


30

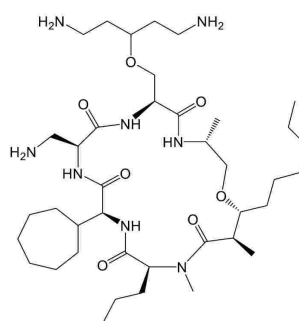
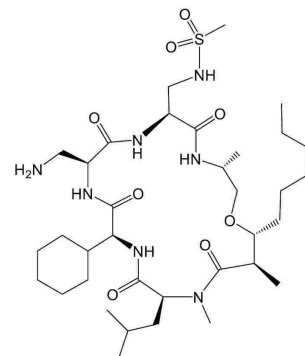
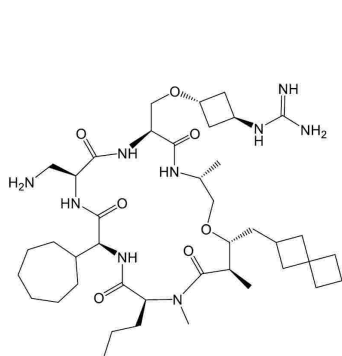


40

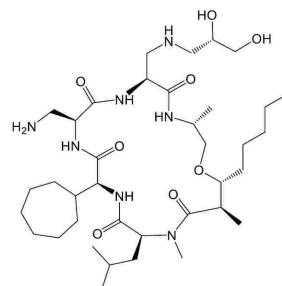
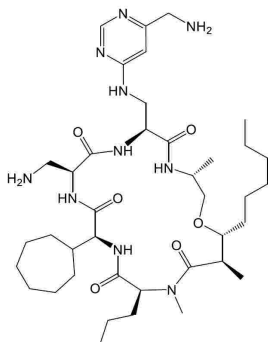
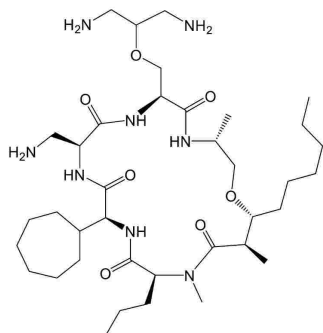
50



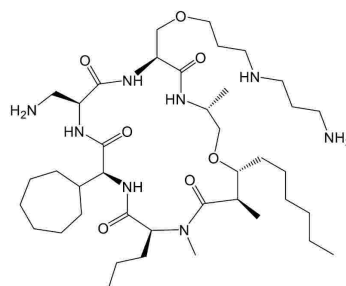
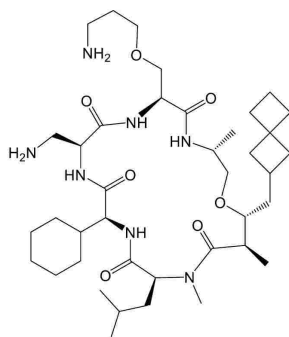
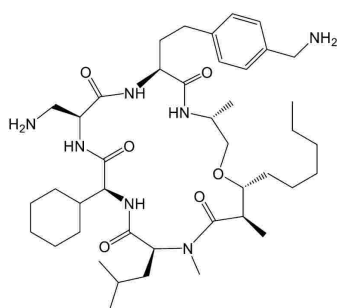
10



20

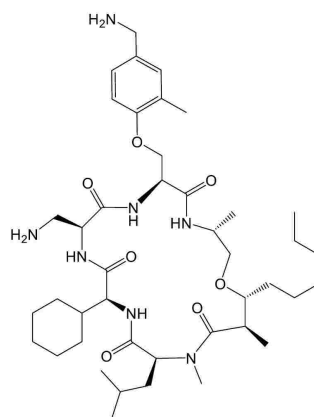
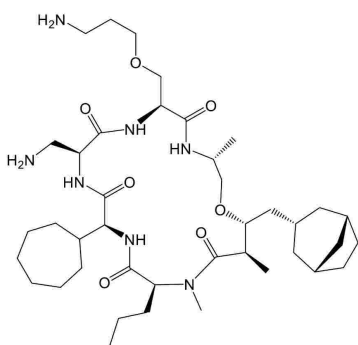
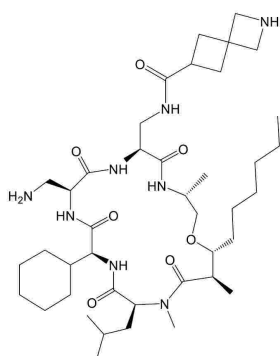


30

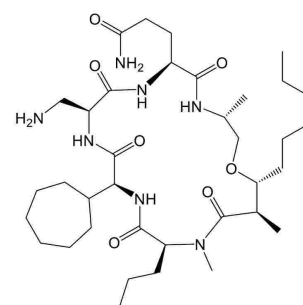
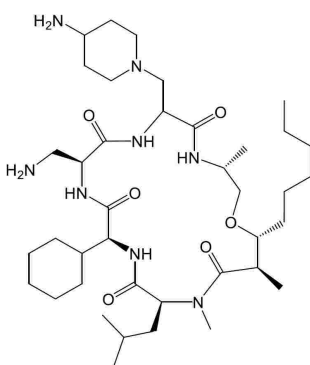
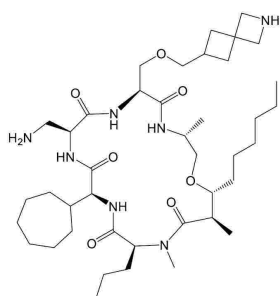


40

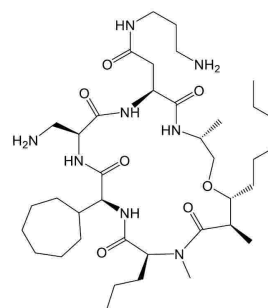
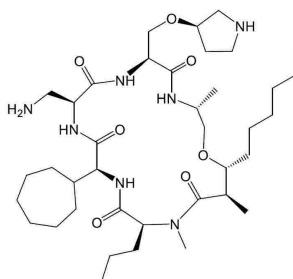
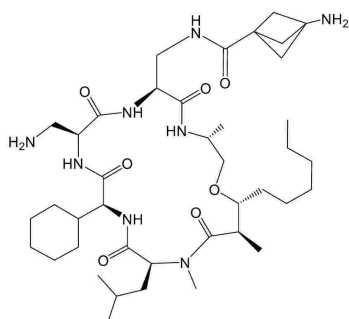
50



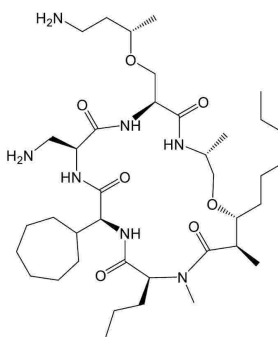
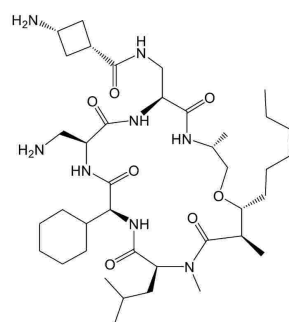
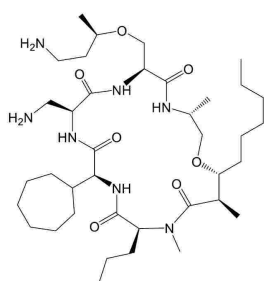
10



20

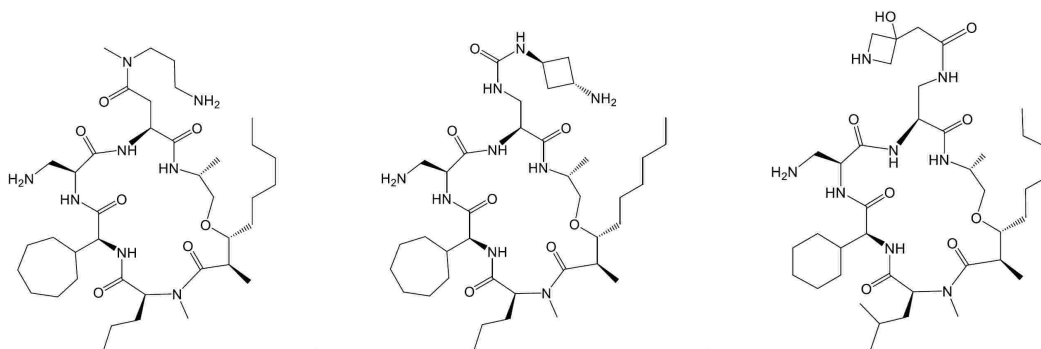


30

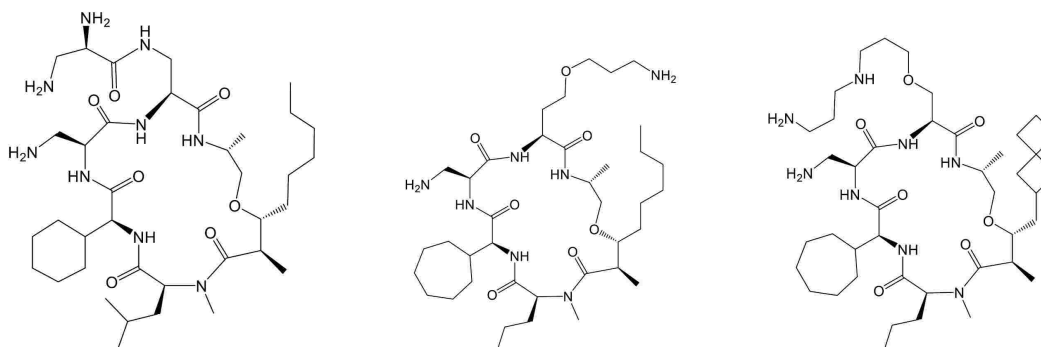


40

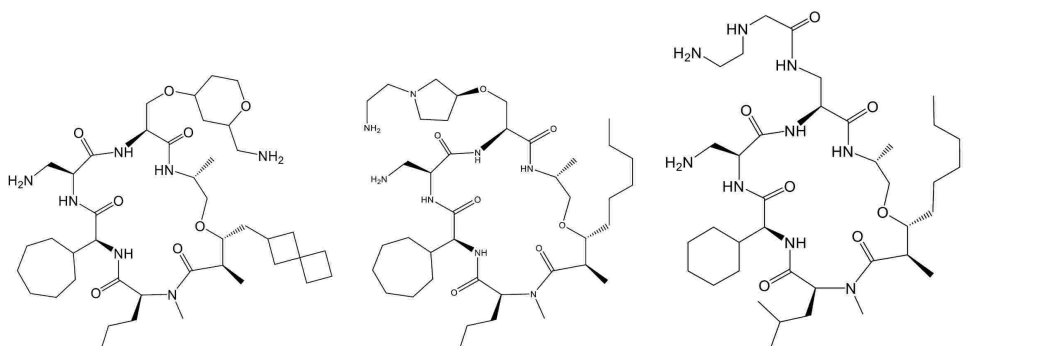
50



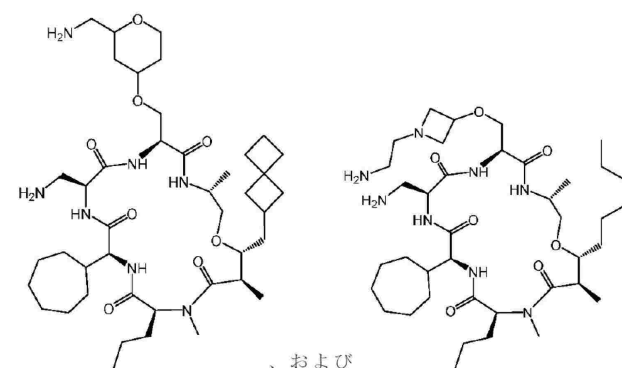
10



20



30



、および

40

からなる群から選択される、
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体も本明細書に
開示される。

【0008】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは
立体異性体と、薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物も本明細書に開示される。

【0009】

患者中の細菌感染症を処置するための医薬を調製するための、本明細書に開示される化
合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体の使用も本明細

50

書に開示される。

【0010】

哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度および期間で、有効量の、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体を前記哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物中の細菌感染症の処置方法も本明細書に開示されている。

【0011】

参照による組み込み

本明細書において言及される全ての刊行物、特許および特許出願は、各個別の刊行物、特許または特許出願が、具体的に、および、個別に、参照により本明細書に組み込まれるものと、あたかも示されたことと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「a (1つの)」、「and (および)」、および「the (その)」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「an agent (1つの因子)」への言及は、複数のそのような因子を含み、「the cell (その細胞)」への言及は、当業者に公知の1つまたはそれより多くの細胞（または複数の細胞）およびその均等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性のために範囲が本明細書で使用される場合、その中の範囲および特定の実施形態の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせが含まれることが意図される。数または数値範囲に言及する場合の「約」という用語は、言及される数または数値範囲が実験的変動性内（または統計的実験誤差内）にある近似であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、いくつかの例において、記載された数または数値範囲の1%~15%の間で変化する。「含む (comprising)」という用語（および「含む (comprise)」または「含む (comprises)」または「有する (having)」または「含む (including)」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成、組成物、方法または過程などの実施形態において、記載された特徴「からなる (consist of)」または「から本質的になる (consist essentially of)」ことを排除することを意図しない。

【0013】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、反対に指定されない限り、以下の用語は以下に示される意味を有する。

【0014】

「アルキル」は、1個~約10個の炭素原子、または1個~6個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または任意に置換された分岐鎖飽和炭化水素モノラジカルを指し、アルキル残基のsp³混成炭素は単結合によって分子の残りに結合されている。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-アミルおよびヘキシル、ならびにより長いアルキル基、例えば、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「C₁~C₆アルキル」などの数値範囲は、そのアルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現も包含する。いくつかの実

施形態において、アルキルは、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_1 アルキルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ または $-NO_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-OMe$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキルはハロゲンで任意に置換されている。

【0015】

「アルケニル」は、1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合を有し、2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または任意に置換された分岐鎖炭化水素モノラジカルを指し、アルケニル残基の sp^2 混成炭素は単結合によって分子の残りに結合されている。この基は、二重結合の周りでシスまたはトランス立体配置のいずれかであってもよく、両方の異性体を含むと理解されるべきである。例としては、エテニル($-CH=CH_2$)、1-プロペニル($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル[$-C(CH_3)=CH_2$]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」などの数値範囲は、そのアルケニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態において、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニルまたは C_2 アルケニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルケニル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ または $-NO_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-OMe$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルケニルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0016】

「アルキニル」は、1つまたはそれより多くの炭素-炭素三重結合を有し、2個～約10個の炭素原子、より好ましくは2個～約6個の炭素原子を有する任意に置換された直鎖または任意に置換された分岐鎖炭化水素モノラジカルを指す。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に現れるときは常に、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」などの数値範囲は、そのアルキニル基が、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語の出現も包含する。いくつかの実施形態において、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニルまたは C_2 アルキニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキニル基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキニルは、オキソ、ハロゲ

ン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NO}_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{OMe}$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキニルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0017】

「アルキレン」は、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルキレン基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換され得る。いくつかの実施形態において、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NO}_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{OMe}$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルキレンは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0018】

「アルコキシ」は、式 $-\text{OR}_a$ の基を指し、式中、 R_a は定義されたとおりのアルキル基である。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換され得る。いくつかの実施形態において、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NO}_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{OMe}$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アルコキシはハロゲンで任意に置換されている。

【0019】

「アリール」は、水素と、6個～30個の炭素原子と、少なくとも一つの芳香環とを含む炭化水素環系から誘導される基を指す。アリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得、縮合された環系（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合には、アリールは芳香環原子を介して結合されている）または架橋された環系を含み得る。いくつかの実施形態において、アリールは、6員～10員のアリールである。いくつかの実施形態において、アリールは、6員のアリールであるアリール基には、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a* s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンの炭化水素環系から誘導されるアリール基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アリールはフェニルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、アリールは、以下に記載されるように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換され得る。いくつかの実施形態において、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{NO}_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ または $-\text{OMe}$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アリールは、ハロゲンまたはメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、アリールはハロゲンで任意に置換されている。

【0020】

「シクロアルキル」は、安定な、部分的にまたは完全に飽和した、単環式または多環式の炭素環式環を指し、縮合された環系（アリール環またはヘテロアリール環と縮合している場合には、シクロアルキルは、非芳香環原子を介して結合されている）または架橋された環系を含み得る。代表的なシクロアルキルには、3個～15個の炭素原子（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_{15}$

シクロアルキル)、3個~10個の炭素原子($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、3個~8個の炭素原子($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、3個~6個の炭素原子($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、3個~5個の炭素原子($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)または3個~4個の炭素原子($C_3 \sim C_4$ シクロアルキル)を有するシクロアルキルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、3員~6員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、5員~6員のシクロアルキルである。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルまたは炭素環としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビスクロ[3.3.0]オクタン、ビスクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビスクロ[2.1.1]ヘキサシ、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナンおよびビスクロ[3.3.2]デカン、および7,7-ジメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが挙げられる。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、シクロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ または $-NO_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ または $-OMe$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、ハロゲンまたはメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0021】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態において、ハロゲンは、フルオロである。

【0022】

「ハロアルキル」は、上で定義されているとおりの1つまたはそれより多くのハロ基によって置換されている、上で定義されているとおりのアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1,2-ジブromoエチルなどを指す。

【0023】

「ヘテロシクロアルキル」は、2個~23個の炭素原子と、窒素、酸素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個~8個のヘテロ原子とを含む安定な3員~24員-の部分的にまたは完全に飽和した環系を指す。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクロアルキル基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合された環系(アリール環またはヘテロアリール環と縮合している場合には、ヘテロシクロアルキルは、非芳香環原子を介して結合されている)または架橋された環系を含み得、ヘテロシクロアルキル基中の窒素、炭素または硫黄原子は任意に酸化され得、窒素原子は、任意に四級化され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、3員~6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、5員~6員のヘテロシクロアルキルである。このようなヘテロシクロアルキル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリ

ジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル、メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イルおよび2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語は、単糖、二糖およびオリゴ糖を含むがこれらに限定されない炭水化物の全ての環形態も含む。特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキルは、環中に2個～10個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂または-NO₂で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OHまたは-OMeで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンまたはメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0024】

「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つまたはそれより多くの骨格原子が炭素以外の原子、例えば酸素、窒素（例えば、-NH-、-N（アルキル）-）、硫黄、またはこれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子において分子の残りに結合している。一態様において、ヘテロアルキルはC₁～C₆ヘテロアルキルである。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアルキルは、以下に記載されるように、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂または-NO₂で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OHまたは-OMeで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0025】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1個～13個の炭素原子と、窒素、酸素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個～6個のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む5員～14員環系基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり得、縮合された環系（シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環と縮合している場合には、ヘテロアリールは、芳香環原子を介して結合されている）または架橋された環系を含み得、ヘテロアリール基中の窒素、炭素または硫黄原子は任意に酸化され得、窒素原子は、任意に四級化され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5員～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、5員～6員ヘテロアリールである。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニ

ル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4，6〕イミダゾ〔1，2-a〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリアルは、以下に記載されるように、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアルなどで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂または-NO₂で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは、ハロゲン、メチル、エチル、-CN、-CF₃、-OHまたは-OMeで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは、ハロゲンまたはメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアルは、ハロゲンで任意に置換されている。

【0026】

「オキソ」という用語は=Oを意味する。

【0027】

本明細書で使用される「処置する」、「予防する」、「改善する」および「阻害する」という用語、ならびにこれらに由来する単語は、必ずしも100%または完全な処置、予防、改善または阻害を意味しない。むしろ、当業者が潜在的な利益または治療効果を有すると認識する様々な程度の処置、予防、改善および阻害が存在する。この点において、開示された方法は、哺乳動物における障害の任意のレベルの処置、予防、改善または阻害の任意の量を提供することができる。例えば、その症候または症状を含む障害は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%減少し得る。さらに、本明細書に開示される方法によって提供される処置、予防、改善または阻害は、障害、例えば癌または炎症性疾患の1つまたはそれより多くの症状または症候の処置、予防、改善または阻害を含むことができる。また、本明細書において、「処置」、「予防」、「改善」または「阻害」は、障害、またはその症候もしくは症状の開始を遅延させることを包含する。

【0028】

本明細書で使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、処置されている疾患または症状、例えば癌または炎症性疾患の症候の1つまたはそれより多くをある程度軽減する、投与されている本明細書に開示される化合物の十分な量を指す。いくつかの実施形態において、その結果は、疾患の徴候、症候もしくは原因の減少および／もしくは軽減、または生物系の任意のその他の所望される変化である。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症候の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。いくつかの実施形態において、任意の個々の症例における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。

【0029】

本明細書で使用される場合、「個体」（処置の対象におけるような）は、哺乳動物と非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物としては、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例え

ば類人猿およびサル、非霊長類、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジおよびヤギが挙げられる。非哺乳動物としては、例えば、魚および鳥が挙げられる。

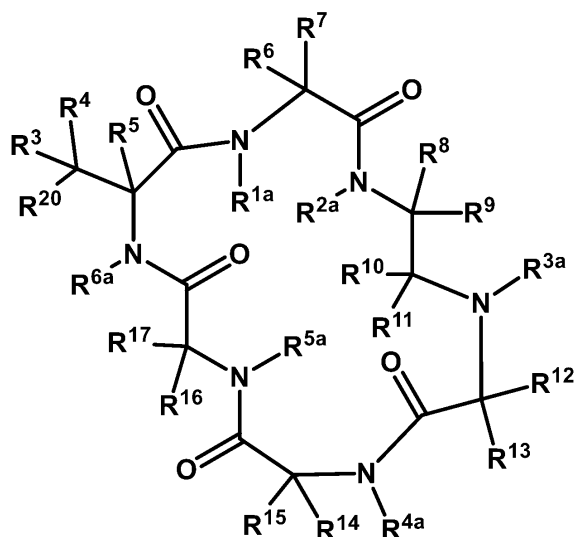
【0030】

「疾患」または「障害」という用語は互換的に使用され、酵素に作用することによって治療上有益な効果が達成され得るように、疾患または障害に関与する生化学的機構において細菌のシグナルペプチダーゼが役割を果たす疾患または症状を指すために使用される。シグナルペプチダーゼ「に作用する」ことは、シグナルペプチダーゼに結合すること、および／またはシグナルペプチダーゼの生物活性を阻害することを含み得る。

【0031】

化合物

一態様において、式 (I) :



式 (I) ;

式中 :

R^{1a}、R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は、それぞれ独立して、水素または任意に置換されたC₁~C₆アルキルであり、

R^{3a}は、水素、任意に置換されたC₁~C₂₀アルキル、任意に置換されたC₂~C₂₀アルケニル、任意に置換されたC₂~C₂₀アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された(C₁~C₆アルキル)ヘテロアリールであり、

R²⁰は、ヒドロキシルまたは-NR¹R²であり、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁~C₆アルキル、任意に置換されたC₂~C₆アルケニル、任意に置換されたC₂~C₆アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された(C₁~C₆アルキル)ヘテロアリール、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^bR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^bR^cもしくは-C(=NR^b)NR^bR^cであるか、

または、R¹およびR²は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素、任意に置換されたC₁~C₆アルキル、任

または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、オキソを形成し、 R^5 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

10

20

R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロアリールであり、

30

40

50

各 R^a は、独立して、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

各 R^b および R^c は、独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

または、 R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成する、の化合物、

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体が、本明細書に記載されている。

【0032】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{20} はヒドロキシルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{20} は $-NR^1R^2$ である。

【0033】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^5 は水素である。

【0034】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^7 は水素である。

【0035】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{13} は水素である。

【0036】

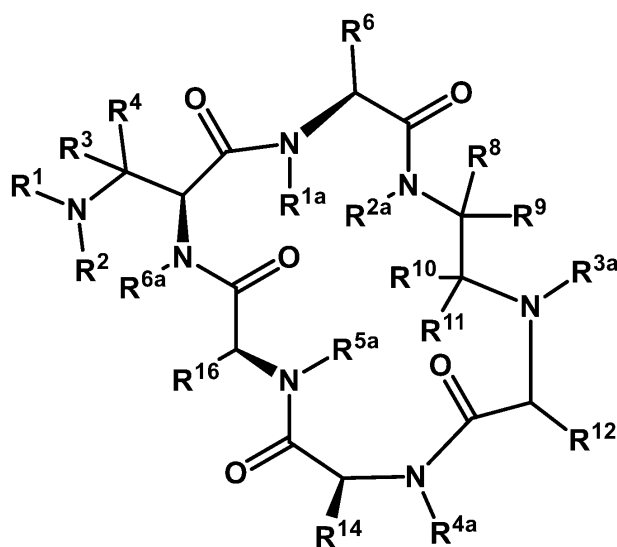
式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{15} は水素である。

【0037】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{17} は水素である。

【0038】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (Ia) :



式 (Ia)

の構造を有する。

【0039】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式 (Ib)

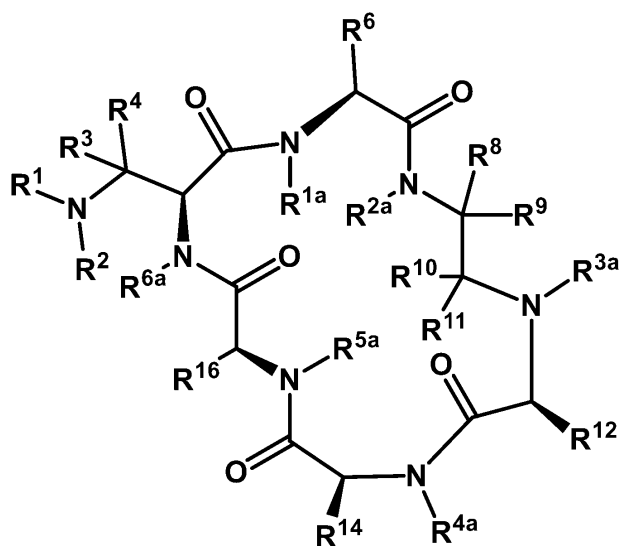
10

20

30

40

50



式 (I b)

の構造を有する。

【 0 0 4 0 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R¹ は水素である。

【 0 0 4 1 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R² は水素である。

【 0 0 4 2 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R³ および R⁴ は水素である。

【 0 0 4 3 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{1a} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{1a} は水素である。

【 0 0 4 4 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{2a} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{2a} は水素である。

【 0 0 4 5 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{4a} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{4a} は水素である。

【 0 0 4 6 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{5a} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{5a} は水素である。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{6a} は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R^{6a} は水素である。

【 0 0 4 8 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R⁹ は水素である。

【 0 0 4 9 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R¹⁰ は水素である。

【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R¹¹ は水素である。

【 0 0 5 1 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R⁸ は、水素であるか、または 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキルである。

【 0 0 5 2 】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、R⁸ は、水素または C₁ ~ C₆ アルキ

ルである。

【0053】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^8 は、それらが結合している原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成する。

【0054】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^8 は、それらが結合している原子とともに、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成する。

【0055】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルである。

10

【0056】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0057】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、1、2または3個のハロゲンで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OR^b$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NC(=NR^b)NR^bR^c$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)[C(R^d)_2]_{1 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}OR^b$ 、 $-O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-NR^b[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NC(=NR^b)NR^bR^c$ 、 $-OC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-O-(シクロアルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(ヘテロシクロアルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(アリール)NR^bR^c$ 、 $-O-(ヘテロアリール)NR^bR^c$ 、 $-O-(シクロアルキル)(C_1 \sim C_6アルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(ヘテロシクロアルキル)(C_1 \sim C_6アルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(アリール)(C_1 \sim C_6アルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(ヘテロアリール)(C_1 \sim C_6アルキル)NR^bR^c$ 、アリールまたはヘテロアリールであり、各 R^d は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

30

【0058】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、1、2または3個の $-OR^b$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ 、 $-O[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-NR^b[C(R^d)_2]_{2 \sim 4}NR^bR^c$ 、 $-O-(シクロアルキル)NR^bR^c$ 、 $-O-(シクロアルキル)(C_1 \sim C_6アルキル)NR^bR^c$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各 R^d は、独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0059】

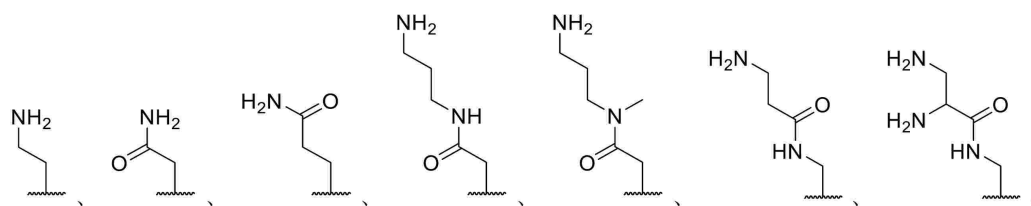
式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、1、2または3個の $-OR^b$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

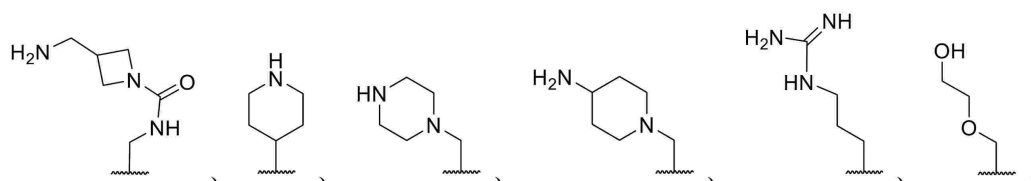
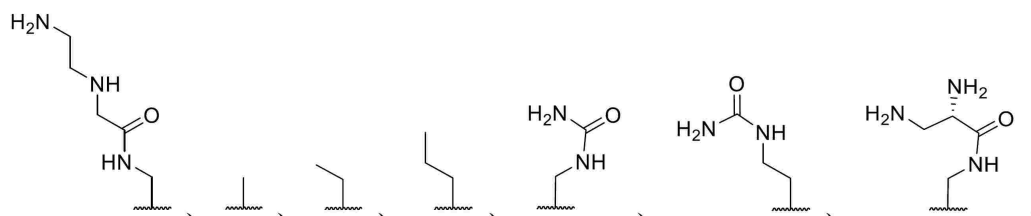
【0060】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、

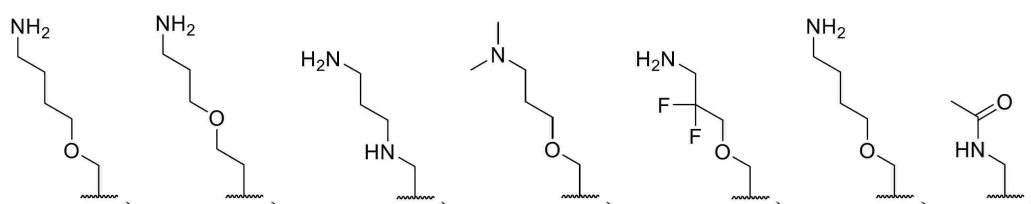
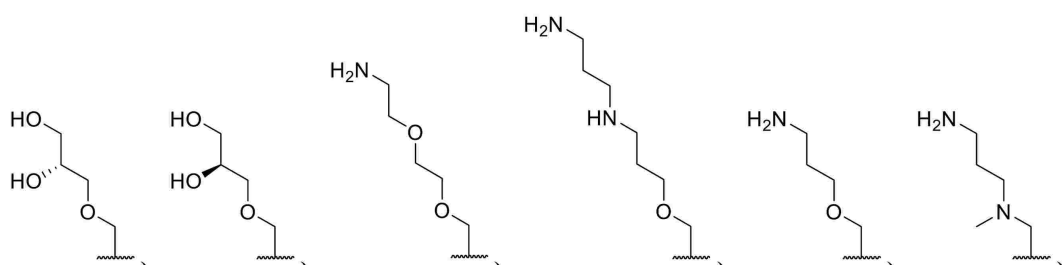
50



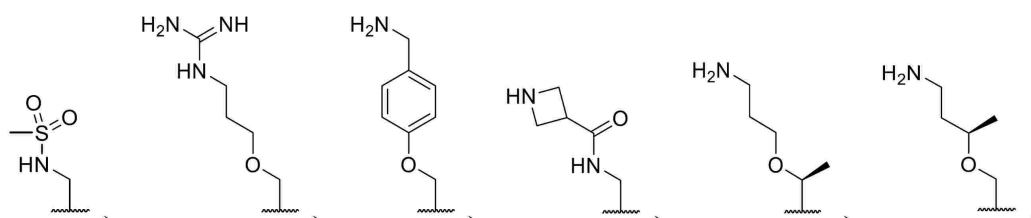
10



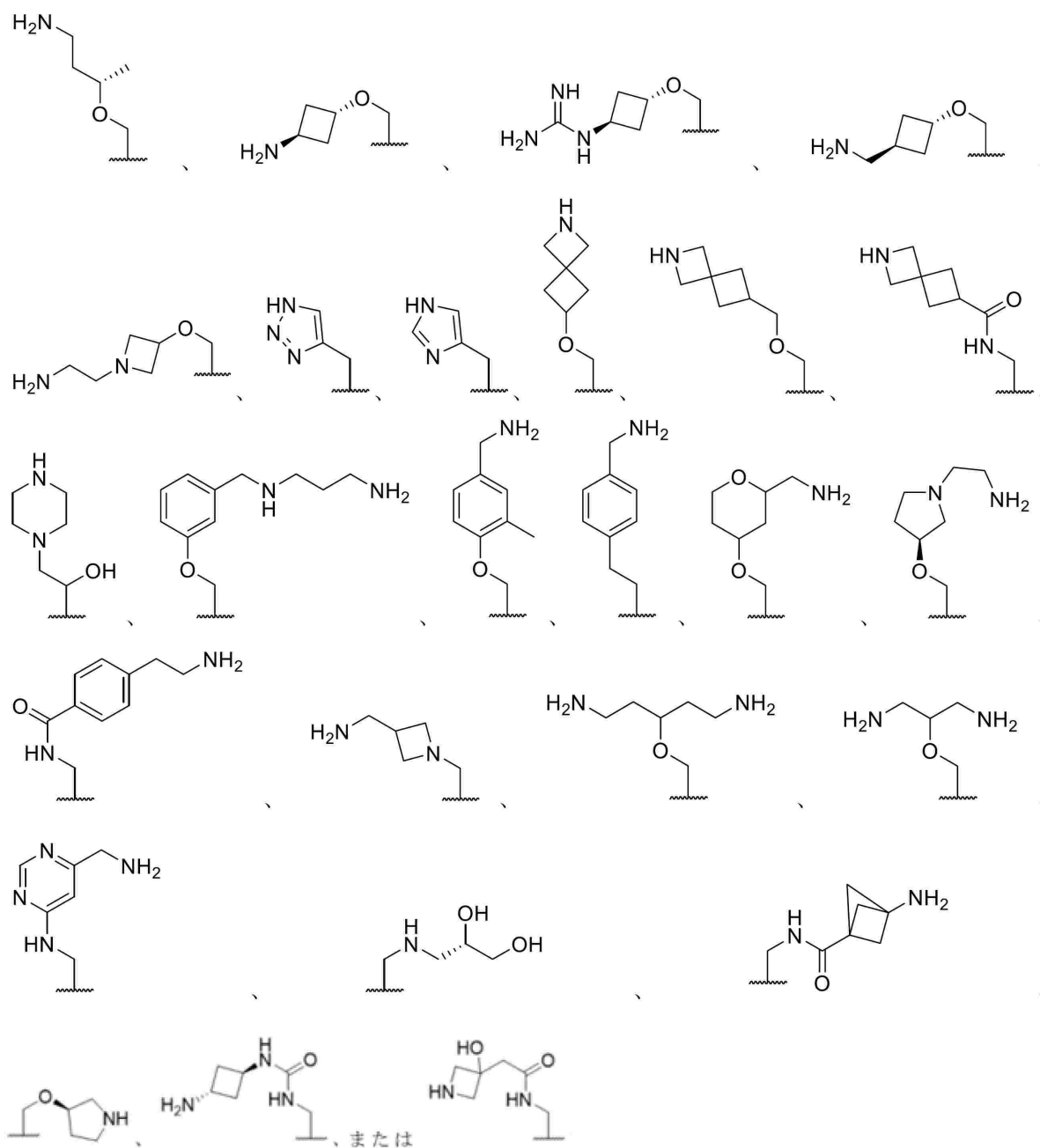
20



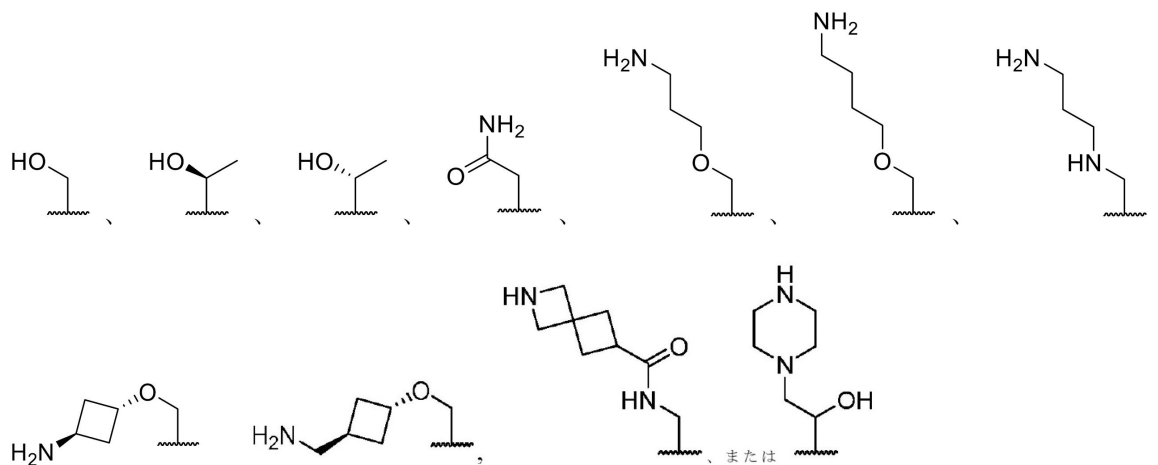
30



40



である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、



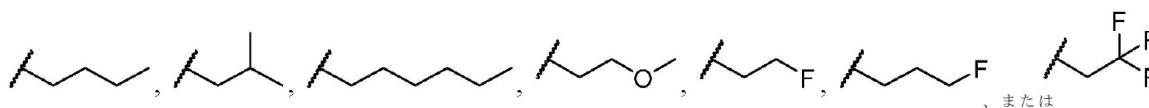
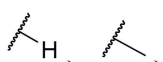
である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、



である。

【 0 0 6 1 】

式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{12} は、水素または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{12} は、1、2、または3個のハロゲンまたは $-OCH_3$ で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{12} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{12} は、



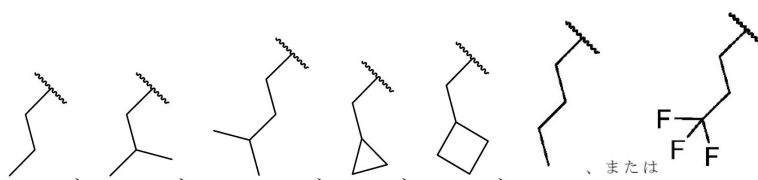
である。

【 0 0 6 2 】

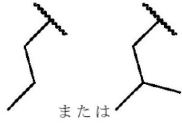
式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{14} は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキルである。式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 0 6 3 】

式（Ⅰ）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{14} は



である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{14} は、



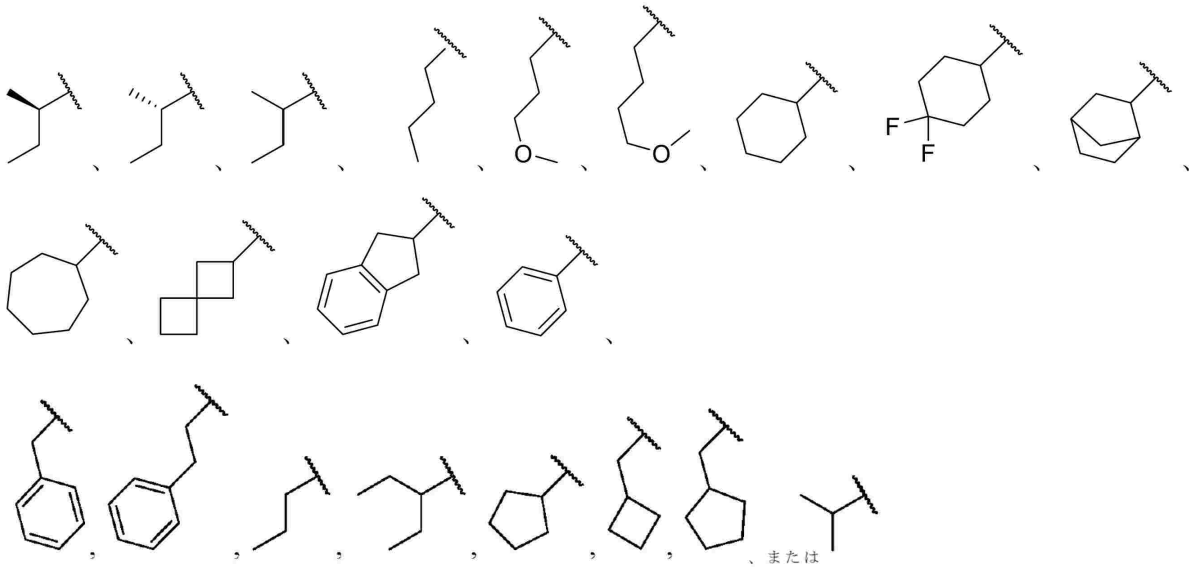
である。

【0064】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} は、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} はシクロヘキシルである。

【0065】

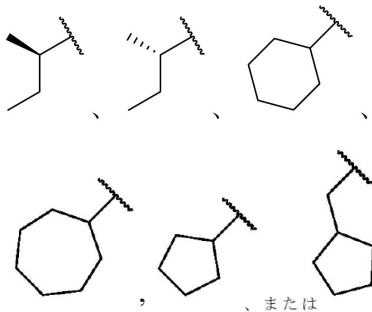
式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} は、



である。

【0066】

式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} は、



である。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{16} は、

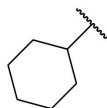
10

20

30

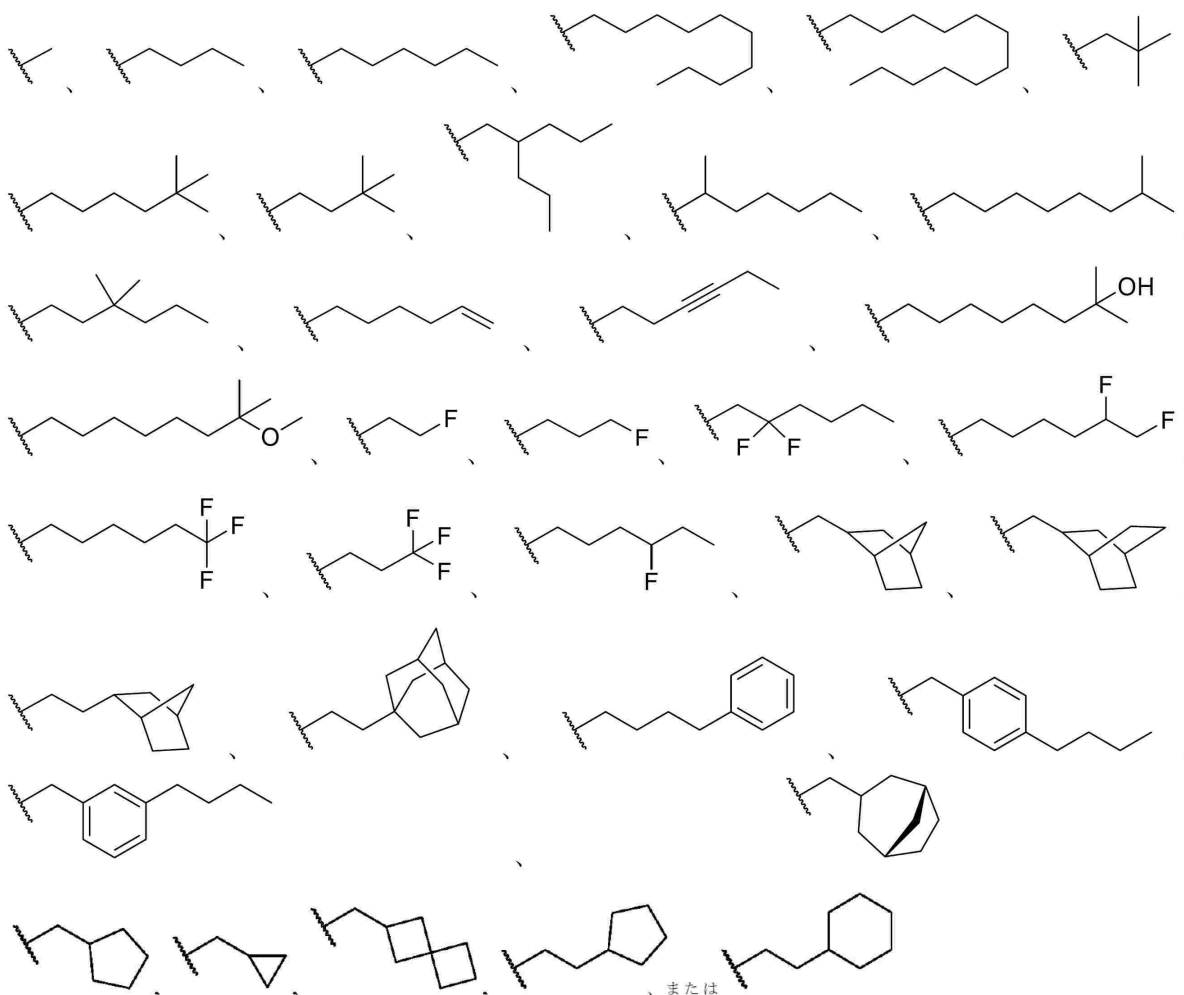
40

50

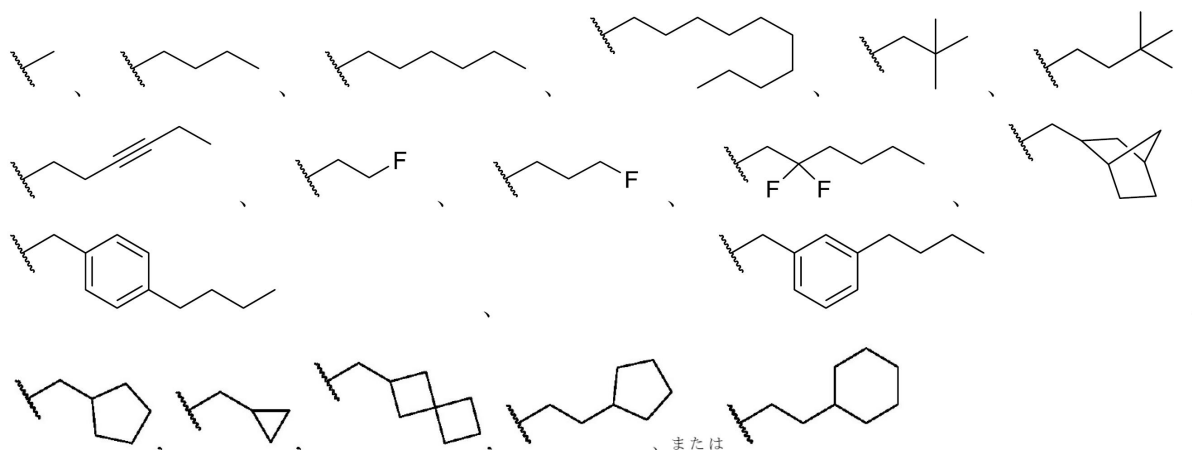


【 0 0 6 7 】

10



である。式（I）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^{3a} は、



10

である。

【0068】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

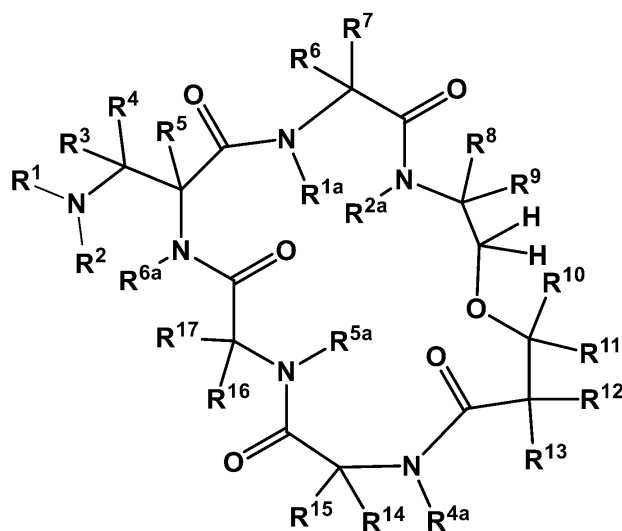
【0069】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態において、各 R^b および R^c は、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0070】

一態様において、式(II)：



30

式(II)；

式中：

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は、それぞれ独立して、水素または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリール、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^bR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-$

50

$C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^bR^c$ もしくは $-C(=NR^b)NR^bR^c$ であるか、

または、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子とともに、オキソを形成し、 R^5 は、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであり、

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであるか、

または、 R^{10} および R^{12} は、一緒になって、任意に置換されたシクロアルキルまたは任意に置換されたシクロアルケニルを形成し、

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)アリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換された($C_1 \sim C_6$ アルキル)ヘテロアリールであるか、

または、 R^{14} および R^{15} は、それらが結合している原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロアリールであり、

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アリール、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキル) ヘテロアリールであるか、

または、 R^{18} および R^{19} は、それらが結合している炭素原子とともに、オキソを形成し、

各 R^a は、独立して、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

各 R^b および R^c は、独立して、水素、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、もしくは任意に置換されたヘテロアリールであるか、

または、 R^b および R^c は、それらが結合している窒素原子とともに、任意に置換されたヘテロシクロアルキルを形成する、

の化合物

またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体が、本明細書に記載されており、

前記化合物は、

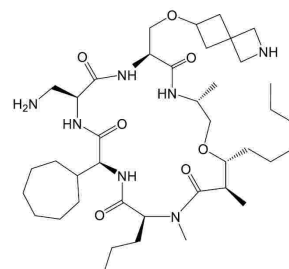
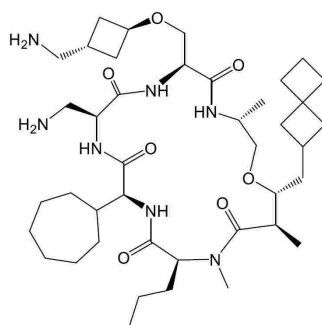
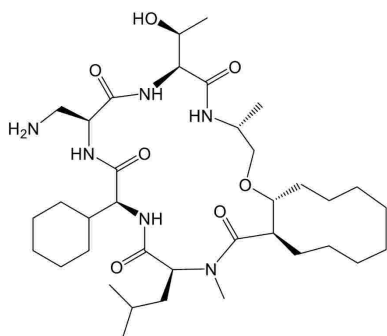
10

20

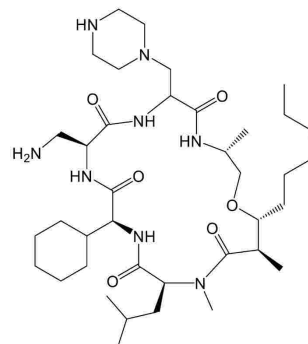
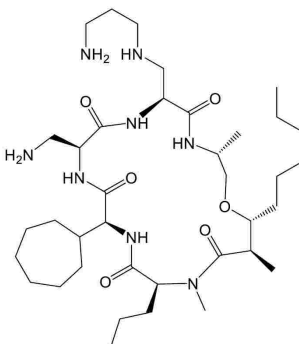
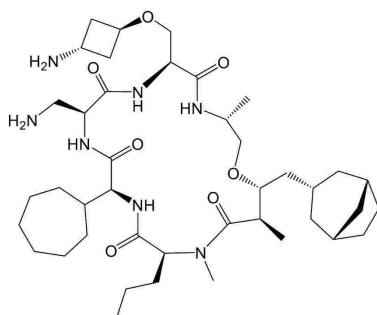
30

40

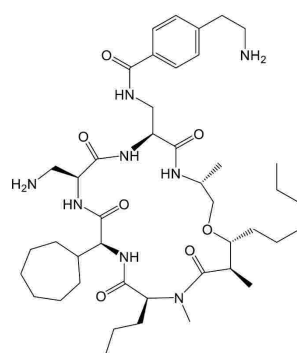
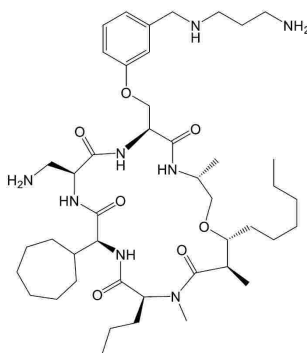
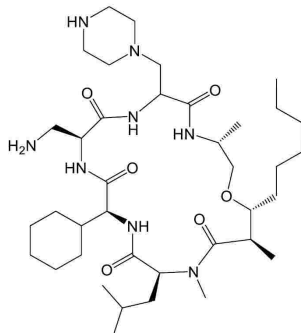
50



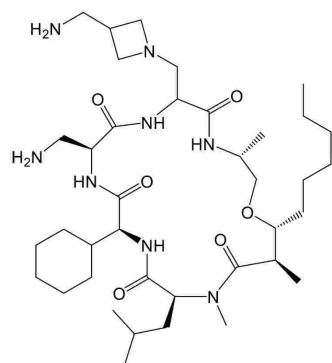
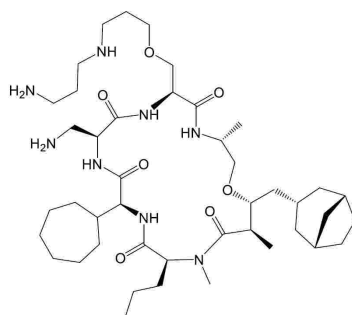
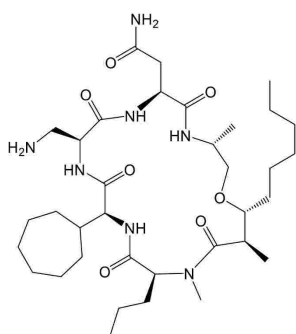
10



20

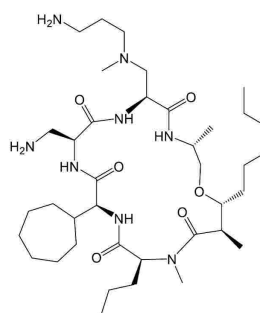
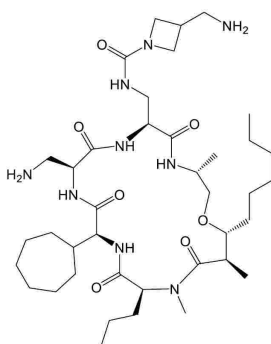
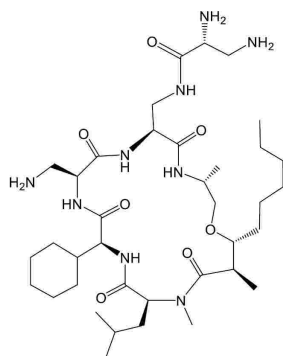


30

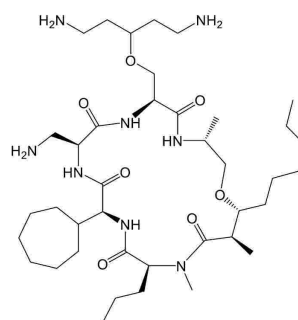
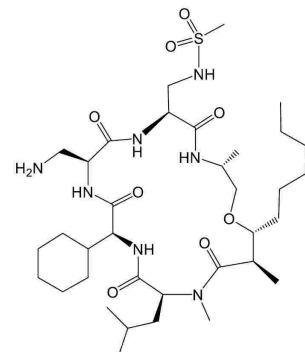
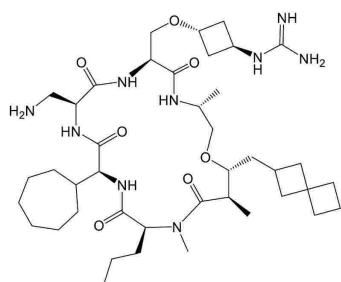


40

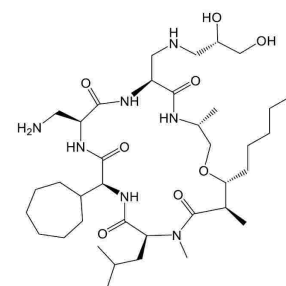
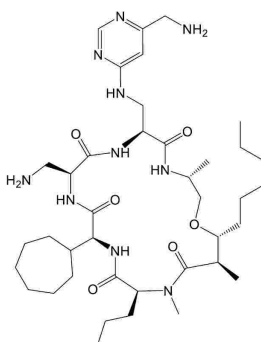
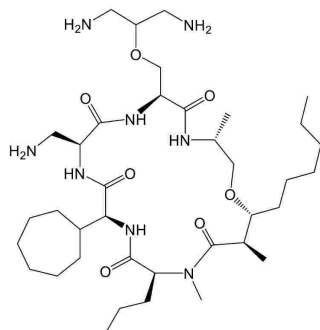
50



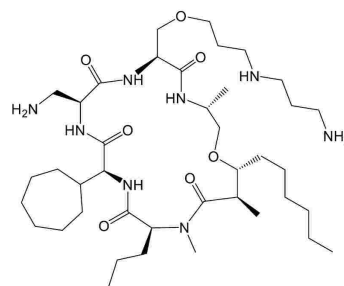
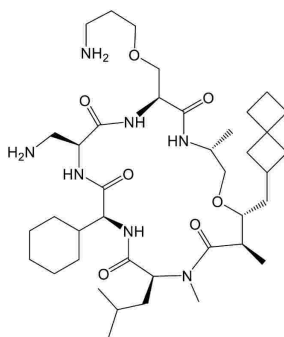
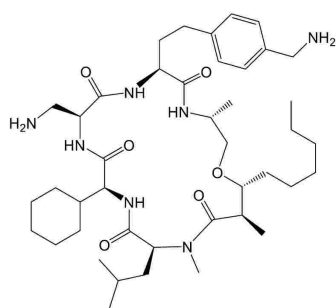
10



20

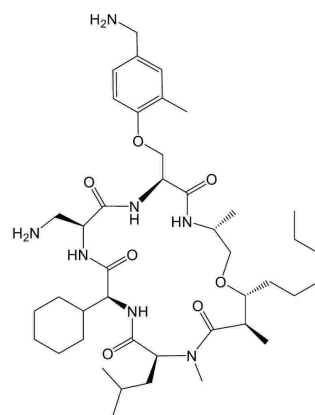
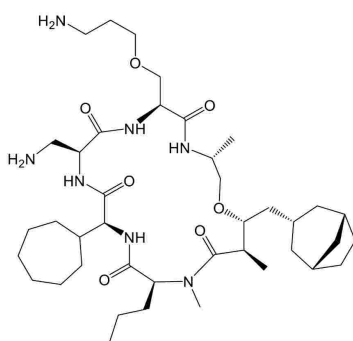
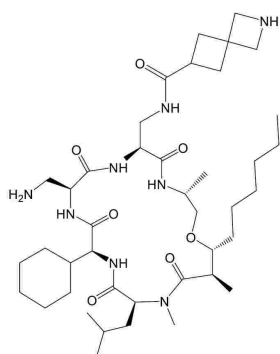


30

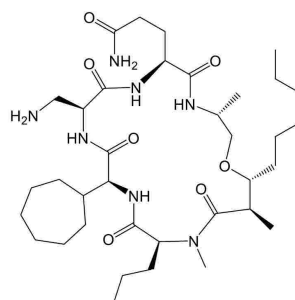
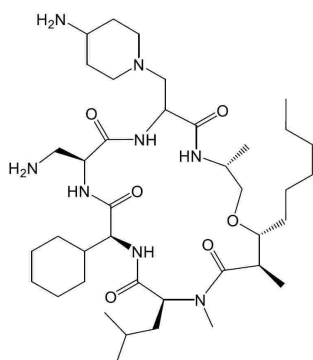
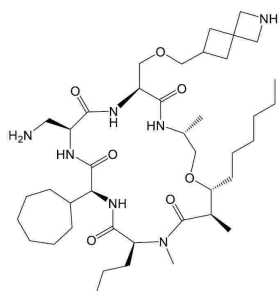


40

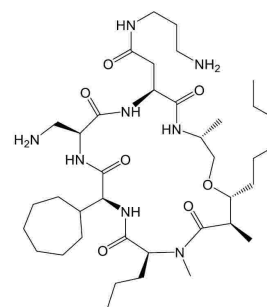
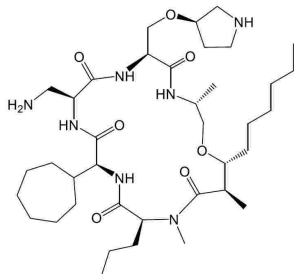
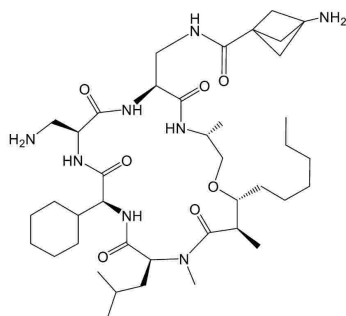
50



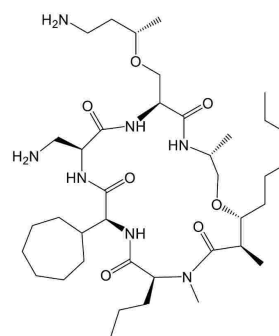
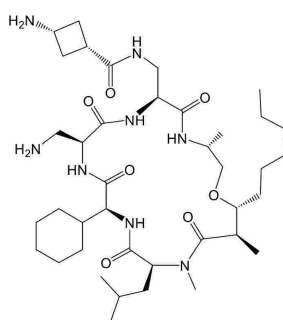
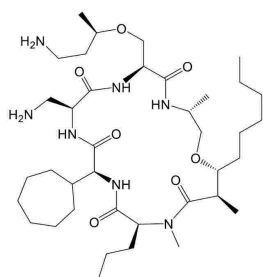
10



20

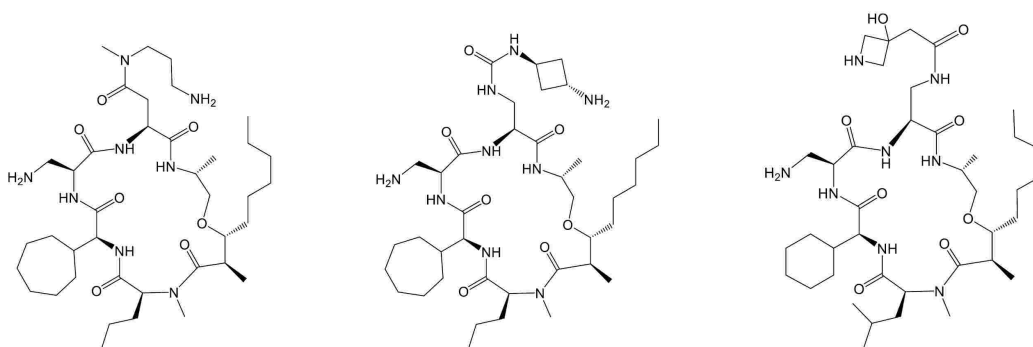


30

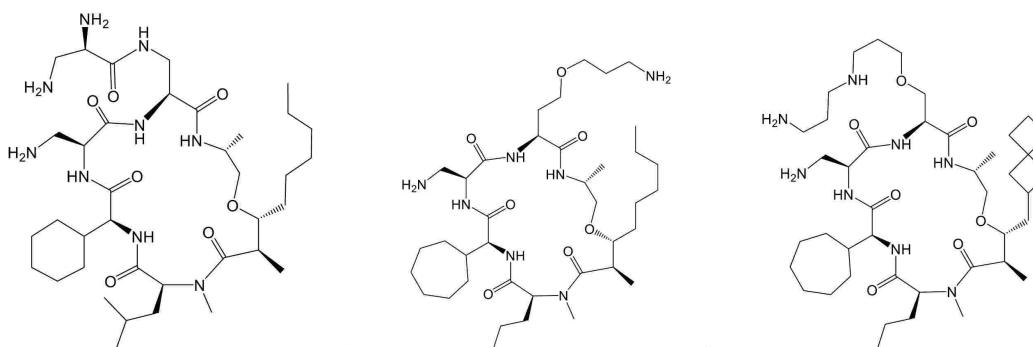


40

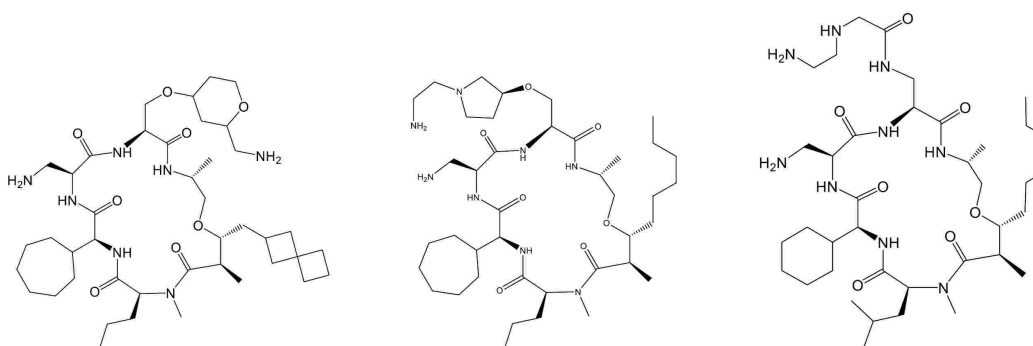
50



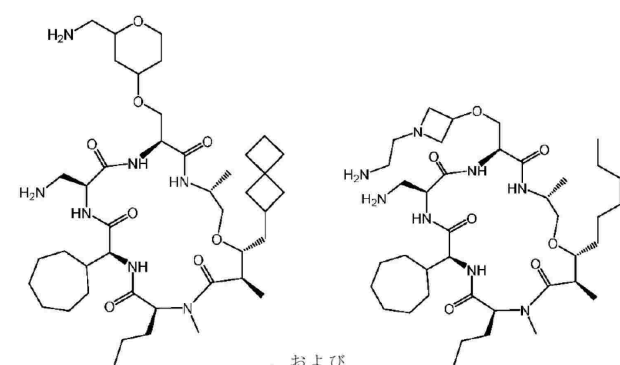
10



20



30



、および

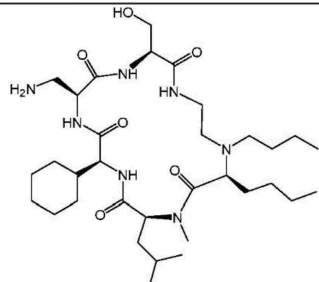
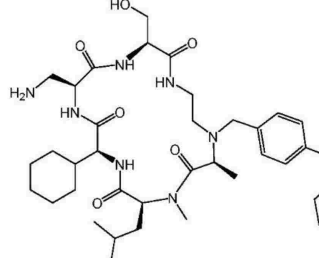
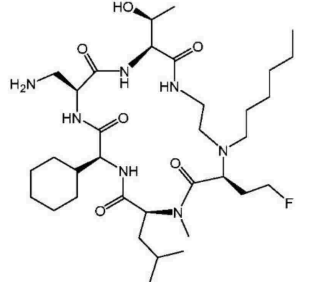
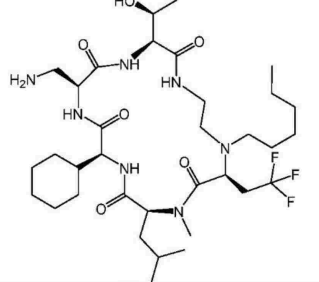
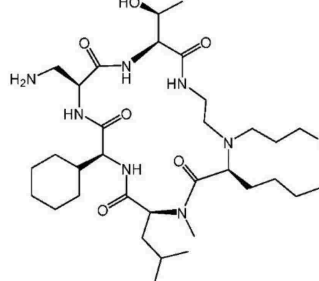
40

からなる群から選択される。

【0071】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、表1の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体から選択される。

表 1

実施例	構造	名称
1		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
2		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-16-(4-ブチルベンジル)-9-シクロヘキシル-3-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
3		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-15-(2-フルオロエチル)-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
4		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-15-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
5		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-(3-フルオロプロピル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

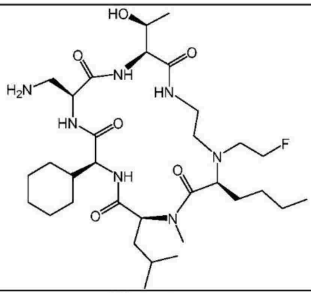
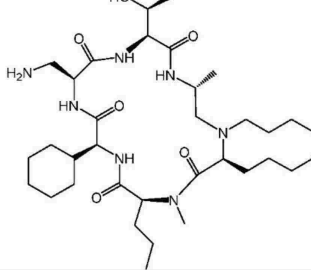
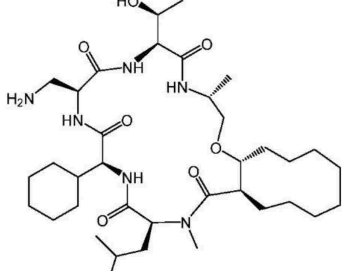
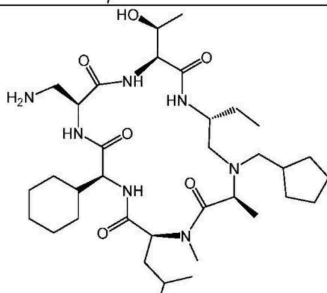
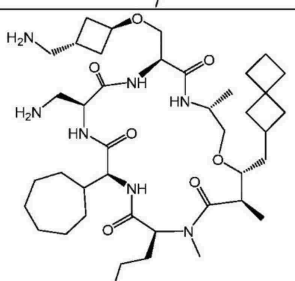
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
6		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15-ブチル -9-シクロヘキシル-16-(2-フル オロエチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒド ロキシエチル)-12-イソブチル-1 3-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン- 2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
7		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-1 5, 16-ジブチル-9-シクロヘキシ ル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチ ル)-13, 18-ジメチル-12-ブ ロビル-1, 4, 7, 10, 13, 16 -ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
8		(1 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>S</i> , 16 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-10-(アミノメチ ル)-7-シクロヘキシル-13-[(1 <i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル]-4-イ ソブチル-3, 16-ジメチル-18- オキサ-3, 6, 9, 12, 15-ペン タアザビシクロ[17.8.0]ヘプタ コサン-2, 5, 8, 11, 14-ペン トン
9		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9- シクロヘキシル-16-(シクロペンチ ルメチル)-18-エチル-3-((<i>S</i>) -1-ヒドロキシエチル)-12-イソ ブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザ シクロオクタデカン-2, 5, 8, 1 1, 14-ペンタオン
10		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6- (((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-(アミノメチル)シク ロプロトキシ)メチル)-12-シクロヘブチル -3, 16, 18-トリメチル-15-ブロビ ル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2- イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 1 3, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

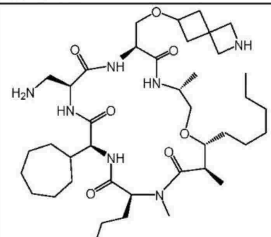
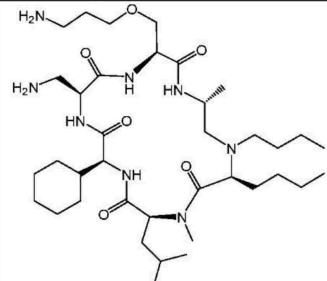
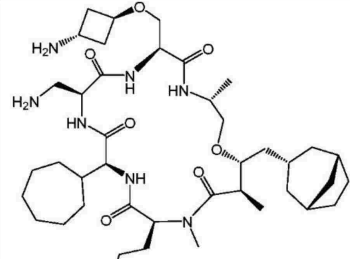
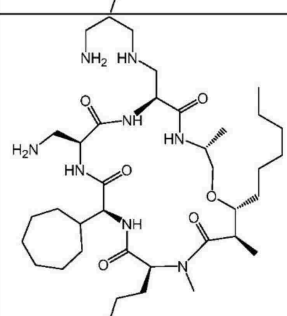
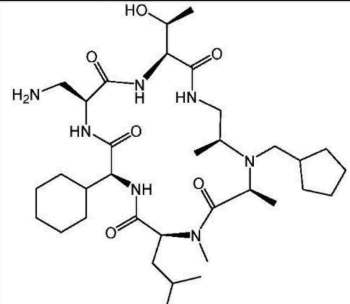
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
11		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-(((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
12		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-3-(((3-アミノプロポキシ)メチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
13		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-(((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-19-(((1 <i>R</i> , 3 <i>s</i> , 5 <i>S</i>)-ビスシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
14		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-[(3-アミノプロピルアミノ)メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
15		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 17 <i>S</i>)6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 17-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
16		<i>N</i> -[[<i>(2 S, 5 R, 8 S, 11 S, 14 S, 17 S)</i> - 1 7 - (アミノメチル) - 7, 8 -ジベンジル - 1 4 -シクロヘキシル - 5, 1 0 -ジメチル - 3, 9, 1 2, 1 5, 1 8 -ペンタオキソ - 1 1 -プロピル - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6 -ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 -イル] メチル] - 2 -アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 -カルボキサミド
17		(<i>3 R, 6 S, 9 S, 12 S, 15 S, 18 R, 19 R</i>) - 9 - (アミノメチル) - 1 2 -シクロヘキシル - 1 9 -ヘキシル - 1 5 -イソブチル - 3, 1 6, 1 8 -トリメチル - 6 - (ピペラジン - 1 -イルメチル) - 1 -オキサ - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6 -ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 1 1, 1 4, 1 7 -ペンタオン (単一の未知の立体異性体)
18		(<i>3 R, 6 S, 9 S, 12 S, 15 S, 18 R, 19 R</i>) - 9 - (アミノメチル) - 1 2 -シクロヘキシル - 1 9 -ヘキシル - 1 5 -イソブチル - 3, 1 6, 1 8 -トリメチル - 6 - (ピペラジン - 1 -イルメチル) - 1 -オキサ - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6 -ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 1 1, 1 4, 1 7 -ペンタオン (単一の未知の立体異性体)
19		(<i>3 R, 6 S, 9 S, 12 S, 15 S, 18 R, 19 R</i>) - 9 - (アミノメチル) - 6 - ((3 - ((3 -アミノプロピル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) - 1 2 -シクロヘプチル - 1 9 -ヘキシル - 3, 1 6, 1 8 -トリメチル - 1 5 -プロピル - 1 -オキサ - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6 -ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 1 1, 1 4, 1 7 -ペンタオン
20		(<i>3 S, 6 S, 9 S, 12 S, 15 S, 18 R</i>) - 6 - (アミノメチル) - 9 -シクロヘキシル - 1 8 - (2 -フルオロエチル) - 1 6 -ヘキシル - 3 - ((<i>S</i>) - 1 -ヒドロキエチル) - 1 2 -イソブチル - 1 3, 1 5 -ジメチル - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6 -ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 1 1, 1 4 -ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
21		4- (2-アミノエチル) -N- [[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9- (アミノメチル) -12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル] メチル] ベンズアミド
22		(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R) -6- (アミノメチル) -3- ((3-アミノプロポキシ) メチル) -15-ブチル-9-シクロヘキシル-16- (シクロプロピルメチル) -12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
23		2- ((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9- (アミノメチル) -12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル) アセトアミド
24		(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9- (アミノメチル) -6- ((3- ((3-アミノプロピル) アミノ) プロポキシ) メチル) -19- ((1R, 3s, 5S) -ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イルメチル) -12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
25		(3R, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9- (アミノメチル) -6- ((3- (アミノメチル) アゼチジン-1-イル) メチル) -12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
26		(2 <i>S</i>)-2,3-ジアミノ- <i>N</i> -[[[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]プロパンアミド
27		3-(アミノメチル)- <i>N</i> -[[[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,15 <i>S</i> ,18 <i>R</i> ,19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アゼチジン-1-カルボキサミド
28		(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-(1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-12-イソブチル-13,15-ジメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン
29		(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,15 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-13,15,17-トリメチル-12-プロピル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン

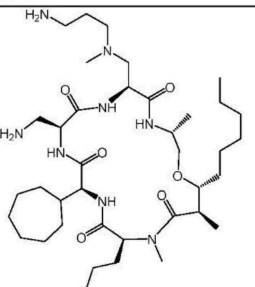
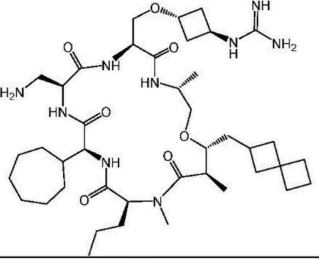
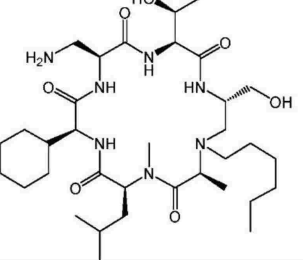
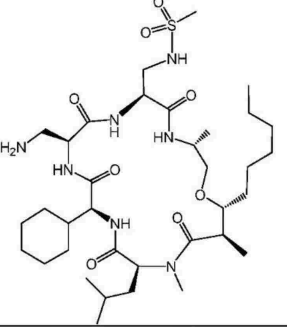
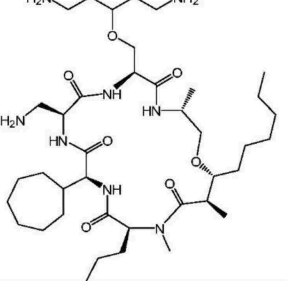
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
30		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-[[3-アミノプロピル(メチル)アミノ]メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン
31		1-((1 <i>S</i> , 3 <i>r</i>)-3-(((3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メトキシ)シクロブチル)グアニジン
32		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-16-ブチル-9-シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-18-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
33		<i>N</i> -[[[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル]メチル]メタンスルホンアミド
34		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-6-(((1, 5-ジアミノペンタン-3-イル)オキシ)メチル)-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
35		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-6-(((1,3-ジアミノプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-19-ヘキシル-3,16,18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン
36		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-[[[6-(アミノメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3,16,18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン
37		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13,15-ジメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン
38		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13,15-ジメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン
39		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-12-ブチル-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-13,15-ジメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン

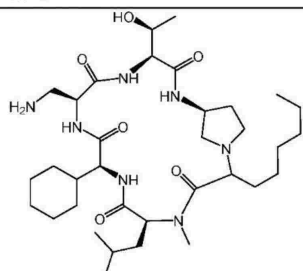
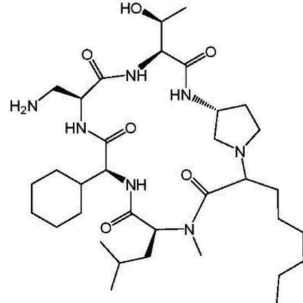
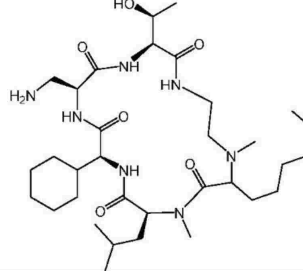
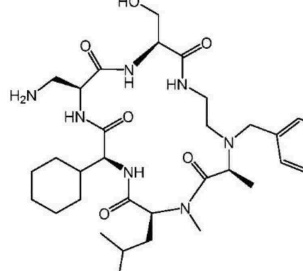
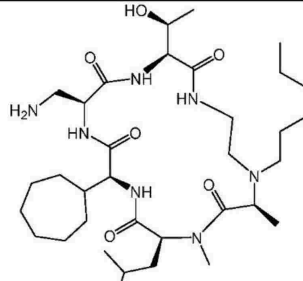
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
40		(5 <i>S</i> , 8 <i>S</i> , 11 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>S</i>)-11-(アミノメチル)-8-シクロヘキシル-2-ヘキシル-14-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-5-イソブチル-4-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザビシクロ[15.2.1]イコサン-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオン (ジアステレオマーの混合物)
41		(5 <i>S</i> , 8 <i>S</i> , 11 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>S</i>)-11-(アミノメチル)-8-シクロヘキシル-2-ヘキシル-14-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-5-イソブチル-4-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザビシクロ[15.2.1]イコサン-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオン (単一の未知の立体異性体)
42		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-15-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 16-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
43		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-16-(3-ブチルベンジル)-9-シクロヘキシル-3-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
44		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘブチル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

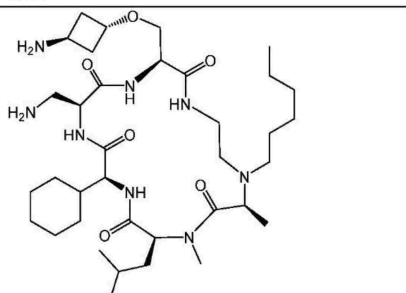
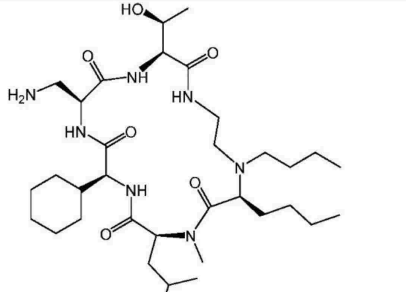
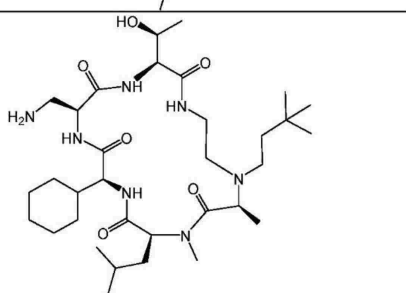
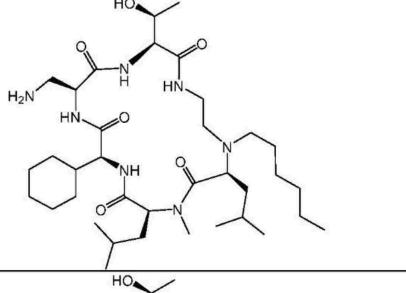
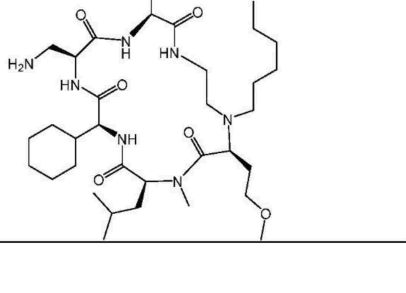
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
45		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -3-(((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
46		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
47		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(3, 3-ジメチルブチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
48		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12, 15-ジイソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
49		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-15-(2-メトキシエチル)-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

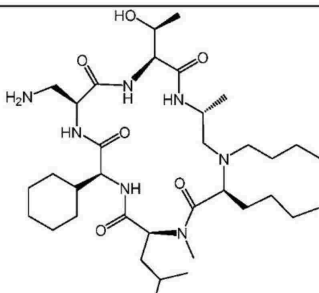
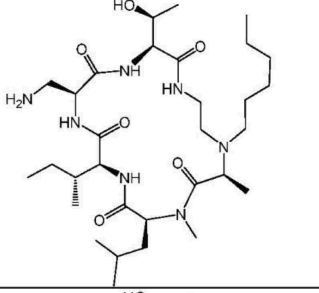
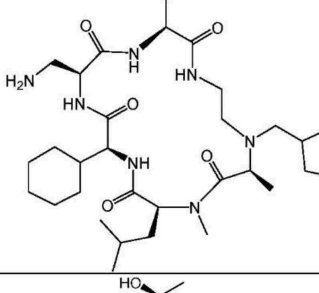
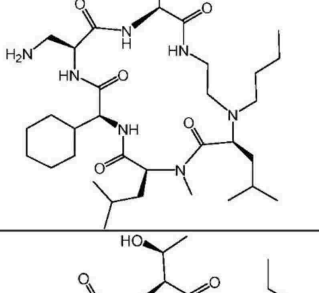
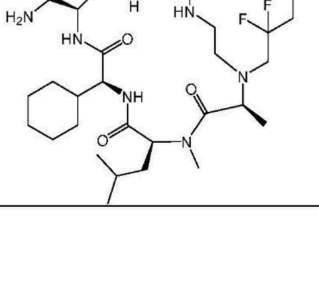
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
50		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
51		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-((<i>R</i>)- <i>sec</i> -ブチル)-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
52		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
53		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-(2-シクロペンチルエチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
54		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(2, 2-ジフルオロヘキシル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
55		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15-ブチル -9-シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1- -ヒドロキシエチル)-12-イソブチル -13-メチル-16-ネオペンチル -1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサ アザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
56		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-16-((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-ビスクロ[2.2. 1]ヘプタン-2-イルメチル)-9- シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒド ロキシエチル)-12-イソブチル-1 3, 15-ジメチル-1, 4, 7, 1 0, 13, 16-ヘキサアザシクロオク タデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペ ンタオン
57		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘ キシル-16-(2-シクロヘキシルエ チル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエ チル)-12-イソブチル-13, 15 -ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン -2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
58		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘ キシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエ チル)-12-イソブチル-13, 15 -ジメチル-16-(スピロ[3.3] ヘプタン-2-イルメチル)-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシク ロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 1 4-ペンタオン
59		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i>)-6- (アミノメチル)-9-シクロヘキシル -16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒ ドロキシエチル)-12-イソブチル- 13-メチル-1, 4, 7, 10, 1 3, 16-ヘキサアザシクロオクタデカ ン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオ ン

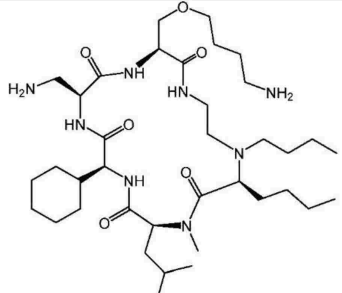
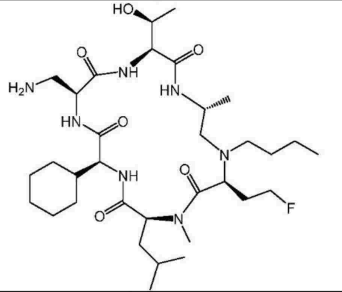
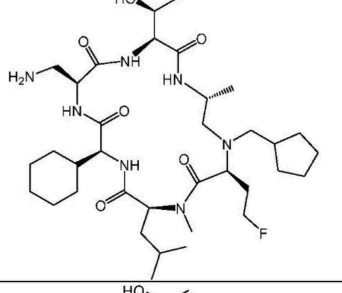
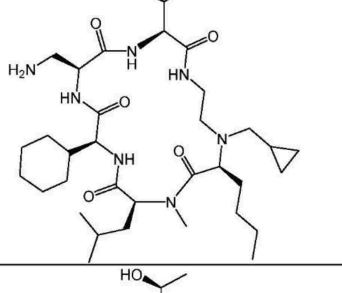
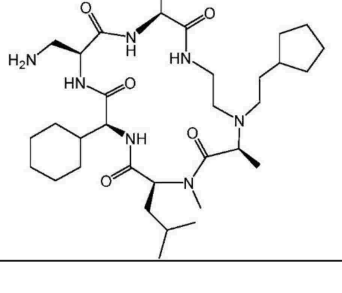
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
60		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -3-((4-アミノブトキシ)メチル) -6-(アミノメチル)-15, 16- ジブチル-9-シクロヘキシル-12- イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシク ロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 1 4-ペンタオン
61		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-16- ブチル-9-シクロヘキシル-15- (2-フルオロエチル)-3-((<i>S</i>)- 1-ヒドロキシエチル)-12-イソブ チル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシク ロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 1 4-ペンタオン
62		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9- シクロヘキシル-16-(シクロペンチ ルメチル)-15-(2-フルオロエチ ル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチ ル)-12-イソブチル-13, 18- ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 1 6-ヘキサアザシクロオクタデカ ン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
63		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-15-ブチル -9-シクロヘキシル-16-(シクロ プロピルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒ ドロキシエチル)-12-イソブチル -13-メチル-1, 4, 7, 10, 1 3, 16-ヘキサアザシクロオクタデカ ン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオ ン
64		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘ キシル-16-ヘキシル-3-((<i>S</i>)- 1-ヒドロキシエチル)-12, 15- ジイソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシク ロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 1 4-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
65		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-6-(((<i>S</i>)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-19-ヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン
66		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-(4-(アミノメチル)フェネチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン
67		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン
68		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13,15,18-トリメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン
69		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(2-アミノエチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13,15,18-トリメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
70		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソペンチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
71		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
72		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-12-イソブチル-15-(2-メトキシエチル)-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
73		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロペンチル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
74		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-((3-((3-アミノプロピル)アミノ)プロポキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
75		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
76		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9, 16-ビス(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
77		((3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-9-((<i>R</i>)- <i>sec</i> -ブチル)-16-デシル-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
78		<i>N</i> -[[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
79		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-16-ブチル-9-シクロヘキシル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-15-(2-メトキシエチル)-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
80		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-((3-アミノプロポキシ)メチル)-19-((1 <i>R</i> , 3 <i>s</i> , 5 <i>S</i>)-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
81		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-3-(((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-アミノシクロブトキシ)メチル)-6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-13, 18-ジメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
82		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-16-ブチル-9-シクロヘキシル-15-(3-フルオロプロピル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
83		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-((<i>R</i>)- <i>sec</i> -ブチル)-15-ブチル-16-(シクロプロピルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

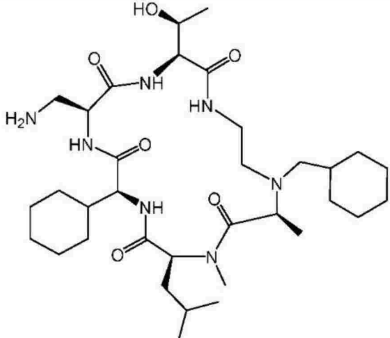
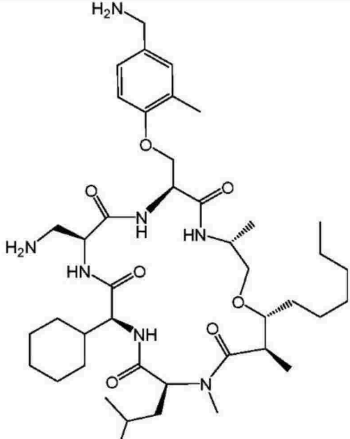
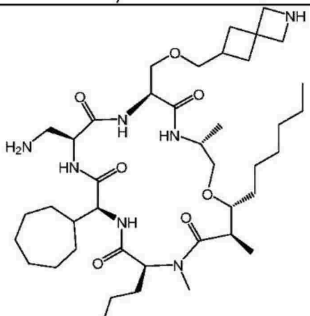
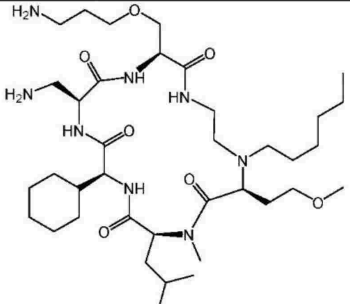
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
84		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロヘキシルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
85		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-((4-(アミノメチル)-2-メチルフェノキシ)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
86		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメトキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
87		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-12-イソブチル-15-(2-メトキシエチル)-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

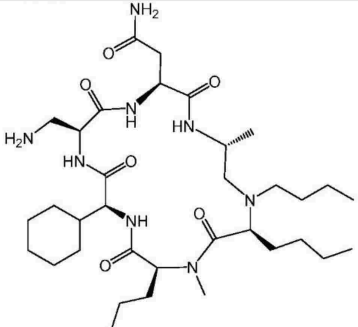
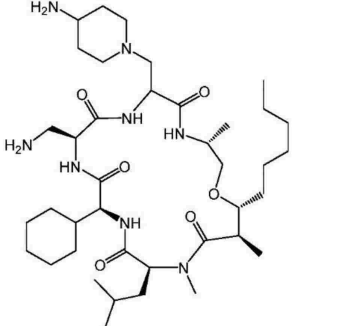
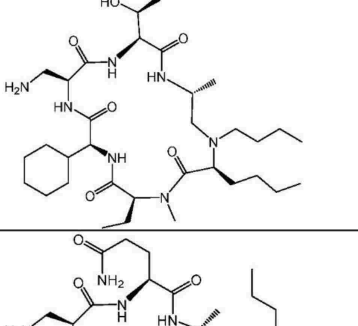
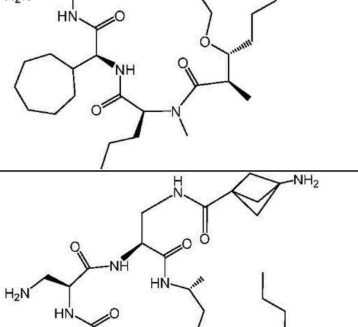
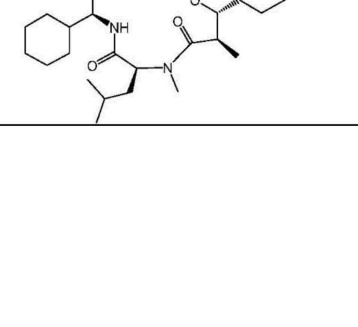
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
88		2-((2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>S</i> , 11 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>S</i>)-17-(アミノメチル)-7, 8-ジブチル-14-シクロヘキシル-5, 10-ジメチル-3, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-11-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル) アセトアミド
89		(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-((4-アミノピペリジン-1-イル)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン (2つのジアステレオマーの混合物)
90		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-12-エチル-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
91		3-((3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル) プロパンアミド
92		3-アミノ-N-(((3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)ビスクロ [1. 1. 1]ペンタン-1-カルボキサミド

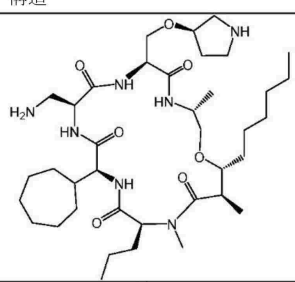
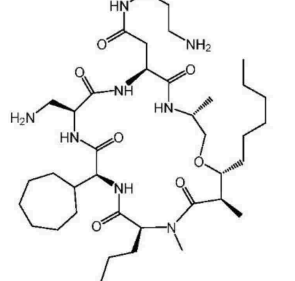
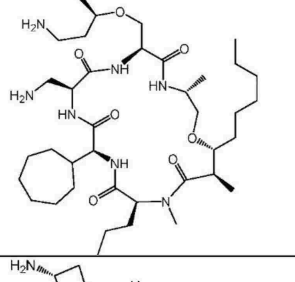
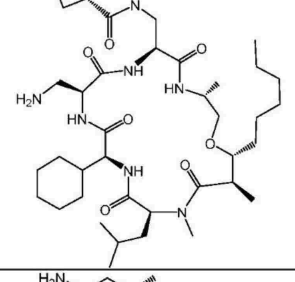
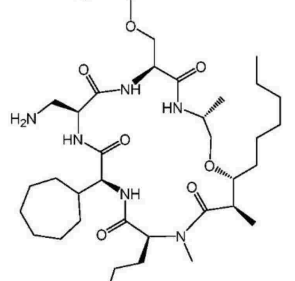
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
93		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-6-(((<i>S</i>)-ピロリジン-3-イルオキシ)メチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
94		2-(((3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)- <i>N</i> -(3-アミノプロピル)アセトアミド
95		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-((((<i>R</i>)-4-アミノブタン-2-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
96		3-アミノ- <i>N</i> -[[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル]メチル]シクロブタンカルボキサミド
97		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-((((<i>S</i>)-4-アミノブタン-2-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
98		2-((3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)-N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアセトアミド
99		1-((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-アミノシクロブチル)-3-(((3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メチル)尿素
100		N-[[[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル]メチル]-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル)アセトアミド
101		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-3-(((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-(アミノメチル)シクロブトキシ)メチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-13, 18-ジメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

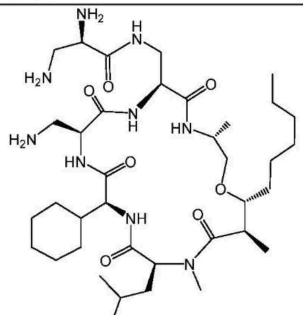
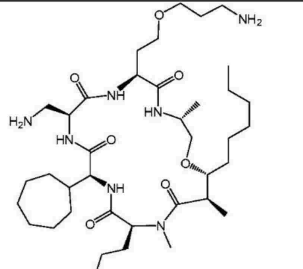
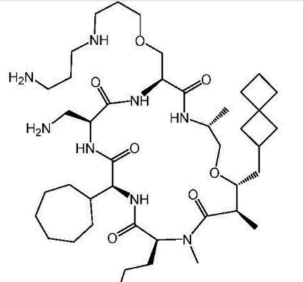
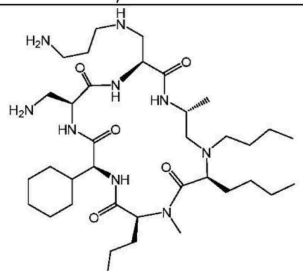
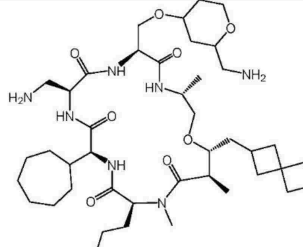
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
102		(2 <i>R</i>) - 2, 3 - ジアミノ - <i>N</i> - [[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>) - 9 - (アミノメ チル) - 12 - シクロヘキシル - 19 - ヘキシル - 15 - イソブチル - 3, 1 6, 18 - トリメチル - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオキソ - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタア ザシクロノナデク - 6 - イル] メチル] プロパンアミド
103		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>) - 9 - (アミノメチ ル) - 6 - (2 - (3 - アミノプロポキ シ) エチル) - 12 - シクロヘプチル - 19 - ヘキシル - 3, 16, 18 - トリ メチル - 15 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザ シクロノナデカン - 5, 8, 11, 1 4, 17 - ペンタオン
104		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>) - 9 - (アミノメチ ル) - 6 - ((3 - ((3 - アミノプロピ ル) アミノ) プロポキシ) メチル) - 1 2 - シクロヘプチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 15 - プロピル - 19 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル メチル) - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカ ン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタ オン
105		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>) - 6 - (アミノメチル) - 3 - (((3 - アミノプロピル) アミノ) メチ ル) - 15, 16 - ジブチル - 9 - シク ロヘキシル - 13, 18 - ジメチル - 1 2 - プロピル - 1, 4, 7, 10, 1 3, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカ ン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオ ン
106		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>) - 9 - (アミノメチル) - 6 - (((シス - 2 - (アミノメチル) テトラヒド - 2 <i>H</i> - ピラン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 12 - シクロヘプチル - 3, 16, 18 - ト リメチル - 15 - プロピル - 19 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタア ザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 1 7 - ペンタオン (シス単一の未知の立体異性体 1)

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
107		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-13, 15-ジメチル-12, 18-ジプロビル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
108		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-(((<i>S</i>)-1-(2-アミノエチル)ピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロビル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン
109		2-(2-アミノエチルアミノ)- <i>N</i> -[[(3 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]アセトアミド
110		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-9-(アミノメチル)-6-(((シス-2-(アミノメチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)オキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロビル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン (シス単一の未知の立体異性体2)
111		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i> , 19 <i>R</i>)-6-(((1-(2-アミノエチル)アゼチジン-3-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロビル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

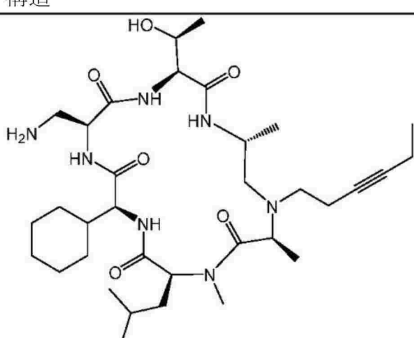
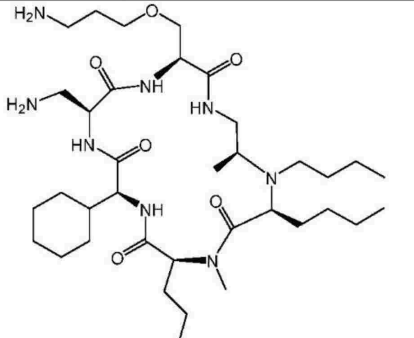
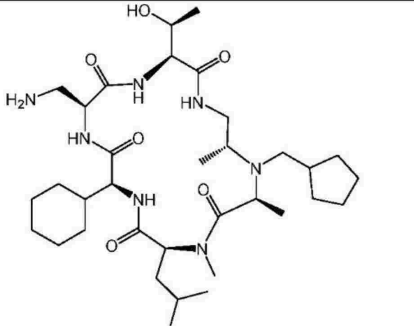
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称
112		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 18 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(ヘキサ-3-イン-1-イル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 18-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
113		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 17 <i>S</i>)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-13, 17-ジメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン
114		(3 <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 9 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 15 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-3-((<i>S</i>)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15, 17-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

10

20

30

【0072】

本明細書に開示されている化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、1つまたはそれより多くの二重結合を有する。本明細書に提示される化合物は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（E）およびツザメン（Z）異性体、ならびにこれらの対応する混合物を含む。いくつかの状況において、本明細書中に記載される化合物は、1つまたはそれより多くのキラル中心を有し、各中心は、R配置またはS配置で存在する。本明細書に記載される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマーおよびエピマー形態、ならびにこれらの対応する混合物を含む。本明細書で提供される化合物および方法のさらなる実施形態において、単一の調製工程、組み合わせ、または相互変換から生じるエナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて1対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性錯体（*dissociable complex*）が好ましい。いくつかの実施形態において、ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの相違点を利用することによって分離される。いくつかの実施形態において、ジアステレオ

40

50

マーは、キラルクロマトグラフィによって、または好ましくは溶解度の差に基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーは、次いで、分割剤とともに回収する。

【0073】

標識された化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、このような同位体標識された化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、1つまたはそれより多くの原子が、通常自然において見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を別にすれば、本明細書で引用された化合物と同一である、同位体標識された化合物を含む。本明細書に記載する化合物、またはその溶媒和物もしくは立体異性体中に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。ある種の同位体標識された化合物、例えば ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体がその中に組み込まれたものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出能の点から特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの重い同位体による置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるかまたは必要な投薬量は少なくなり、結果として特定の治療的利点をもたらされる。いくつかの実施形態において、同位体標識された化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体は、任意の適切な方法によって調製される。

【0074】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識または化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない他の手段によって標識される。

【0075】

薬学的に許容され得る塩

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、それらの薬学的に許容され得る塩として存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容され得る塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物としてそのような薬学的に許容され得る塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、酸性または塩基性基を有し、それ故（therefor）、多数の無機または有機塩基、ならびに無機および有機酸のいずれとも反応して、薬学的に許容され得る塩を形成する。いくつかの実施形態において、これらの塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで、またはその遊離形態の精製された化合物を適切な酸もしくは塩基と別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することによって調製される。

【0076】

薬学的に許容され得る塩の例としては、本明細書に記載されている化合物の、鋳、有機酸または無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、そのような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1、4-ジオアート、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグル

コン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシノー 1、6 – ジオアート、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ – ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 – ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、1 – ナフタレンスルホン酸塩、2 – ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩 (p a l m o a t e)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 – フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデコン酸塩 (t o s y l a t e u n d e c o n a t e) およびキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【0077】

さらに、本明細書に記載されている化合物は、本化合物の遊離塩基形態を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸ならびに酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p – トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3 – (4 – ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 – エタンジスルホン酸、2 – ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2 – ナフタレンスルホン酸、4 – メチルビシクロ – [2. 2. 2] オクト – 2 – エン – 1 – カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4' – メチレンビス – (3 – ヒドロキシ – 2 – エン – 1 – カルボン酸)、3 – フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t e r t – ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸およびムコン酸などの有機酸を含むがこれらに限定されない薬学的に許容され得る無機酸または有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容され得る塩として調製することができる。

【0078】

いくつかの実施形態において、遊離酸基を含む本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容され得る金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容され得る有機第一級、第二級、第三級もしくは第四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ塩またはアルカリ土類塩、ならびにアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 N^+ (C₁ ~ 4 アルキル)₄ などが挙げられる。

【0079】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物には、本化合物が含有する任意の塩基性含窒素基の四級化も含まれることを理解されたい。いくつかの実施形態において、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物は、このような四級化によって得られる。

【0080】

溶媒和物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。本開示はさらに、医薬組成物としてそのような溶媒和物を投与することによって疾患を処置する方法を提供する。

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有し、いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いては、水、エタノールなどの薬学的に許容され得る溶媒との結晶化の過程に形成される。溶媒が水である場合には水和物が形成され、または溶媒がアルコールである場合にはアルコールが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載の過程に都合よく調製または形成することができる。単なる例として、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールを含むがこれらに限定されない有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒混合物から再結晶することによって都合よく調製することができる。さらに、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態および溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法において、非溶媒和物形態と同等であると考えられる。

【0081】

互変異性体

いくつかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内の全ての可能な互変異性体を含む。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合との交換を伴う水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性形態が企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。

【0082】

処置の方法

そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法であって、前記哺乳動物に有益な効果を与えるのに十分な頻度および期間で抗菌有効量の上記化合物のいずれかを前記哺乳動物に投与することを含む方法も本明細書に開示されている。一実施形態において、哺乳動物は、1つまたはそれより多くの臨床的に使用される抗生物質による処置に対して耐性である細菌関連感染症を有する。さらなる実施形態において、細菌感染症の原因細菌種は、シュドモナス・エルジノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュドモナス・フルオレセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュドモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、シュドモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュドモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、バークホルデルシア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、シゲラ・ディセンテリア (*Shigella dysenteriae*)、シゲラ・フレックスネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ソネイ (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モルガネラ・モルガニー (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンシス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアーティイ (*Providencia stuartii*)、アシ

10

20

30

40

50

ネットバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、アシネットバクター・カルコアセティカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネットバクター・ヘモリチカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、エルシニア・ペスチス (*Yersinia pestis*)、エルシニア・シュードツベルクローシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、ボルデテラ・パータシス (*Bordetella pertussis*)、ボルデテラ・パラパータシス (*Bordetella parapertussis*)、ボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、ヘモフィルス・パラインフルエンザ (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・ヘモリチカス (*Haemophilus haemolyticus*)、ヘモフィルス・パラヘモリチカス (*Haemophilus parahaemolyticus*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、パストツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フィータス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ビブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*)、ビブリオ・パラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ナイセリア・ゴノレア (*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティジス (*Neisseria meningitidis*)、キングセラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネセラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452A相同群 (*Bacteroides 3452A homology group*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・オバルス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ユニホルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシー (*Bacteroides eggerthii*) またはバクテロイデス・スプランクニカス (*Bacteroides splanchnicus*) が関与する感染症である。この実施形態において、細菌感染症は、グラム陰性細菌が関与する感染症である。

【0083】

一実施形態において、単なる例として、イー・コリ (*E. coli*)、イー・クロアカ (*E. cloacae*)、ケー・ニューモニエ (*K. pneumoniae*)、エー・バウマンニ (*A. baumannii*) またはピー・エルジノーサ (*P. aeruginosa*) の様々な株などの細菌感染症の処置において有用な抗生物質活性を示す本明細書に記載されている化合物である。

【0084】

併用療法

そのような処置を必要とする哺乳動物を処置する方法であって、前述の処置方法のいずれかに従って、前記哺乳動物に第2の治療薬を投与することを含む方法も本明細書中に開

示されている。別の実施形態において、第2の治療薬はLspA阻害剤ではない。別の実施形態において、第2の治療薬は、アミノグリコシド系抗生物質、フルオロキノロン系抗生物質、β-ラクタム系抗生物質、マクロライド系抗生物質、糖ペプチド系抗生物質、リファンピシン、クロラムフェニコール、フルオラムフェニコール、コリスチン、ムピロシン、バシトラシン、ダプトマイシンまたはリネゾリドである。

【0085】

いくつかの実施形態において、患者、好ましくはヒトにおける細菌感染症を処置するための方法であって、処置が、治療有効量のまたは薬理的有効量の、1) β-ラクタム系抗生物質と、2) 本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物もしくは立体異性体と、3) 薬学的に許容され得る担体との組み合わせを投与することを含む方法である。いくつかの実施形態において、β-ラクタム系抗生物質は、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタムまたはペニシリンである。例示的なカルバペネム系抗生物質としては、エルタペネム、イミペネム、ピアペネムおよびメロペネムが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なセファロスポリン系抗生物質としては、セフトピブロール、セフトロリン、セフピロム (cefiprome)、セフォゾプラン、セフェピム、セフォタキシムおよびセフトリアゾンが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なペニシリン系抗生物質としては、アンピシリン、アモキシサシリン、ピペラシリン、オキサシリン、クロキサシリン、メチシリンおよびナフシリンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、β-ラクタムはβ-ラクタマーゼ阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態において、カルバペネムは、DHP阻害剤、例えばシラスタチンとともに投与される。

【0086】

いくつかの実施形態において、β-ラクタム系抗生物質および本明細書に開示される化合物は、逐次にまたは同時に投与される。いくつかの実施形態において、β-ラクタム系抗生物質および本明細書に開示される化合物は、一緒に投与される。いくつかの実施形態において、β-ラクタム系抗生物質および本明細書に開示される化合物は、同じ製剤または別々の製剤で投与される。いくつかの実施形態において、β-ラクタムまたは本明細書に開示される化合物のいずれかが最初に投与される。第1の化合物の投与後、他の化合物は、例えば1分～60分以内、例えば1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分または60分以内に投与される。一態様では、β-ラクタマーゼ阻害剤が使用される場合には、β-ラクタマーゼ阻害剤は別個に、または本明細書に開示される化合物および／もしくはβ-ラクタム系抗生物質を含む製剤で投与される。一態様では、DHP阻害剤がカルバペネムの安定性を改善するために使用される場合には、DHP阻害剤は別個に、または本明細書に開示される化合物および／もしくはカルバペネムを含む製剤で投与される。

【0087】

本明細書中に開示される化合物と、薬学的に許容され得る担体と、任意にβ-ラクタム系抗生物質とを含む医薬組成物が、本明細書中にさらに記載されている。組み合わせが使用される実施形態において、β-ラクタム系抗生物質および本明細書に開示される化合物は、それらの組み合わせが治療有効量を構成するような量で存在する。本明細書に開示される化合物の増強効果のために、組み合わせで存在するβ-ラクタム系抗生物質の量は、単独で使用されるβ-ラクタム系抗生物質の量より少ないことがあり得る。特定の実施形態において、組成物は、β-ラクタマーゼ抗生物質をさらに含む。

【0088】

β-ラクタム系抗生物質がカルバペネムであるさらなる実施形態において、カルバペネム抗生物質と、DHP阻害剤と、本明細書に開示される化合物と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物が提供される。β-ラクタム系抗生物質がカルバペネム (carbapenem) であるいくつかの実施形態において、カルバペネム系抗生物質は、好ましくは、エルタペネム、イミペネムおよびメロペネムからなる群から選択される。

【0089】

いくつかの実施形態において、細菌感染症の処置において使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細菌感染症の処置において使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つまたはそれより多くの追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細菌感染症を処置するための医薬として使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細菌感染症を処置するための医薬として使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つまたはそれより多くの追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細菌感染症を処置するための医薬の調製において使用するための本明細書に開示される化合物である。いくつかの実施形態において、細菌感染症を処置するための医薬の調製において使用するための、β-ラクタム系抗生物質を含む1つまたはそれより多くの追加の治療薬と組み合わせた本明細書に開示される化合物である。

10

【0090】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、MRSAなどの薬物耐性株において抗菌剤に対する感受性を誘導することによってβ-ラクタム系抗菌剤の活性を増強することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、薬物感受性株において治療効果のために必要な抗菌剤の投与量を減少させることによって、β-ラクタム系抗菌剤の活性を増強することができる。例えば、本明細書に開示される化合物が感受性株における抗菌剤の最小発育阻止濃度(MIC)(MICは成長を完全に阻害する抗菌剤の最小濃度である)を低下させる場合、そのような処置は、投与される抗菌剤の量の減少を可能にする(抗生物質の副作用を減少させることができる)ために、または投与の頻度を減少させるために有利であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、耐性亜集団を含む不均一な細菌集団における耐性亜集団の出現を防ぐために、カルバペネムなどの抗菌剤の活性を増強することができる。

20

【0091】

いくつかの実施形態において、増強剤は、耐性株の蔓延の増加によってその臨床的有効性が制限されている抗菌剤の活性を増強するために使用される。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、増強剤として使用され、本明細書中に開示される化合物は、耐性細菌が関与する感染症の効果的な処置を可能にするために、または感染症を処置するために必要な抗菌剤の量を減少させるために、β-ラクタム系抗生物質と一緒に(同時にまたは逐次に)投与され得る。

30

【0092】

投与および医薬組成物

本明細書中に記載される医薬組成物は、1つまたはそれより多くの薬学的に許容され得る担体とともに製剤化される治療有効量の本明細書中に記載される化合物(すなわち、本明細書に開示されるいずれかの化合物)を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る担体」という用語は、任意の種類の非毒性の不活性固体、半固体または液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料または製剤補助剤を意味する。薬学的に許容され得る担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例には、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体類；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤蠟などの賦形剤；ピーナッツオイル、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ならびにリン酸緩衝液、加えて、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどのその他の無毒な相溶性潤滑剤、加えて、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味・香味および芳香剤、防腐剤および酸化防止剤も

40

50

また、配合者の判断に従い、組成物中に存在することができる。本明細書に記載の医薬組成物は、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏または滴剤によるなど）、口腔内、または経口もしくは鼻腔スプレー、または吸入用の液体エアロゾルもしくは乾燥粉末製剤として、ヒトおよび他の動物に投与することができる。

【0093】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容され得る、エマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、例えば水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどのその他の溶媒、可溶化剤および乳化剤ならびにこれらの混合物などの、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤を任意に含有する。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味・香味および芳香剤などの佐剤も含むことができる。

【0094】

注射用調製物、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、公知の技術によって、適切な分散剤または湿潤剤と懸濁剤とを用いて任意に製剤化される。無菌の注射用調製物は、任意に、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または、溶媒中の、無菌の注射用溶液、懸濁液またはエマルション、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液である。任意に使用される許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、米国薬局方、および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒または、懸濁媒として従来的に用いられる。この目的に関して、合成モノーまたは、ジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

【0095】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または滅菌水もしくは他の滅菌注射媒中に使用前に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0096】

薬物の効果を長期化するために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることはしばしば望ましい。これは、水溶性の低い結晶性または、非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって任意に達成される。次いで、薬物の吸収速度は、薬物の溶解速度に依存し、次いで、溶解速度は、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁することによって任意に達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物の微量封入マトリックスを形成することによって生成される。薬物とポリマーとの比および使用される具体的なポリマーの性質に応じて、薬物放出速度は制御することができる。生分解性ポリマーの他の例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、任意に、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによって調製される。

【0097】

直腸投与または腔内投与のための組成物は、好ましくは、本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）を、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用蠟などの適切な非刺激性賦形剤または担体であって、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、それゆえ直腸または腔内で融解し、活性化化合物を放出する前記賦形剤または担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0098】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれ

る。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの薬学的に許容され得る賦形剤もしくは担体、ならびに／または、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアラビアゴムなどの結合剤、c) グリセロールなどの保水剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリカートおよび炭酸ナトリウム、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収加速剤、g) 例えば、アセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、(h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、および(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、およびこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合には、剤形は任意に緩衝剤を含む。

10

【0099】

ラクトース、すなわち乳糖などの賦形剤の他、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用することで、類似のタイプの固体組成物は、ソフト充填ゼラチンカプセルおよびハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として任意に使用される。

【0100】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング、および薬学的製剤技術分野において公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬および顆粒剤は、乳白剤を任意に含有し、また、有効成分(複数可)のみを、または優先的には腸管のある特定の部分において、任意に遅延様式で放出する組成物のものでもあることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質および蠟が挙げられる。

20

【0101】

ラクトース、すなわち乳糖などの賦形剤の他、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用することで、類似のタイプの固体組成物は、ソフト充填ゼラチンカプセルおよびハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として任意に使用される。

【0102】

活性化合物はまた、上記のように1つまたはそれより多くの賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティングおよび薬学的製剤技術分野において公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と任意に混合される。このような剤形は、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば打錠潤滑剤、ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどの他の打錠助剤も任意に含む。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形は任意に緩衝剤を含む。剤形は、乳白剤を任意に含有し、また、有効成分(複数可)のみを、または優先的には腸管のある特定の部分において、任意に遅延様式で放出する組成物のものでもあることができる。使用可能な埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質および蠟が挙げられる。

30

40

【0103】

本明細書に記載されている化合物の局所投与または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体および任意に必要とされる場合、任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤なども企図される。

【0104】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本明細書に記載されている活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油類、蠟、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロ

50

ース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、または、これらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0105】

本明細書に記載の組成物は、液体エアロゾルまたは吸入可能な乾燥粉末として送達するために任意に製剤化される。液体エアロゾル製剤は、任意に、慢性気管支炎および肺炎などの気管支感染症患者において細菌が存在する終末細気管支および呼吸細気管支に送達され得る粒径へと主に噴霧される。病原性細菌は、一般に、気管支、細気管支および肺実質までの気道全体に、特に終末細気管支および呼吸細気管支中に存在する。感染の増悪の間、細菌は肺胞中にも存在し得る。液体エアロゾルおよび吸入式乾燥粉末製剤は、好ましくは、終末細気管支へ、最終的には実質組織へと気管支内樹全体に送達される。

10

【0106】

本明細書に記載されているエアロゾル化された製剤は、任意に、好ましくは主に $1\mu\text{m}$ ～ $5\mu\text{m}$ の質量媒体平均直径 (mass medium average diameter) を有するエアロゾル粒子の形成を可能にするように選択された、ジェット、振動多孔質板または超音波ネブライザなどの、エアロゾル形成装置を使用して送達される。さらに、製剤は、好ましくは、バランスのとれた浸透圧イオン強度および塩化物濃度、ならびに本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）の有効用量を感染部位に送達することができる最小のエアロゾル化可能な体積を有する。さらに、エアロゾル化された製剤は、好ましくは気道の機能性を負に損なわず、望ましくない副作用を引き起こさない。

20

【0107】

本明細書に記載されているエアロゾル製剤の投与に適したエアロゾル化装置としては、例えば、前記製剤を、主に $1\mu\text{m}$ ～ $5\mu\text{m}$ のサイズ範囲のエアロゾル粒径へと霧状化することが可能な、ジェット、振動多孔質板、超音波ネブライザおよびエネルギーで駆動される (energized) 乾燥粉末吸入器が挙げられる。本出願において、「主に」とは、全ての生成されたエアロゾル粒子の少なくとも70%、但し、好ましくは90%超が $1\mu\text{m}$ ～ $5\mu\text{m}$ の範囲にあることを意味する。ジェットネブライザは、空気圧により、液体溶液を分割してエアロゾル液滴にするように機能する。振動多孔質板ネブライザは、急速に振動する多孔質板により生み出された音の真空 (sonic vacuum) を使用して、多孔質板を通して溶媒液滴を押し出すことによって機能する。超音波ネブライザは、液体を剪断して小さなエアロゾル液滴にする圧電結晶によって機能する。例えばAeroNeb (商標) およびAeroDose (商標) 振動多孔質板ネブライザ (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、Sidestream (登録商標) ネブライザ (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC (登録商標) およびPari LC Star (登録商標) ジェットネブライザ (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)、ならびにAerosonic (商標) (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) およびUltraAire (登録商標) (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois) 超音波ネブライザなどの、様々な好適な装置が利用可能である。

30

40

【0108】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物（すなわち、本明細書に開示されている化合物）は、本明細書に記載されている化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有する局所用粉末およびスプレーとして使用するために製剤化される。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの、慣用の噴射剤を任意に含有する。

【0109】

経皮パッチは、化合物を身体に制御して送達するという、さらなる利点を有する。この

50

ような剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分配することにより作製することができる。皮膚を通過する化合物の流れを増加させるために、吸収増強剤を使用することもできる。この速度は、速度制御膜を付与することによってまたはポリマーマトリックスもしくはジェル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【0110】

本明細書に記載されている処置の方法によれば、細菌感染症は、所望の結果を達成するために必要な量および時間で治療有効量の本明細書に記載の化合物を患者に投与することによって、ヒトまたはより下等な哺乳動物などの患者において処置または予防される。本明細書に記載されている化合物の「治療有効量」とは、任意の医学的処置に適用可能な合理的な利益／リスク比で、細菌感染症を処置するのに十分な化合物の量を意味する。しかしながら、本明細書に記載されている化合物および組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置されている障害および障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、総体的な健康、性別および食事；用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；処置の期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬剤、ならびに医学の分野で公知の同様の因子を含む種々の要因に依存し得る。

【0111】

ヒトまたは他の哺乳動物に単回でまたは分割投与で投与される本明細書に記載される化合物（すなわち、本明細書に開示される化合物）の総1日用量は、例えば0.01mg/kg体重～50mg/kg体重またはより通常は0.1mg/kg体重～25mg/kg体重の量であり得る。単回投与組成物は、1日用量を構成するためにそのような量またはその倍数を含有し得る。一般に、本明細書中に記載される処置レジメンは、そのような処置を必要とする患者に、1日当たり約10mg～約2000mgの本明細書中に記載される化合物を単回投与または複数回投与で投与することを含む。

【実施例】

【0112】

本明細書に開示される化合物は、以下に示される反応スキームに図示された方法によって作製される。合成有機化学分野の当業者の知識と組み合わせて、本明細書に開示されおよび特許請求される化合物の全範囲を調製するためにいくつかの実施形態において使用される手順が本明細書に提供される。

【0113】

これらの化合物の調製に使用される出発材料および試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), またはSigma (St. Louis, Mo.) などの商業的供給業者から入手可能であるか、またはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの参考文献に記載されている手順に従って当業者に公知の方法によって調製される。これらのスキームは、本発明中に開示されている化合物をいくつかの実施形態において合成するいくつかの方法を単に例示するものであり、これらのスキームには様々な変更を加えることができ、本開示を参照した当業者に示唆を与えるであろう。反応の出発材料および中間体、および最終生成物は、所望であれば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィなどを含むがこ

れらに限定されない従来の技術を使用して単離および精製され得る。このような材料は、物理定数およびスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴が決定され得る。化合物は、典型的には、トリフルオロ酢酸を添加剤として含む $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ を使用する逆相HPLCによってトリフルオロ酢酸塩として単離される。いくつかの例では、精製はトリフルオロ酢酸なしで行われ、化合物は遊離塩基として単離される。

略号

AcOH 酢酸

DCE 1, 2-ジクロロエタン

DCM ジクロロメタン

DIPEA N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N, N-ジメチルアセトアミド

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

ESI エレクトロスプレーイオン化

EtOAc 酢酸エチル

h 時間

HATU 1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ
[4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

HBTU O- (ベンゾトリアゾル-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロ
ニウムヘキサフルオロホスファート

HFIP 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール

HOBT ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高圧液体クロマトグラフィ

IPAC 酢酸イソプロピル

LCMS 液体クロマトグラフィ質量分析

LDA リチウムジイソプロピルアミド

M モル濃度

min 分

N 規定濃度

NMR 核磁気共鳴

PE 石油エーテル

PyAOP (3-ヒドロキシ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジナ
ート-10) トリ-1-ピロリジニル-リンヘキサフルオロホスファート

RT 保持時間

SFC 超臨界流体クロマトグラフィ

TEA トリエチルアミン

THF テトラヒドロフラン

TFA トリフルオロ酢酸

TFE 2, 2, 2-トリフルオロエタノール

TfOH トリフルオロメタンスルホン酸

[0114]

本明細書に開示される化合物は、一般的スキーム1~6に例示されるように調製した。
スキーム1.

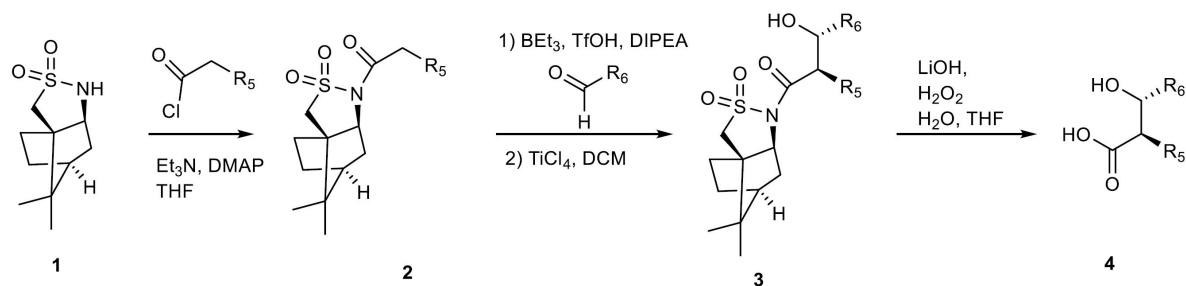
10

20

30

40

50

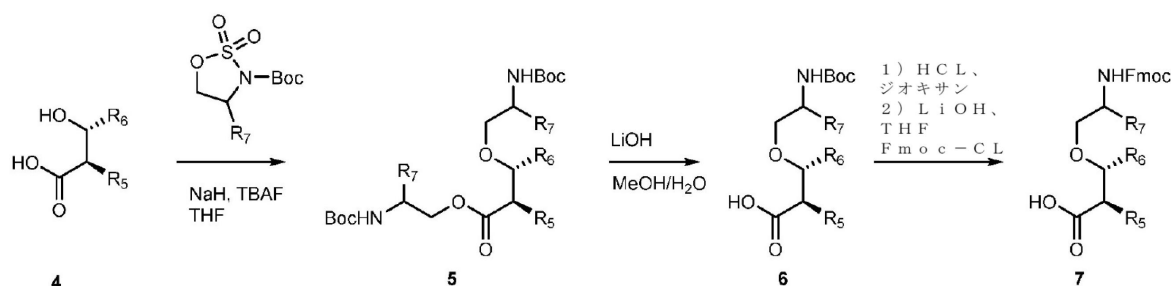


10

【0115】

スキーム 1 に記載されるように、 β -ヒドロキシ酸 4 は、中間体 2 を生成するために酸塩化物でアシル化され得る、Oppolzer のスルタム 1 から出発して調製され得る。中間体 2 はルイス酸媒介アルドールアルキル化に供されて、抗アルドール生成物 3 を生成し得る。化合物 3 は、水酸化リチウム水溶液および過酸化水素で加水分解されて、所望の β -ヒドロキシ酸化合物 4 を与え得る。

スキーム 2 .



20

【0116】

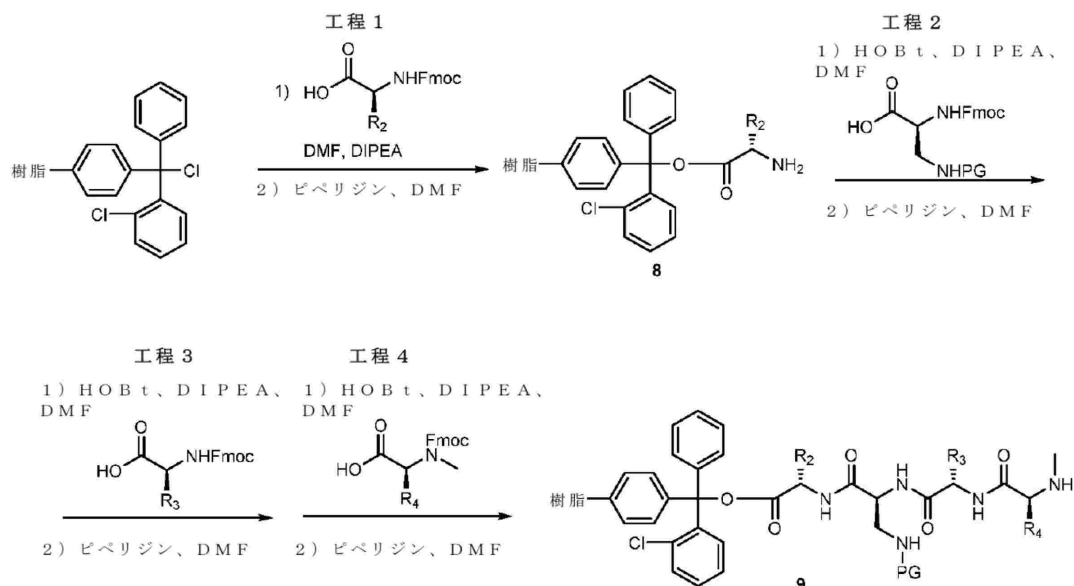
スキーム 2 に示すように、 β -ヒドロキシ酸化合物 4 は、適切に置換された tert-ブチル 2, 2-ジオキソ-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレートでアルキル化されて、エステル 5 を与え得る。これらのエステルはけん化されて、カルボン酸 6 を与え得る。アミノ保護基は、酸性脱保護によって Boc から Fmoc に変換され、続いて 9-フルオレニルメチルクロロホルマーで再保護して中間体 7 を与え得る。

スキーム 3 .

30

40

50

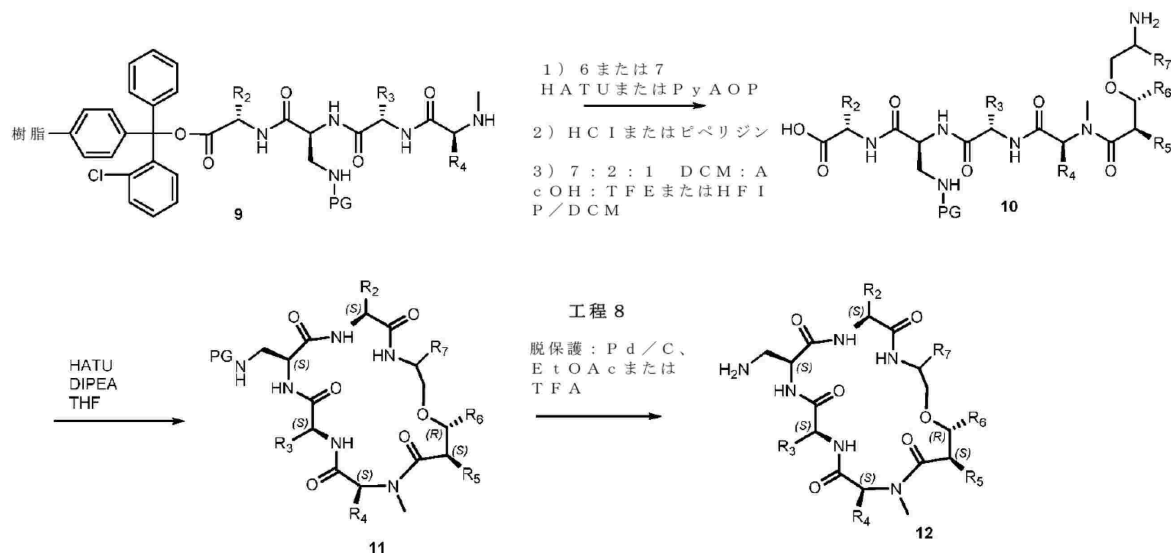


10

【0117】

スキーム 3 に示すように、クロロー（2-クロロトリチル）樹脂は Fmoc 保護されたアミノ酸を搭載され、DMF 中のピペリジンで Fmoc 基を除去されて中間体 8 を与え得る。中間体 8 は、Fmoc 保護されたアミノ酸および標準的な側鎖保護基との HOBt カップリングを利用する標準的な固相化学技術を使用して工程 2～4 を通して生成されて、生成された樹脂結合ペプチド 9 を与え得る。

スキーム 4.



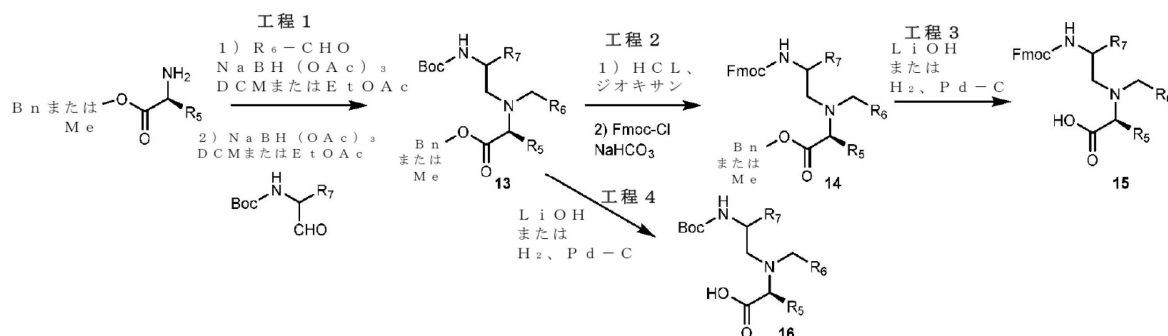
30

【0118】

スキーム 4 に示すように、樹脂結合ペプチド 9 は、HATU または PyAOP などの標準的なカップリング試薬を使用してカルボン酸 6 または 7 にカップリングされ、続いて Boc または Fmoc 脱保護および樹脂切断を経て、保護ペプチド 10 を与え得る。直鎖状ペプチドは、HATU/DIPEA などのマクロラクタム化条件を使用して環化されて、大環状体 11 を与え得る。大環状デプシペプチド 11 の側鎖は、パラジウム/水素化および/または酸性条件を用いて全体的に脱保護されて、化合物 12 を与え得る。

スキーム 5.

50

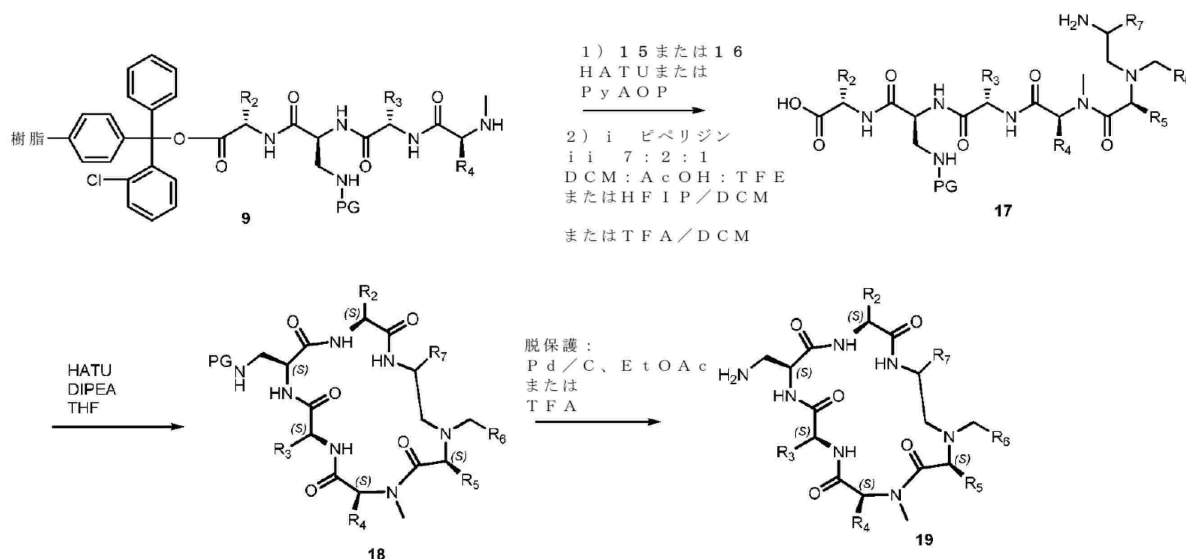


10

【0119】

スキーム 5 に示すように、ベンジルまたはメチルエステル保護されたアミノ酸は逐次還元的アミノ化に供されて、保護された中間体 13 を与えることができる。Boc 脱保護、続いて Fmoc 保護を経て中間体 14 が得られる。けん化条件または水素化条件のいずれかでカルボン酸を脱保護すると、Fmoc 保護されたアミノ酸中間体 15 が得られる。あるいは、中間体 13 は、カルボン酸に直接変換されて Boc 保護されたアミノ酸中間体 16 を与え得る。

スキーム 6 .



20

30

【0120】

スキーム 6 に示されるように、樹脂結合されたペプチド 9 は、標準的なペプチドカップリング条件下で中間体 15 または 16 にカップリングされ得る。ピペリジンによる Fmoc 基の脱保護、その後の樹脂からの切断または Boc 保護基を同時に除去するための樹脂からの酸性切断を経て、直鎖状ペプチド 17 を与える。直鎖状ペプチドは、 $HATU / DIPEA$ などのマクロラクタム化条件を使用して環化して、大環状体 18 を与え得る。大環状デプシペプチド 18 の側鎖は、パラジウム／水素化および／または酸性条件を用いて全体的に脱保護されて、化合物 19 を与え得る。

40

【0121】

一般的な実験条件

1H NMR スペクトルは、三重共鳴 5 mm プローブを備えた Varian Unity Inova (400 MHz) 分光計、Avance III (300 MHz) 分光計または Bruker Ultrashield (400 MHz または 500 MHz) 分光計のいずれかを使用して周囲温度で記録した。化学シフトは、テトラメチルシランに対する p

50

pmで表される。以下の略語が使用されている：br = ブロードなシグナル、s = シングレット、d = ダブレット、dd = ダブルダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット。

【0122】

マイクロ波実験は、いずれも再現性および制御を与えるシングルモード共振器および動的場調整を使用するCEM Discover、Smith SynthesiserまたはBiotage Initiator 60（商標）を使用して行った。40～250℃の温度を達成することができ、最大30バールの圧力に達することができる。

【0123】

保持時間（RT）および関連する質量イオンを決定するための高圧液体クロマトグラフィー質量分析（LCMS）実験は、以下の方法の1つを使用して行った。分光計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。UV吸光度を220nmおよび254nmにて収集し、全ての実験に、質量分析フルスキャンを適用した。追加の検出は、Sedex 85蒸発光散乱検出器を使用して達成された。Thermo Scientific荷電エアロゾル検出器（モデル：Corona）を使用して、UV非感受性分析物の純度を測定した。CADパラメータは以下のように設定される。

- ・ 気体圧力：35～40 psi
- ・ 流量比：0.51
- ・ イオントラップ：20.3v
- ・ 充電器電圧：2.91kv
- ・ 充電器電流：1.01uA

【0124】

LCMS方法A：イオン化源としてESIを使用して、Agilent MSD質量分析計を接続したAgilent 1290 HPLCにて、実験を実施した。LC分離には、0.4mL／分の流速で、Phenomenex XB-C18、1.7mm、50×2.1mmカラムを使用した。溶媒Aは0.1%ギ酸を有する水であり、溶媒Bは0.1%ギ酸を有するアセトニトリルである。勾配は、7分にわたり2～98%の溶媒Bで構成され、1.5分間の平衡の後、1.5分間97%Bを保持した。LCカラム温度は40℃である。

【0125】

LCMS方法B：イオン化源としてESIを使用して、Agilent MSD質量分析計を接続したAgilent 1290 HPLCにて、実験を実施した。LC分離は、Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18、3.5mm、100×3.0mmカラムで0.7mL／分の流速で行った。MPA（移動相A）は、0.1%FAを含む水であり、MPB（移動相B）は、0.1%FAを含むアセトニトリルであった。勾配は、25.5分間にわたり、2%MPBで開始し、98%MPBで終了し、1.5分間の平衡後に2.5分間98%Bで維持された。LCカラム温度は40℃であった。UV吸光度を220nmおよび254nmにて収集し、全ての実験に、質量分析フルスキャンを適用した。

【0126】

LCMS方法C：実験は、PDA UV検出器を備えたWaters Acuity UPLCシステムに連結されたWaters Micromass ZQ2000四重極質量分析計で実施した。分光計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40℃に維持されたAcuity BEH C18 1.7um 100×2.1mmカラム、または40℃および0.4mL／分の流速に維持されたAcuity BEH Shield RP18 1.7um 100×2.1mmカラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の0.4分間は0.1%ギ酸を含有する95%水（溶媒A）および0.1%ギ酸を含有する5%アセトニトリル（溶媒B）であり、その後、次の5.6分間にわたって最大5%の溶媒Aおよび95%の溶媒Bの勾配であった。これを0.8分間維持した後、次の0.2分間にわたって95%溶媒Aおよび

10

20

30

40

50

5 % 溶媒 B に戻した。

【0127】

LCMS 方法 D: ESI イオン化を使用して、Waters LCT Premier XE 質量分析計を備えた Waters Acquity UPLC で実験を実施した。LC 分離は、Acquity UPLC BEH C18、1.7 mm、2.1 × 50 mm カラムで、および 0.6 mL / 分の流速で行った。MPA (移動相 A) は、0.05 % TFA を含む水であり、MPB (移動相 B) は、アセトニトリルであった。勾配は、18.5 分間にわたり、2 % MPB で開始し、98 % MPB で終了し、0.5 分間の平衡後に 1.0 分間 98 % MPB で維持された。LC カラム 温度は 40 °C であった。UV データを 220 nm および 254 nm にて収集し、全ての実験に、質量分析フルスキャンを適用した。

10

【0128】

LCMS 方法 E: イオン化源として ESI を使用して、Thermo Scientific Q Exactive HRMS と結合された Dionex Ultimate 3000 で実験を行った。LC 分離は、Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18、3.5 μm、100 × 3.0 mm カラムで 0.7 mL / 分の流速で行った。MPA (移動相 A) は、0.1 % TFA を含む水であり、MPB (移動相 B) は、0.1 % TFA を含むアセトニトリルであった。勾配は、25.5 分間にわたり、2 % MPB で開始し、98 % MPB で終了し、1.5 分間の平衡後に 2.5 分間 98 % B で維持された。LC カラム 温度は 40 °C であった。DAD 検出器によって UV 吸光度を収集し、全ての実験に、質量分析フルスキャンを適用した。

20

【0129】

LCMS 方法 F: 実験は、DAD 検出器、ELSD 検出器および 2020 EV MS と結合した Shimadzu UFLC で実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40 °C および 1.2 mL / 分の流速に維持された Shim-pack XR-ODS C18 2.2 μm 50 × 3.0 mm カラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の 0.01 分間は 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 95 % 水 (溶媒 A) および 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 5 % アセトニトリル (溶媒 B) であり、その後、次の 2.0 分間にわたって最大 5 % 溶媒 A および 95 % 溶媒 B の勾配であった。これを 0.7 分間維持した後、次の 0.3 分間にわたって 95 % 溶媒 A および 5 % 溶媒 B に戻した。

30

【0130】

LCMS 方法 G: 実験は、DAD 検出器、ELSD 検出器および 2020 EV MS と結合した Shimadzu UFLC で実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40 °C および 1.2 mL / 分の流速に維持された Shim-pack XR-ODS C18 2.2 μm 50 × 3.0 mm カラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の 0.01 分間は 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 95 % 水 (溶媒 A) および 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 5 % アセトニトリル (溶媒 B) であり、その後、次の 2.0 分間にわたって最大 100 % 溶媒 B の勾配であった。これを 0.7 分間維持した後、次の 0.3 分間にわたって 95 % 溶媒 A および 5 % 溶媒 B に戻した。

40

【0131】

LCMS 方法 H: 実験は、DAD 検出器、ELSD 検出器および 2020 EV MS と結合した Shimadzu UFLC で実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40 °C および 1.2 mL / 分の流速に維持された Shim-pack XR-ODS C18 2.2 μm 50 × 3.0 mm カラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の 0.01 分間は 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 70 % 水 (溶媒 A) および 0.05 % トリフルオロ酢酸を含有する 30 % アセトニトリル (溶媒 B) であり、その後、次の 3.6 分間にわたって最大 30 % 溶媒 A および 70 % 溶媒 B の勾配であった。次いで、次の 0.4 分間にわたって 100 % 溶媒 B まで勾配を与えた。これを 0.5 分間維持した後、次の 0.3 分間にわたって 95 % 溶媒 A およ

50

び5%溶媒Bに戻した。

【0132】

LCMS方法I：実験は、DAD検出器、ELSD検出器および2020EV MSと結合したShimadzu UFLCで実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40℃および1.2mL/分の流速に維持されたShim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50×3.0mmカラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の0.01分間は0.05%トリフルオロ酢酸を含有する95%水（溶媒A）および0.05%トリフルオロ酢酸を含有する5%アセトニトリル（溶媒B）であり、その後、次の3.2分間にわたって最大30%溶媒Aおよび70%溶媒Bの勾配であった。次いで、次の0.5分間にわたって100%溶媒Bまで勾配を与えた。これを0.8分間維持した後、次の0.3分間にわたって95%溶媒Aおよび5%溶媒Bに戻した。

10

【0133】

LCMS方法J：実験は、DAD検出器、ELSD検出器および2020EV MSと結合したShimadzu UFLCで実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40℃および1.2mL/分の流速に維持されたShim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50×3.0mmカラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の0.01分間は0.05%トリフルオロ酢酸を含有する95%水（溶媒A）および0.05%トリフルオロ酢酸を含有する5%アセトニトリル（溶媒B）であり、その後、次の3.2分間にわたって最大40%溶媒Aおよび60%溶媒Bの勾配であった。次いで、次の0.5分間にわたって100%溶媒Bまで勾配を与えた。これを0.8分間維持した後、次の0.3分間にわたって95%溶媒Aおよび5%溶媒Bに戻した。

20

【0134】

LCMS方法K：実験は、DAD検出器、ELSD検出器および2020EV MSと結合したShimadzu UFLCで実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40℃および1.2mL/分の流速に維持されたShim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50×3.0mmカラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の0.01分間は0.05%トリフルオロ酢酸を含有する80%水（溶媒A）および0.05%トリフルオロ酢酸を含有する20%アセトニトリル（溶媒B）であり、その後、次の3.6分間にわたって最大40%溶媒Aおよび60%溶媒Bの勾配であった。次いで、次の0.4分間にわたって100%溶媒Bまで勾配を与えた。これを0.5分間維持した後、次の0.3分間にわたって95%溶媒Aおよび5%溶媒Bに戻した。

30

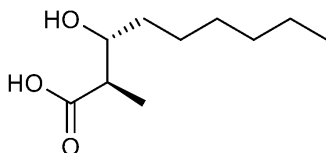
【0135】

LCMS方法L：実験は、DAD検出器、ELSD検出器および2020EV MSと結合したShimadzu UFLCで実施した。分光計は、陽イオンモードで動作するエレクトロスプレー源を有する。このシステムは、40℃および1.2mL/分の流速に維持されたShim-Pack XR-ODS C18 2.2μm 50×3.0mmカラムを使用する。最初の溶媒系は、最初の0.01分間は0.05%トリフルオロ酢酸を含有する95%水（溶媒A）および0.05%トリフルオロ酢酸を含有する5%アセトニトリル（溶媒B）であり、その後、次の3.5分間にわたって最大30%溶媒Aおよび70%溶媒Bの勾配であった。次いで、次の0.2分間にわたって100%溶媒Bまで勾配を与えた。これを1.0分間維持した後、次の0.3分間にわたって95%溶媒Aおよび5%溶媒Bに戻した。

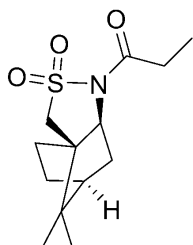
40

中間体1。(2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルノナン酸

50



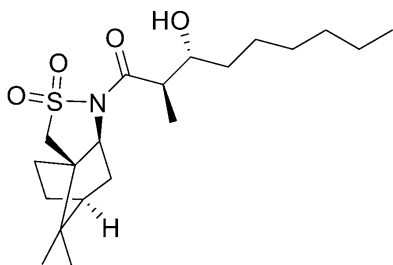
工程 1。1-((3aR, 6S, 7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a, 6-メタノベンゾ[c]イソチアゾール-1(4H)-イル)プロパン-1-オン



【0136】

0℃でTHF(1.4L)中の、(3aR, 6S, 7aS)-8,8-ジメチルヘキサヒドロ-3H-3a, 6-メタノベンゾ[c]イソチアゾール2,2-ジオキシド(175g、813mmol)、DMAP(10.5g、81.3mmol)およびトリエチルアミン(172mL、1220mmol)の溶液に、塩化プロピオニル(844g、894mmol)を添加した。30分後に、反応物を室温まで温め、さらに3時間撹拌した。反応物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を水と酢酸イソプロピルで希釈した。水層を酢酸イソプロピル(2回)で抽出した。合わせた有機層を1M NaOH(2回)、1M HCl(2回)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で蒸発させた。未精製の固体をDCMおよびヘプタンから再結晶して、表題化合物(213.3g、収率97%)を得た。

工程 2。(2R, 3R)-1-((3aR, 6S, 7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a, 6-メタノベンゾ[c]イソチアゾール-1(4H)-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチルノナン-1-オン



【0137】

500mL三つ口丸底フラスコ中のDCM(50mL)中のトリエチルボラン(91mL、ヘキサン中1mol/L)の溶液に、TfOH(13.825g、92.122mmol)を窒素下、0℃で滴加した。次いで、混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで、-15℃に冷却した。これに、DCM(50mL)中の、1-((3aR, 6S, 7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a, 6-メタノベンゾ[c]イソチアゾール-1(4H)-イル)プロパン-1-オン(10.00g、36.8mmol)およびDIPEA(12.3g)の溶液を-15℃で滴加した。得られた溶液を水/塩水浴(混合物A)中-10℃で1時間撹拌した。

250 mL の三口丸底フラスコ中に、窒素下で四塩化チタン（110 mL、DCM 中 1 mol/L、3.0 当量）を入れた。この溶液に、 -78°C でヘプタアルデヒド（6.3 g、55.3 mmol、1.5 当量）を滴加し、混合物を -50°C で 30 分間撹拌した。次いで、得られた溶液を添加漏斗（混合物 B）に移した。

【0138】

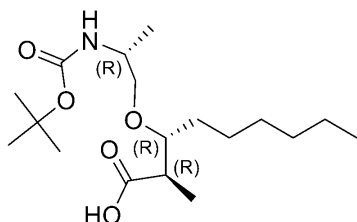
混合物 B を混合物 A に -78°C で滴加し、 -50°C で 4 時間撹拌した。反応物を 300 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、 2×500 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、 1×300 mL の塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：4）で溶出するシリカゲルカラムにかけた。適切な分画を合わせ、真空下で濃縮すると、表題化合物（12 g）が 85% の純度の淡黄色油（約 15% の出発材料を含有する）として得られ、精製することなく次の工程に進められた。LCMS (ESI)： $[M+H]^+ = 386$ 。

工程 3。(2R, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルノナン酸

【0139】

250 mL 丸底フラスコ中に、THF（60 mL）、30% H_2O_2 （6.3 mL）、LiOH（1.96 g、81.844 mmol）、水（30 mL、1.665 mol）、(2R, 3R) - 1 - ((3aR, 6S, 7aS) - 8, 8 - ジメチル - 2, 2 - ジオキシドテトラヒドロ - 3H - 3a, 6 - メタノベンゾ [c] イソチアゾル - 1 (4H) - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルノナン - 1 - オン（6.30 g、16.340 mmol）を入れた。得られた溶液を 25°C で一晩撹拌した。次いで、100 mL の飽和 Na_2SO_3 水溶液を加えることによって、反応をクエンチした。溶液の pH 値を、1N HCl 溶液で 3 に調整した。得られた溶液を、 3×200 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）で溶出するシリカゲルカラムにかけた。適切な分画を合わせて、真空下で濃縮した。これにより、2.2 g（収率 70%）の表題化合物が淡黄色油として得られた。LCMS (ESI)： $[M-H]^- = 187$ ； ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.95 (s, 1H)、4.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1)、3.59 (s, 1H)、2.43 - 2.31 (m, 1H)、1.48 - 1.15 (m, 10H)、0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)、0.92 - 0.82 (m, 3H)。

中間体 2。(2R, 3R) - 3 - ((R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルノナン酸



工程 1。(R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル (2S, 3R) - 3 - ((R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルノナン酸

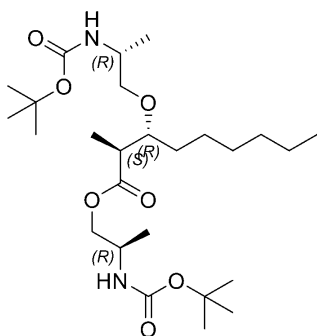
10

20

30

40

50



10

【0140】

無水THF（100mL）中の（2R，3R）-3-ヒドロキシ-2-メチルノナン酸（10.13g、53.81mmol、中間体1）の溶液に、tert-ブチル（4R）-4-メチル-2，2-ジオキソオキサチアゾリジン-3-カルボキシレート（38.31g、161.46mmol）およびテトラブチルアンモニウムフルオリド（1mol/L THF溶液、80mL、53.81mmol）を室温で添加した。水素化ナトリウム（鉱油中60%、8.61g、215.2mmol）を0℃で分割して添加した。水素化ナトリウムの添加の完了および水素発生が停止した後、反応混合物を室温まで温め、室温で16時間撹拌した。HCl水溶液（1mol/L）をpH約6～7になるまで撹拌しながら慎重に添加した。得られた溶液を酢酸エチル（3×100mL）で抽出し、有機層を合わせた。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけて、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1／9）で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製し、表題化合物（23.01g、収率85%）を無色の油として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=503.4。

20

工程3。（2R，3R）-3-（（R）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルノナン酸

【0141】

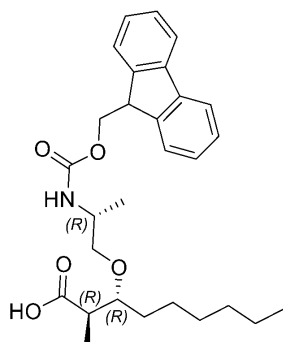
（R）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル（2S，3R）-3-（（R）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルノナン酸（5.02g、9.98mmol）のメタノール（50mL）中溶液に、水酸化リチウム（2.3g、99.87mmol）の水（23mL）中の溶液を25℃で添加した。得られた溶液を30℃で16時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で約1／3の体積まで濃縮した（メタノールを蒸発させる）。HCl水溶液（1mol/L）を約pH6になるまで慎重に添加した。得られた溶液を酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1／6）で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製し、表題化合物（3.03g、収率87%）を無色の油として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=346.2；¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ12.11（s，1H）、6.56（d，J=8.1Hz，1H）、3.53-3.15（m，4H）、2.64-2.60（m，1H）、1.37（s，9H）、1.35-1.25（m，10H）、0.99（d，J=6.9Hz，3H）、0.95（d，J=7.2Hz，3H）、0.86（t，J=6.6Hz，3H）。

30

40

中間体3。（2R，3R）-3-（（R）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロポキシ）-2-メチルノナン酸

50



10

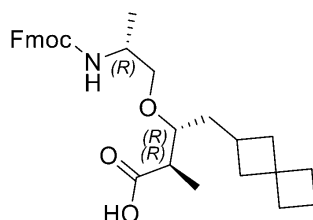
【0142】

ジオキサン（10 mL）中の、（2S, 3R）-3-[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-2-メチルノナン酸（1.15 g、3.33 mmol、中間体2）の溶液に、HCl/ジオキサン（40 mL、4 mol/L）の溶液を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水（10 mL）およびTHF（30 mL）で溶解し、水酸化リチウム（320.0 mg、13.33 mmol）の水（5 mL）中の溶液を0℃で添加し、続いて9-フルオレニルメチルクロロホルマート（1.03 g、3.99 mmol）のTHF（5 mL）中の溶液を0℃で添加した。反応混合物を25℃で4時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水（10 mL）で希釈し、pH約6になるまでHCl水溶液（1 M）を慎重に添加した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。PE/EtOAc（2/1）で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製して、表題化合物（1.12 g、収率72%）を無色の油として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=468.2；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.16（s, 1H）、7.88（d, J=7.6 Hz, 2H）、7.69（d, J=7.6 Hz, 2H）、7.43-7.39（m, 2H）、7.34-7.30（m, 2H）、7.14（d, J=8.4 Hz, 1H）、4.28-4.18（m, 3H）、3.64-3.47（m, 2H）、3.36-3.21（m, 2H）、2.67-2.60（m, 1H）、1.34-1.18（m, 10H）、1.04（d, J=6.4 Hz, 3H）、0.96（d, J=7.2 Hz, 3H）、0.80（t, J=6.4 Hz, 3H）。

20

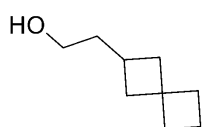
30

中間体4。（2R, 3R）-3-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ブタン酸



40

工程1。2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オール



【0143】

トリエチルホスホノアセタート（11.47 g、51.18 mmol）のTHF（15

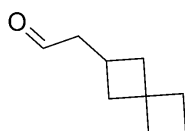
50

0 mL) 中の溶液に、NaH (2.23 g、55.84 mmol、鉱油中60%) を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、0℃に冷却した。スピロ[3.3]ヘプタン-2-オン (5.13 g、46.53 mmol) を0℃で分割して添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、HCl (100 mL、水中1 mol/L) の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。石油エーテル/酢酸エチル (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、エチル2-スピロ[3.3]ヘプタン-2-イリデンアセタート (8.02 g、収率95%) を黄色の油として得た。

【0144】

酢酸エチル (150 mL) 中のエチル2-スピロ[3.3]ヘプタン-2-イリデンアセタート (8.02 g、44.47 mmol) の溶液に、パラジウム (0.8 g、炭素に10%負荷) を0℃で添加した。混合物を排気し、水素を再充填し、水素バルーン下、室温で5時間攪拌した。この混合物をフィルタにかけ、フィルタにかけた液を減圧下で蒸発させた。得られた残渣をTHF (150 mL) 中に溶解し、次いで、LiAlH₄ (2.48 g、65.19 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水 (50 mL) を注意深く添加することによってクエンチした。固体をフィルタにかけて除去し、フィルタにかけた液をDCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。PE/EtOAc (2/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製して、表題化合物 (5.52 g、収率90%) を無色の油として得た。TLC R_f = 0.4、PE/EtOAc = 2/1。

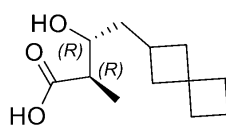
工程2. 2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アセトアルデヒド



【0145】

DCM (300 mL) 中の2-スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルエタノール (5.52 g、39.37 mmol) の溶液に、ピリジニウムクロロクロマト (12.63 g、58.74 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。フィルタにかけることにより固体を除去した。フィルタにかけた液を減圧下で蒸発させ、粗生成物を次の工程で直接使用した。TLC R_f = 0.5、PE/EA = 4/1。

工程3. (2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ブタン酸



【0146】

ヘプタアルデヒドの代わりに2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アセトアルデヒドを使用し、中間体1について記載した手順と同様の手順に従って、表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M-H]⁻ = 211.1。

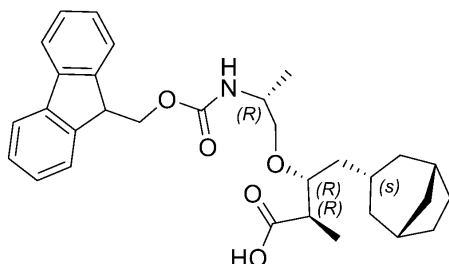
工程4. (2R, 3R)-3-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ブタン酸

【0147】

(2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2

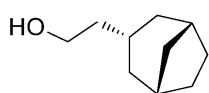
ーイル)ブタン酸を用いて、中間体3について記載した手順と同様の手順に従って表題化合物を調製した。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 492.3$ 。

中間体5。(2R, 3R)-3-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ)-4-((1R, 3s, 5S)-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-メチルブタン酸



10

工程1。2-((1R, 3s, 5S)ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-オール



20

【0148】

1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) 中の NaH (1.93 g、48.3 mmol、鉱油中 60%) の懸濁液に、0℃でトリエチルホスホノアセタート (11.7 g、52.3 mmol) を加えた。得られた混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。次いで、ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (4.06 g、32.7 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液を 0℃で 15 分間攪拌し、室温で 3 日間攪拌し、HCl (水中 1 mol/L、100 mL) の氷冷溶液中に注いだ。得られた溶液を酢酸エチル (100 mL × 4) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。EtOAc/PE (1/4) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、エチル 2-((3-ビスクロ[3.2.1]オクタニリデン)アセタート (2.51 g) を得た。この材料を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解した。1 滴の TFA を添加し、次いでフラスコを排気し、窒素を 3 回流した。パラジウム (1.3 g、炭素に 10% 負荷) を添加した。系を排気し、水素を充填した。水素バルーン下で、混合物を室温で一晩攪拌した。固体をフィルタにかけて除去し、フィルタにかけた液を真空下で濃縮して、未精製のエチル 2-((3-ビスクロ[3.2.1]オクタニル)アセタート (6.53 g) を得た。この材料を THF (120 mL) 中に溶解し、窒素下 0℃で水素化リチウムアルミニウム (2.31 g、60.7 mmol) で少しずつ処理した。反応混合物を室温まで温め、この温度で 2 時間攪拌し、氷浴上で冷却し、2.3 mL の水、2.3 mL の水酸化ナトリウム水溶液 (25%) および 2.3 mL の水を順次慎重に添加することによってクエンチした。フィルタにかけることによって沈殿を除去し、フィルタにかけた液を真空下で蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル (11~15% 酢酸エチル) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製し、表題化合物 (2.66 g、収率 84%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、3.39–3.34 (m, 2H)、2.13–2.12 (m, 2H)、1.75–1.56 (m, 3H)、1.48–1.32 (m, 5H)、1.29–1.24 (m, 3H)、1.01–0.94 (m, 2H)。¹H NMR は、約 6:1 のエンド異性体とエキソ異性体の比を示唆した。

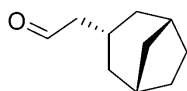
30

40

工程2。2-((1R, 3s, 5S)-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)

50

アセトアルデヒド

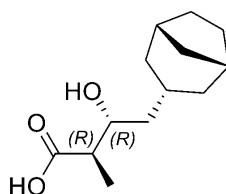


【0149】

DCM (150 mL) 中の 2-3-ビスクロ [3.2.1] オクタニル) エタノール (4.21 g、27.29 mmol) の溶液に、ピリジニウムクロクロマート (8.86 g、41.21 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。フィルタにかけることによって固体を除去し、フィルタにかけた液を減圧下で蒸発させた。その粗生成物を、さらに精製することなく次の工程で直接用いた。TLC $R_f = 0.5$ 、PE/EA = 4/1。

10

工程 3。(2R,3R)-4-((1R,3S,5S)-ビスクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン酸



20

【0150】

DCM (30 mL) 中のトリエチルボラン (24.9 mL、24.9 mmol、THF 中 1 M) に、トリフルオロメタンスルホン酸 (3.66 g、24.4 mmol) を -10°C で滴加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、DCM (30 mL) 中の、1-((3aR,6S,7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a,6-メタノベンゾ [c] イソチアゾル-1(4H)-イル) プロパン-1-オン (5.95 g、21.92 mmol) および DIPEA (3.63 g、28.14 mmol) の溶液を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を -78°C で攪拌した。四塩化チタン (28.4 mL、DCM 中 1 M) を添加した。次いで、DCM (40 mL) 中の 2-((3-ビスクロ [3.2.1] オクタニル) アセトアルデヒド (3.96 g、26.01 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) 中に注ぎ、DCM (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。石油エーテル/酢酸エチル (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、(2R,3R)-4-((1R,5S)-ビスクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a,6-メタノベンゾ [c] イソチアゾル-1(4H)-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-1-オン (7.45 g、17.6 mmol、収率 80.2%) を黄色油として得た。

30

40

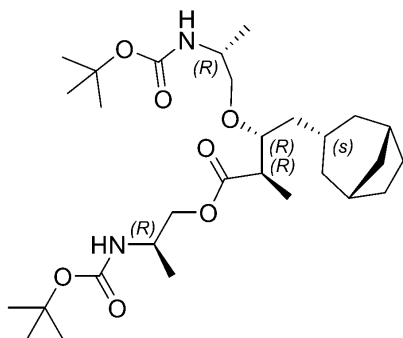
【0151】

LiOH (1.67 g、69.52 mmol) の H_2O (40 mL) 溶液を、(2R,3R)-4-((1R,5S)-ビスクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-1-((3aR,6S,7aS)-8,8-ジメチル-2,2-ジオキシドテトラヒドロ-3H-3a,6-メタノベンゾ [c] イソチアゾル-1(4H)-イル)-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-1-オン (7.37 g、17.39 mmol) のアセトニトリル (120 mL) 中の溶液に 0°C で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、HCl (水中 1 mol/L) の添加によって pH 約 6 に酸性化し、酢酸エチル (100 mL $\times$

50

3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。石油エーテル／酢酸エチル (5／1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (2.96 g、収率 75%、エンド／エキソ = 6／1) を淡赤色固体として得た。混合物 (2.96 g) を 60℃ で石油エーテル／酢酸エチル (5／1、100 mL) 中に溶解し、0℃ に冷却した。得られた結晶性固体をフィルタにかけることによって集め、純粋なエンド異性体として表題化合物を得た (1.05 g)。LCMS (ESI) : $[\text{M}-\text{H}]^- = 225.2$ 。

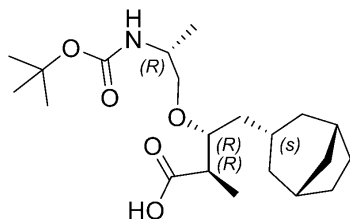
工程 4。[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] (2R, 3R) - 4 - [(1S, 5R) - 3-ビシクロ [3.2.1] オクタニル] - 3 - [(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] - 2-メチル-ブタノアート



【0152】

工程 3 からのヒドロキシ酸 (3.6 g、15.9 mmol) の無水 THF (36 mL) 中の溶液に、tert-ブチル (4R) - 4-メチル-2,2-ジオキソ-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート (11.33 g、47.75 mmol) および TBAF (24 mL、THF 中 1 M) を添加し、続いて窒素下 0℃ で NaH (2.55 g、63.6 mmol、鉱油中 60%) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、HCl (水中 1 M) で約 pH 4~5 にクエンチした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル (2×) で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。酢酸エチルおよび石油エーテル (1：9) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製し、表題化合物 (3.412 g、収率 39.6%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 541.4$ 。

工程 5。(2R, 3R) - 4 - [(1S, 5R) - 3-ビシクロ [3.2.1] オクタニル] - 3 - [(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] - 2-メチル-ブタン酸



【0153】

LiOH (1.45 g、63.1 mmol) の水 (15 mL) 中溶液を、[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] (2R, 3R) - 4 - [(1S, 5R) - 3-ビシクロ [3.2.1] オクタニル] - 3 - [(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] - 2-メチル-ブタノアート (3.41 g、

6. 31 mmol) の MeOH (35 mL) 中の溶液に室温で加えた。得られた溶液を 30 °C で一晩撹拌した。MeOH を減圧下で留去し、残留水溶液を 1 N HCl 溶液で pH 4 ~ 5 に酸性化した。酢酸エチル (200 mL) を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル (2 ×) で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。酢酸エチルおよび石油エーテル (1 : 6) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製し、表題化合物 (2.04 g、収率 84.3%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 384.3$ 。

工程 6. (2R, 3R) - 3 - ((R) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロポキシ) - 4 - ((1R, 3s, 5S) - ビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2-メチルブタン酸

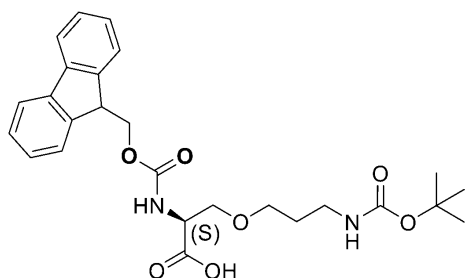
10

HCl/ジオキサン (32 mL、4 M、160 mmol) の溶液を、(2R, 3R) - 4 - [(1S, 5R) - 3-ビシクロ [3.2.1] オクタニル] - 3 - [(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] - 2-メチルブタン酸 (1.84 g、4.81 mmol) の DCM (8 mL) 中の溶液に加えた。この混合物を、室温で 1 時間撹拌し、真空下で濃縮した。次いで、残渣を水 (10 mL) および THF (30 mL) で溶解した。LiOH (331.8 mg、14.43 mmol) (6 mL の水に溶解) を 0 °C で添加した。フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (1.49 g、5.77 mmol) (20 mL の THF 中に溶解) を撹拌しながら 0 °C で滴加した。混合物を 25 °C で 1 時間撹拌した。THF を減圧下で留去し、残留した水溶液を 1 N HCl で pH 5 ~ 6 に酸性化した。酢酸エチル (100 mL) を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル (2 ×) で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。DCM/MeOH (49/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (2.24 g、4.43 mmol、収率 92.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+1]^+ = 506.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.17 (s, 1H)、7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.43-7.39 (m, 2H)、7.34-7.30 (m, 2H)、7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、4.29-4.18 (m, 3H)、3.64-3.56 (m, 2H)、3.34-3.18 (m, 2H)、2.74-2.70 (m, 1H)、2.20-2.10 (m, 2H)、1.73-1.62 (m, 1H)、1.56-1.41 (m, 3H)、1.39-1.22 (m, 6H)、1.08-0.92 (m, 9H)。

20

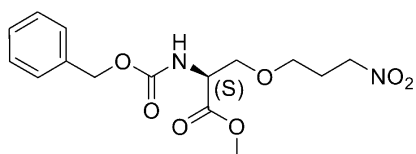
30

中間体 6. N - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) - O - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - L-セリン



40

工程 1. メチル N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - (3-ニトロプロピル) - L-セリナート



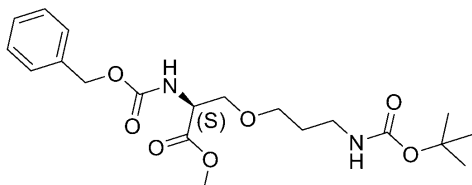
50

【0155】

0℃の1-ベンジル2-メチル(S)-アジリジン-1,2-ジカルボキシレート(11.32g、48.14mmol)および3-ニトロプロパン-1-オール(5.06g、48.12mmol)のクロロホルム(150mL)中の溶液に、窒素下でBF₃・Et₂O(0.1mL)を添加した。反応混合物を室温まで温め、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。石油エーテル/酢酸エチル(5/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(11.02g、収率67%)を無色の油として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=341.1。

工程2。メチルN-((ベンジルオキシ)カルボニル)-O-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-L-セリナート

10



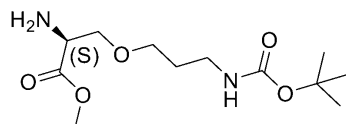
【0156】

メチルN-((ベンジルオキシ)カルボニル)-O-(3-ニトロプロピル)-L-セリナート(11.02g、32.4mmol)のエタノール(80mL)および水(80mL)中の溶液に、NH₄Cl(8.75g、162mmol)を添加し、続いて鉄粉末(9.07g、162mmol)を添加した。反応混合物を還流して4時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除去し、エタノールで洗浄した。フィルタにかけた液を減圧下で濃縮して体積の約半分を除去した。残渣を水と酢酸エチルとの間に分配した。水相を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣(8.89g)を得て、これをDCM(100mL)中に再溶解し、次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(9.36g、42.95mmol)を添加し、続いてトリエチルアミン(8.68g、85.89mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル/石油エーテル(0~50%)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(9.22g、収率78%)を黄色の油として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=411.2。

20

30

工程3。メチルO-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-L-セリナート



【0157】

窒素下で、酢酸エチル(100mL)中のメチルN-((ベンジルオキシ)カルボニル)-O-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-L-セリナート(9.22g、22.48mmol)の溶液に、0℃でパラジウム(炭素上10重量%、0.93g)を加えた。フラスコを排気し、水素を充填し、次いで、水素バルーン下、25℃で3時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。LCMS(ESI) [M+H]⁺=277.2。

40

工程4。N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-L-セリン

【0158】

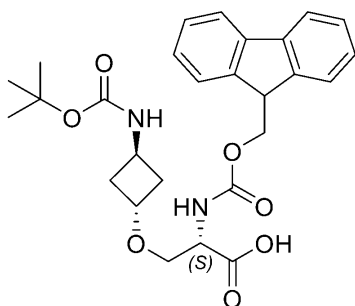
50

メチルO-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-L-セリナート(5.90g、21.35mmol)のTHF(150mL)および水(150mL)中の溶液に、水酸化リチウム(2.05g、85.41mmol)を周囲温度で添加した。得られた混合物を25℃で3時間攪拌し、0℃に冷却し、次いで、THF(10mL)中の9-フルオレニルメチルククロホルマート(8.71g、33.74mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を1M HClの添加によって約pH6に酸性化し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/酢酸エチル(5/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(6.12g、収率56%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=485.1。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.78(s, 1H)、7.90(d, J=7.5Hz, 2H)、7.75(d, J=7.5Hz, 2H)、7.64(d, J=8.1Hz, 1H)、7.45-7.37(m, 2H)、7.32-7.30(m, 2H)、6.79(t, J=5.7Hz, 1H)、4.30-4.09(m, 4H)、3.67-3.61(m, 2H)、3.46-3.39(m, 2H)、3.00-2.94(m, 2H)、1.63-1.56(m, 2H)、1.37(s, 9H)。

10

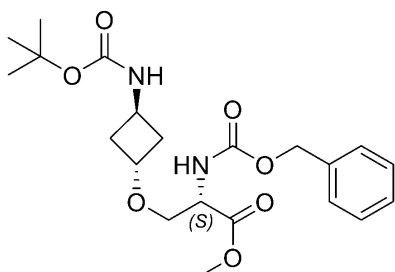
中間体7。N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((1r, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-L-セリン

20



30

工程1。メチルN-((ベンジロキシ)カルボニル)-O-((1r, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-L-セリナート



40

【0159】

トランス-tert-ブチルN-(3-ヒドロキシシクロブチル)カルバマート(7.95g、42.46mmol)およびBF₃·Et₂O(1.23g、8.54mmol)のクロロホルム(100mL)中の溶液を0℃で攪拌した。次いで、1-ベンジル2-メチル(S)-アジリジン-1,2-ジカルボキシレート(10.0g、42.51mmol)のクロロホルム(10mL)中の溶液を0℃で滴加した。次いで、反応混合物を25℃で20時間攪拌し、減圧下で濃縮した。石油エーテル/酢酸エチル(2/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(2.5g、収率13%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=4

50

23. 2。

工程2。N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((1*r*, 3*S*)-3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-L-セリン

【0160】

メチル(2*S*)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブトキシ]プロパノアート(2.5 g、5.92 mmol)の酢酸エチル(30 mL)中の溶液に、パラジウム(炭素上10重量%、1.0 g)を窒素下で添加した。反応混合物を排気し、水素を充填し、水素バルーン下にて25℃で1時間攪拌した。触媒をフィルタにかけて除去し、酢酸エチルですすいだ。フィルタにかけた液を減圧下で濃縮して、メチル(2*S*)-2-アミノ-3-[3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブトキシ]プロパノアート(1.7 g、未精製)を黄色の油として得た。1.5 gのこの物質に、水酸化リチウム(250.0 mg、10.42 mmol)の水(5 mL)およびジオキサン(15 mL)中の溶液を添加した。得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。次いで、9-フルオレニルメチルククロホルマート(1.61 g、6.24 mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌し、水(20 mL)で希釈し、1*N* HClでpH6に酸性化した。得られた溶液を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。石油エーテル/酢酸エチル(4/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(1.85 g、収率71%)を白色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 497.2$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76(s, 1H)、7.89(d, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.76(d, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.64(d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.44-7.40(m, 2H)、7.35-7.31(m, 2H)、7.16(d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.29-4.17(m, 4H)、4.04-3.98(m, 2H)、3.58-3.49(m, 2H)、2.17-2.01(m, 4H)、1.37(s, 9H)。

10

20

30

40

50

表 2. 以下に示される中間体を、中間体 7 について記載される方法と同様の方法に従って調製した。

中間体番号	構造	化学名	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
P2C		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-L-セリン	499.4
P2D		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)-L-セリン	499.2
P2E		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((R)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)-L-セリン	499.2
P2F		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((1r,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)シクロプロチル)-L-セリン	511.3
P2G		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘプタン-6-イル)メチル)-L-セリン	537.3
P2H		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-L-セリン	497.2
P2I		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-L-セリン (シス、単一の未知の立体異性体 1)	541.3
P2J		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-L-セリン (シス、単一の未知の立体異性体 2)	541.3
P2K		N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-L-セリン	483.2

中間体 8. N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-((2-((tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-L-セリン

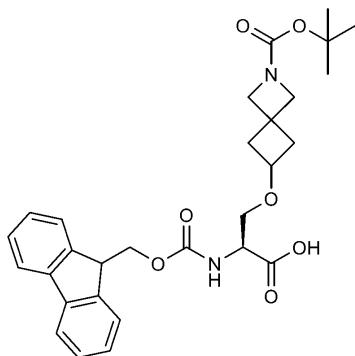
10

20

30

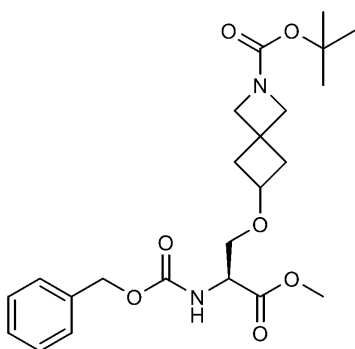
40

50



10

工程 1。tert-ブチル (S) - 6 - (2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロポキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラート



20

【 0 1 6 1 】

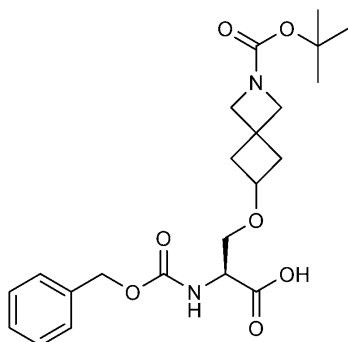
tert-ブチル 6 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラート (2 . 5 1 1 g 、 1 1 . 1 8 m m o l) およびクロロホルム (3 0 m L) を 2 0 0 m L フラスコに加えた後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0 . 3 0 m L 、 2 . 4 m m o l) を加え、次いで、1 - ベンジル 2 - メチル (S) - アジリジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート (2 . 2 m L 、 1 1 m m o l) を滴加した。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次にメタノールでクエンチし、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (2 0 0 g シリカ、溶媒勾配 : ヘプタン中 2 0 ~ 8 0 % 酢酸イソプロピル) によって粗生成物を精製して、1 . 0 9 3 g (2 2 %) の表題化合物を得た。LCMS (ESI) : $[M+H-Boc]^+ = 349.15$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.40-7.27 (m, 5H)、5.04 (s, 2H)、4.25 (m, 1H)、3.85-3.69 (m, 5H)、3.64 (s, 3H)、3.54-3.42 (m, 2H)、2.41-2.29 (m, 2H)、1.99 (s, 2H)、1.35 (s, 9H)。

30

工程 2。N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - L - セリン

40

50



10

【0162】

tert-ブチル (S) - 6 - (2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロポキシ) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシラート (1.093 g、2.436 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (12 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (水中 1.0 M、4 mL、4.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 90 分間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液中に注ぎ、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた DCM 抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させて 1.0618 g (定量的) の表題化合物を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 435.3$ 。

20

工程 3。N - ((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) - O - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - L - セリン

【0163】

N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - L - セリンのエタノール (10 mL) 中の溶液に、パラジウム (炭素上 10 重量%) (250.5 mg、0.2354 mmol) を添加した。反応混合物を水素バルーン下において室温で 4 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、2 × 100 mL のエタノールですすぎ、真空中で蒸発させて、O - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - L - セリンの定量的収率が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H-tBu]^+ = 245.2$ 。

30

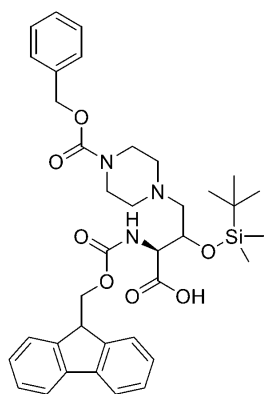
【0164】

得られた物質を 1, 4 - ジオキサン (10 mL) および水 (10 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウム (626.8 mg、7.44 mmol) および (9H-フルオレン-9-イル) メチル (2, 5 - ジオキソピロリジン-1-イル) カーボナート (1.192 g、3.534 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸水溶液中に注ぎ、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (80 g シリカ、溶媒勾配: ヘプタン中 0 ~ 100% 酢酸イソプロピル) によって粗生成物を精製すると、779.1 mg (61%) の表題化合物が白色の泡として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 523.3$ 。

40

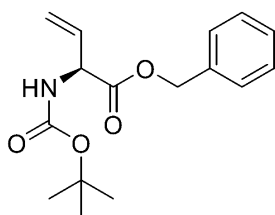
中間体 9。(2S) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - (4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペラジン-1-イル) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタン酸

50



10

工程 1。ベンジル (S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブト-3-エノアート



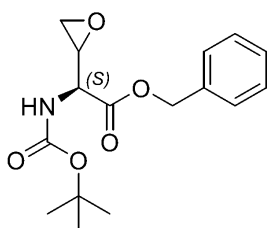
20

【0165】

(S) - 2 - アミノブト-3-エン酸塩酸塩 (1.0 g、7.3 mmol)、ジtert-ブチルジカーボナート (1.6 g、7.3 mmol) および重炭酸ナトリウム (1.2 g、14.6 mmol) の THF : 水 (1 : 1、6 mL) 中の混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。DMF (3 mL) 中に残渣を溶解し、臭化ベンジル (1.5 g、8.7 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、20% ヘプタン / IPAC で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ヘプタン / IPAC (0 ~ 50%) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (0.87 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.42 - 7.31 (m, 5H)、5.91 (ddd, J = 16.3, 10.2, 5.3 Hz, 1H)、5.34 (ddd, J = 17.2, 1.9, 0.7 Hz, 1H)、5.25 (ddd, J = 10.3, 1.8, 0.6 Hz, 1H)、5.23 - 5.15 (m, 3H)、4.92 (s, 1H)、1.44 (s, 9H) ; LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 292。

30

工程 2。ベンジル (2S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (オキシラン-2-イル) アセタート



40

【0166】

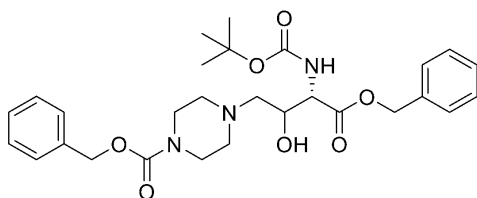
DCM (20 mL) 中の、(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ブト-3-エノアート (1.35 g、4.6 mmol) および m-CPBA (2.0 g、70%) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、10% DCM / ヘプタンで

50

トリチュレーションを行った。フィルタにかけることによって固体を除去し、10% DCM/ヘプタンで十分に洗浄した。フィルタにかけた液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、0～100%ヘプタン/IPAC）によって残渣を精製すると、表題化合物（0.9 g、63%）が得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 308$ および $[M+Na]^+ = 330.1$ ； 1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.52（d， $J = 7.9$ Hz，1H）、7.42–7.22（m，5H）、5.89（ddd， $J = 17.0$ ，10.4，6.4 Hz，1H）、5.33（d， $J = 17.3$ Hz，1H）、5.22（d， $J = 10.4$ Hz，1H）、5.14（q， $J = 12.7$ Hz，2H）、4.66（t， $J = 7.2$ Hz，1H）、1.38（d， $J = 2.4$ Hz，9H）。

10

工程3。ベンジル4-（（3S）-4-（ベンジルオキシ）-3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル）ピペラジン-1-カルボキシラート



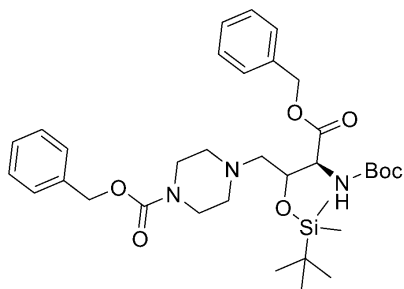
20

【0167】

THF（5 mL）中の、ベンジル（2S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2-（オキシラン-2-イル）アセタート（0.8 g、2.6 mmol）およびベンジルピペラジン-1-カルボキシラート（0.58 g、2.6 mmol）の混合物を70℃で4時間加熱し、次いで、冷却し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル；0～10%メタノール/DCM）によって残渣を精製すると、表題化合物（0.92 g、67%）が得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 528.4$ ； 1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.43–7.25（m，10H）、6.59（d， $J = 9.1$ Hz，1H）、5.23–5.12（m，2H）、5.06（s，2H）、4.30（dd， $J = 9.1$ ，3.0 Hz，1H）、4.05（q， $J = 6.3$ ，5.3 Hz，1H）、3.50–3.34（m，4H）、2.44–2.22（m，5H）、1.38（s，9H）。

30

工程4。ベンジル4-〔（3S）-4-ベンジルオキシ-3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-4-オキソブチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート



40

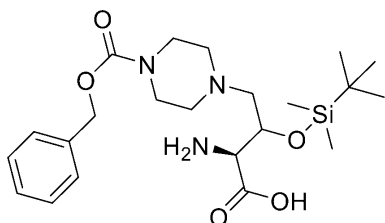
【0168】

無水THF（10 mL）中のベンジル4-（（3S）-4-（ベンジルオキシ）-3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル）ピペラジン-1-カルボキシラート（0.9 g、1.7 mmol）に、2，6-ルチジン（0.6 mL、5.0 mmol）、続いてtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（0.9 g、3.4 mmol）を添加し、反応混合物を1時間攪拌し

50

、次いで、水で希釈し、I P A Cで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、0～5% MeOH / DCM）によって残渣を精製すると、表題化合物（0.53 g、50%）が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 642.5；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.49–7.27（m，10H）、6.49（d，J = 9.3 Hz，1H）、5.17（d，J = 6.9 Hz，2H）、5.11（s，2H）、4.43（td，J = 9.2，3.2 Hz，1H）、4.30–4.14（m，1H）、3.48–3.38（m，4H）、2.50–2.27（m，6H）、1.42（s，9H）、0.84（d，J = 1.2 Hz，9H）、0.13–0.05（m，6H）。

工程5。（2S）-2-アミノ-4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸



【0169】

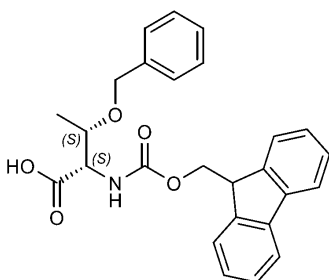
ベンジル 4-[(3S)-4-ベンジルオキシ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-4-オキソブチル]ピペラジン-1-カルボキシラート（0.5 g、0.78 mmol）をTHF：メタノール（4 mL；3：1）中に溶解し、LiOH（1 N、2当量）を加え、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を最小量のクエン酸水溶液で酸性化し、I P A Cで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。DCM（2 mL）中に残渣を溶解し、HCl（4 mL、ジオキサン中4 N）を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そのまま次の工程で使用した。

工程6。（2S）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ-4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸

【0170】

（2S）-2-アミノ-4-（4-（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン-1-イル）-3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン酸（工程5から直接使用）をジオキサン：水（5 mL、1：1）中に溶解し、重炭酸ナトリウム（0.2 g、2.3 mmol）およびFmoc-OSu（0.32 g、0.93 mmol）を添加した。混合物を一晩攪拌し、クエン酸で酸性化し、I P A Cで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（0～10% MeOH / DCM）によって残渣を精製すると、0.38 gの表題化合物が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 674.5。

中間体10。Fmoc-アトロレオニン（Bzl）-OH



10

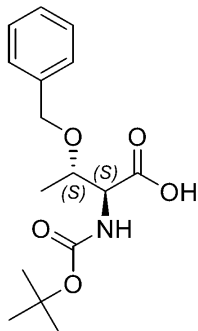
20

30

40

50

工程 1。O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アロトレオニン



10

【0171】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された2000mLの三口丸底フラスコ中に、(2S, 3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(85g、714mmol)、メタノール(450mL)、水(450mL)および重炭酸ナトリウム(150g、1.79mol)を入れた。これに続いて、0℃で60分間にわたって、Boc₂O(187g、856.82mmol、1.20当量)を分割して添加した。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を500mLの水で希釈した。得られた溶液を3×500mLのエーテルで抽出し、水層を合わせた。水溶液のpH値を、塩化水素(1mol/L)で3に調整した。得られた溶液を、3×500mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、110g(67%)の(2S, 3S)-2-[[tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシブタン酸を得た。

20

【0172】

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された2000mLの三口丸底フラスコ中に、(2S, 3S)-2-[[tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-3-ヒドロキシブタン酸(110g、501.74mmol)およびDMF(1100mL)を入れた。これに続いて、水素化ナトリウム(84.4g、3.52mol)を分割して0℃で60分間にわたって添加した。得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。これに、臭化ベンジル(85.4g、499.33mmol)を0℃で30分間にわたって攪拌しながら滴加した。得られた溶液を0℃で5時間攪拌した。次いで、1000mLの水/氷の添加によって、反応をクエンチした。得られた溶液を3×2000mLの酢酸エチルで抽出し、水層を合わせた。溶液のpH値を塩化水素水溶液(1mol/L)で3に調整した。得られた溶液を、3×2000mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル：酢酸エチルから10：1の比で再結晶した。これにより、60g(37%)の表題化合物が得られた。

30

工程 2。Fmoc-アロトレオニン(Bzl)-OH

2000mLの三口丸底フラスコ中に、O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アロトレオニン(60g、193.95mmol)、ジオキサン(600mL)、塩化水素(ジオキサン中4N溶液、600mL)を入れた。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、50g(未精製)のO-ベンジル-L-アロトレオニン塩酸塩が白色固体として得られた。

40

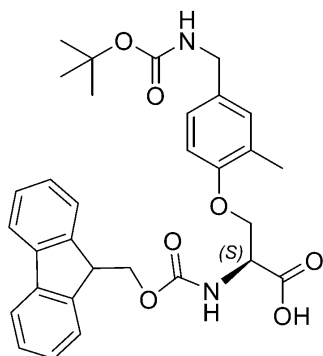
【0173】

窒素の不活性雰囲気中で窒素をパージし、維持された2000mLの三口丸底フラスコ中に、O-ベンジル-L-アロトレオニン塩酸塩(50g、203.50mmol)、ジオキサン(500mL)、水(500mL)、炭酸ナトリウム(43.3g、408.53mmol)およびFmocONSu(69g、1.00当量)を入れた。得られた溶液を25℃で12時間攪拌した。溶液のpH値を、塩化水素(1mol/L)で3に調整した。得られた溶液を3×500mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃

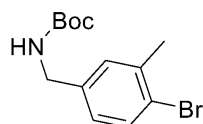
50

縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製した。これにより、５３．４ｇ（２つの工程にわたって収率５８％）の表題化合物が白色固体として得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=432$ ； 1H NMR（３００MHz， $CDCl_3$ ） δ １２．８５（１H，s）、７．８８－７．９０（２H，m）、７．７４－７．７７（２H，m）、７．６４－７．６７（１H，m）、７．４１－７．４４（２H，m）、７．２２－７．３９（７H，m）、４．４６－４．５０（２H，m）、４．３４－４．３８（１H，m）、４．２０－４．３０（３H，m）、３．８９－３．９３（１H，m）、１．１６（３H，s）。

中間体１１。N－（（（９H－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－O－（４－（（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－L－セリン



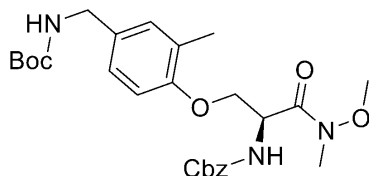
工程１。tert－ブチルN－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）メチル－カルバマート



【０１７４】

DCM（１００mL）中の、（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）メタンアミン（５．００g、２５．０mmol）およびDIPEA（６．４８g、５０．１４mmol）の溶液に、１０mLのDCM中のBoc₂O（８．２２g、３７．７mmol）の溶液を滴加した。得られた溶液を、室温で４時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。PE／EA（５％のEA）で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物（６．０４g、収率８０．５％）が淡黄色固体として得られた。 1H NMR（４００MHz， $DMSO-d_6$ ）： δ ７．３６－７．３３（m，３H）、７．１１（d， $J=8.0$ Hz，１H）、４．０５（d， $J=6.0$ Hz，２H）、２．２５（s，３H）、１．３９（s，９H）。

工程２。tert－ブチルN－[[４－[(２S)－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－３－[メトキシ（メチル）アミノ]－３－オキソ－プロポキシ]－３－メチル－フェニル]メチル]カルバマート

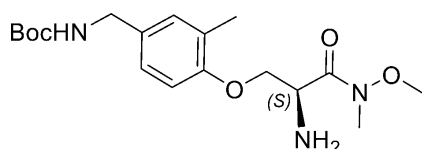


【0175】

tert-ブチルN-[(4-ブロモ-3-メチルフェニル)メチル]カルバマート (1.00g、3.33mmol) のトルエン (15mL) 中の溶液に、ベンジルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]カルバマート (943mg、3.34mmol)、[Pd(アリル)Cl]₂ (61.0mg、0.167mmol)、t-BuBrettPhos (162mg、0.334mmol) およびCs₂CO₃ (2.18g、6.65mmol) を窒素下で添加した。反応物をマイクロ波照射により60℃で5時間攪拌した。反応を同じスケールで並行して繰り返した。2つの操作を合わせて、真空下で濃縮した。PE/EA (35%のEA) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (895mg、収率26.7%) が淡黄色油として得られた。LCMS (ESI): [M+Na]⁺ = 524.2。

10

工程3。tert-ブチルN-[[4-[(2S)-2-アミノ-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]-3-メチルフェニル]メチル]カルバマート



20

【0176】

酢酸エチル (190mL) 中の、tert-ブチルN-[[4-[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]-3-メチルフェニル]メチル]カルバマート (950mg、1.89mmol) および10% Pd/C (500mg) の混合物を水素雰囲気下、室温で45分間攪拌した。触媒をフィルタにかけて除去し、フィルタにかけた液を真空下で濃縮して、表題化合物 (668mg、収率96%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 368.2。

工程4。N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-O-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-メチルフェニル-L-セリン

30

【0177】

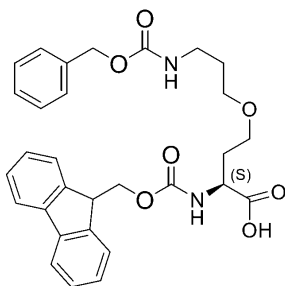
LiOH (173mg、7.21mmol) の水 (5.0mL) 中溶液を、tert-ブチルN-[[4-[(2S)-2-アミノ-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]-3-メチルフェニル]メチル]カルバマート (662.0mg、1.8mmol) のTHF (21mL) およびH₂O (7.0mL) 中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、0℃まで冷却した。次いで、フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (930mg、3.6mmol) (5mLのTHF中に溶解) を0℃で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。大部分のTHFを真空下でストリッピング除去した。残留溶液を水 (3.0mL) で希釈し、1M HClでpH6に調整した。得られた溶液を真空下で濃縮し、DCM/MeOH (10/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (648mg、収率65.8%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+1]⁺ = 547.3。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.92 (d, J=7.6Hz, 2H)、7.85 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.85 (d, J=7.6Hz, 1H)、7.69-7.64 (m, 2H)、7.45-7.40 (m, 2H)、7.36 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.32 (dd, J=7.2, 3.2Hz, 1H)、6.75-6.71 (m, 2H)、4.43-4.40 (m, 1H)、4.39-4.21 (m, 4H)、4.43-4.40 (m, 3H)、2.24 (s, 3H)、1.3

40

50

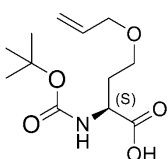
9 (s, 9H)。

中間体 12。(2S)-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸



10

工程 1。(2S)-4-アリルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸



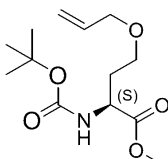
20

【0178】

水素化ナトリウム (228mg、鉱油中60%分散液、5.70mmol) のDMF (20mL) 中の懸濁液に、Boc-L-ホモセリン (500mg、2.28mmol) のDMF (5mL) 中の溶液を0℃で攪拌しながら滴加した。Boc-L-ホモセリンの添加が完了したら、反応混合物を窒素下、0～10℃でさらに10分間攪拌した。この溶液に、5.0mLのDMF中の臭化アリル (304mg、2.51mmol) を添加した。その反応混合物を、室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。水 (10mL) を添加し、混合物をHCl (1M) で約pH5に酸性化し、酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。石油エーテル中の30%酢酸エチルで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (350mg、収率59.2%) を無色の油として得た。LCMS (ESI): $[M+H-Boc]^+ = 533.2$; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 12.47 (s, 1H)、7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、5.94–5.80 (m, 1H)、5.29–5.10 (m, 2H)、4.07–3.90 (m, 3H)、3.40 (dd, $J=7.2, 5.1$ Hz, 2H)、1.97–1.88 (m, 1H)、1.80–1.69 (m, 1H)、1.41 (s, 9H)。

30

工程 2。メチル (2S)-4-アリルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノアート



40

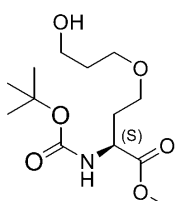
【0179】

(2S)-4-アリルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (3.50g、13.5mmol) を、0℃でDCM (60mL) およびMeOH (30mL) 中のトリメチルシリルジアゾメタン (13.5mL、ヘキサン中2.0M、27.0mmol) で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し

50

た。PE/E A 2/1で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(3.65 g、13.4 mmol、収率99%)を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.23 (d, J=7.8 Hz, 1H)、5.91–5.78 (m, 1H)、5.26–5.09 (m, 2H)、4.12–4.06 (m, 1H)、3.91–3.86 (m, 2H)、3.62 (s, 3H)、3.40 (dd, J=6.9, 5.1 Hz, 2H)、1.96–1.85 (m, 1H)、1.83–1.71 (m, 1H)、1.38 (s, 9H)。

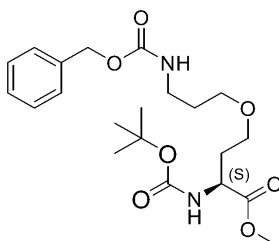
工程3。メチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ブタノアート



【0180】

メチル(2S)-4-アリルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノアート(4.03 g、14.7 mmol)のTHF(10 mL)中溶液に、THF(12.5 mL、12.5 mmol)中の1M BH₃・THFの溶液を窒素下、0℃で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(0.5 mL)を0℃で添加した後、3N NaOH(2.5 mL、7.5 mmol)および30% H₂O₂(10 mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。50 mLの水を添加し、少量のNa₂SO₃を添加して過剰のH₂O₂を消費した。EtOAc(100 mL)を添加し、相を分離した。水相をEtOAc(2×)で抽出し、有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。PE/E A(1/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(1.77 g、6.09 mmol、収率41.3%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H)、4.37 (br, 1H)、4.09–4.00 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.44–3.32 (m, 6H)、1.89–1.85 (m, 1H)、1.78–1.71 (m, 1H)、1.65–1.58 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)。

工程4。(S)-メチル4-(3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノアート



【0181】

メタンスルホニルクロリド(1.19 g、10.4 mmol)を、DCM(40 mL)中の、メチル(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ブタノアート(2.01 g、6.91 mmol)およびトリエチルアミン(2.09 g、20.7 mmol)の溶液に、0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、相を分離した。水相をDCM(2×)で抽出し、有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。

【0182】

得られた残渣をDMF (40 mL) 中に溶解し、0℃でアジ化ナトリウム (2.34 g、36.0 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水 (30 mL) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (3回) で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。

【0183】

得られた残渣を酢酸エチル (40 mL) 中に溶解し、この混合物に10% Pd/C (500 mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をフィルタにかけて除去し、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮した。

【0184】

得られた残渣をDCM (40 mL) 中のトリエチルアミン (2.1 g、20.8 mmol) と合わせ、この混合物にCbz-Cl (1.77 g、10.4 mmol) を0℃で添加した。その反応物を室温で2時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (1.02 g、4工程にわたる収率34.7%) を無色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 425.4. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.39–7.27 (m, 5H)、7.25–7.21 (m, 2H)、5.00 (s, 2H)、4.11–4.01 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.44–3.26 (m, 4H)、3.07–3.00 (m, 2H)、1.94–1.84 (m, 1H)、1.81–1.71 (m, 1H)、1.65–1.58 (m, 2H)、1.38 (m, 9H)。

工程5。(2S)-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

【0185】

HCl/ジオキサン (20 mL、80 mmol、4 M) の溶液を、DCM (20 mL) 中のメチル (2S)-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタノアート (950 mg、2.24 mmol) の溶液に0℃で加えた。その反応物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。THF (60 mL) を添加し、次いで、LiOH (163 mg、6.78 mmol) の水 (20 mL) 中の溶液を0℃で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、10 mLのTHF中のフルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (693 mg、2.68 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1 N HClで約pH5に酸性化した。酢酸エチル (100 mL) を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル (2×) で抽出した。有機相を合わせ、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。[DCM]/[MeOH] (10/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (660 mg、収率55.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 533.2; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.59 (s, 1H)、7.89 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.89 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.44–7.37 (m, 2H)、7.34–7.21 (m, 8H)、4.99 (s, 2H)、4.30–4.19 (m, 3H)、4.09–4.02 (m, 1H)、3.41–3.31 (m, 4H)、3.07–3.01 (m, 2H)、1.96–1.88 (m, 1H)、1.81–1.73 (m, 1H)、1.66–1.57 (m, 2H)。

中間体13。(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-シクロヘプチル酢酸

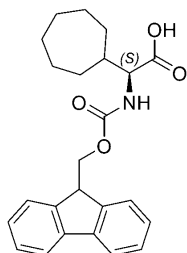
10

20

30

40

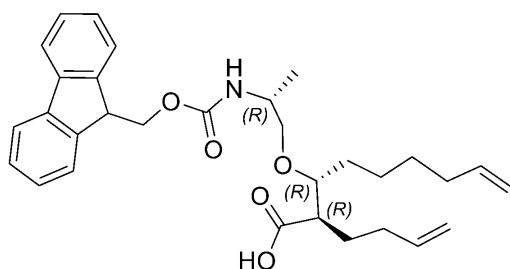
50



【0186】

DMF (25 mL) および水 (25 mL) 中の (2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘプチル - 酢酸 (1.0 g、5.84 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (982.0 mg、11.69 mmol) を添加した。9 - フルオレニルメチルクロロホルマート (1.8 g、6.98 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を 0℃ で滴加した。反応混合物を室温まで温め、25℃ で 24 時間攪拌した。約 pH 6 になるまで HCl 水溶液 (1 mol/L) を慎重に添加した。得られた溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (5 ×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。DCM / MeOH (10 / 1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (1.77 g、収率 77%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 394.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.58 (s, 1H)、7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.44 - 7.40 (m, 2H)、7.35 - 7.30 (m, 2H)、4.31 - 3.93 (m, 4H)、1.95 - 1.33 (m, 13H)。

中間体 14。(2R, 3R) - 3 - ((R) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ) - 2 - (ブト-3-エン-1-イル)ノン-8-エン酸 (non-8-enoic acid)



【0187】

中間体 3 について記載した方法と同様の方法に従って表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+1]⁺ = 506.3。

中間体 15。O-ベンジル-N-((S) - 3 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 2 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - (メチルアミノ)ペンタンアミド)アセトアミド)プロパノイル) - L-アロトレオニン - (2-クロロトリチル樹脂)

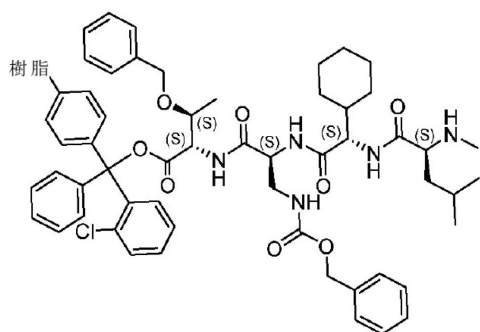
10

20

30

40

50



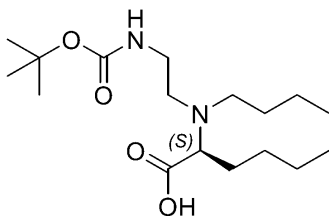
【0188】

2-クロロトリチルクロリド樹脂（負荷量0.956mmol/g、5g）を、DMF：DCM（1：1、20mL）の混合物で40分間膨潤させた。樹脂の水気を切り（drained）、次いで、（2S, 3S）-3-ベンジルオキシ-2-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（中間体10）（2.461g、5.70mmol）、DMF（10mL）およびDIPEA（495.6mg、3.84mmol）の溶液を添加した。窒素の通気によって樹脂を4時間攪拌し、水気を切り、10mLのDCM/MeOH/DIPEA（10/10/1=V/V/V）、10mLのDMF、10mLのDCM、10mLのDMFで順次すすいだ。

【0189】

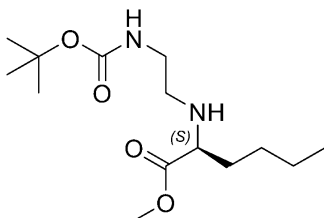
DMF中の25mLの20%ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって1.5時間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（3×25mL）およびDCM（3×25mL）で順次すすいだ。（2S）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-（9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（4.372g、9.494mmol）の溶液、DMF（0.4mmol/mL、25mL）およびDIPEA（2.4g、19mmol）中のHOBt/HATU（1：1）の予め調製されたストック溶液で、樹脂を処理した。窒素の通気によって2.5時間樹脂を攪拌し、水気を切り、10mLのDMF、10mLのDCM、10mLのDMFで順次すすいだ。DMF中の25mLの20%ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって1.5時間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（3×25mL）およびDCM（3×25mL）で順次すすいだ。（S）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-2-シクロヘキシル酢酸（3.61g、9.52mmol）の溶液、DMF（0.4mmol/mL、25mL）およびDIPEA（2.4g、19mmol）中のHOBt/HATU（1：1）の予め調製されたストック溶液で樹脂を処理した。窒素の通気によって2.5時間樹脂を攪拌し、水気を切り、10mLのDMF、10mLのDCM、10mLのDMFで順次すすいだ。DMF中の25mLの20%ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって1.5時間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（3×25mL）およびDCM（3×25mL）で順次すすいだ。（2S）-2-（〔（9H-フルオレン-9-イルメトキシ）カルボニル〕（メチル）アミノ）-4-メチルペンタン酸（3.492g、9.50mmol）の溶液、DMF（0.4mmol/mL、25mL）およびDIPEA（2.4g、19mmol）中のHOBt/HATU（1：1）の予め調製されたストック溶液で樹脂を処理した。窒素の通気によって2.5時間樹脂を攪拌し、水気を切り、10mLのDMF、10mLのDCM、10mLのDMFで順次すすいだ。DMF中の25mLの20%ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって1.5時間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（3×25mL）およびDCM（3×25mL）ですすいで、0.44mmol/gの負荷量を有する樹脂結合テトラペプチドを得た。

中間体T1（方法A）。（S）-2-（（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（ブチル）アミノ）ヘキサン酸



工程 1。メチル (2 S) - 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) エチルアミノ] ヘキサノアート

10



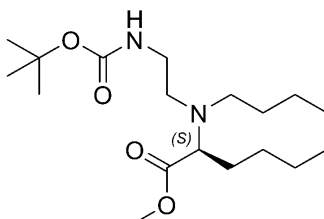
【 0 1 9 0 】

酢酸エチル (3 0 0 m L) 中の、メチル (2 S) - 2 - アミノヘキサノアート塩酸塩 (8 . 0 2 g 、 4 4 . 2 m m o l) および t e r t - ブチル N - (2 - オキソエチル) カルバマート (6 . 6 8 g 、 4 2 . 0 m m o l) および A c O H (2 . 6 5 g 、 4 4 . 2 m m o l) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 4 . 1 g 、 6 6 . 3 m m o l) を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (2 ×) および塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテルおよび酢酸エチル (1 / 1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (7 . 8 2 g 、 収率 6 1 . 4 %) を黄色の油として得た。L C M S (E S I) : [M + H] ⁺ = 2 8 9 . 3 。

20

工程 2。メチル (2 S) - 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル - ブチル - アミノ] ヘキサノアート

30



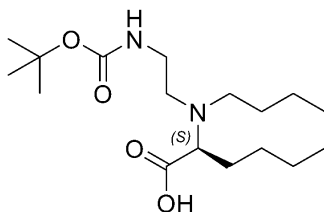
【 0 1 9 1 】

酢酸エチル (3 0 0 m L) 中のメチル (2 S) - 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) エチルアミノ] ヘキサノアート (7 . 8 1 g 、 2 7 . 1 m m o l) の溶液に、ブチルアルデヒド (2 . 9 3 g 、 4 0 . 6 m m o l) および A c O H (1 . 6 3 g 、 2 7 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 . 6 2 g 、 4 0 . 6 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水および塩水で連続して洗浄した。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテルおよび酢酸エチル (5 / 1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (2 . 3 2 g 、 収率 2 4 . 9 %) を黄色の油として得た。L C M S (E S I) : [M + H] ⁺ = 3 4 5 . 3 。

40

工程 3。(2 S) - 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル - ブチル - アミノ] ヘキサノ酸

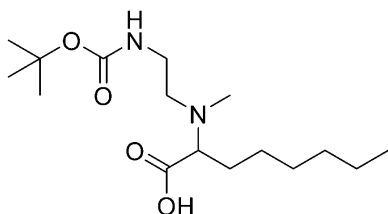
50



【0192】

MeOH (100 mL) および水 (30 mL) 中のメチル (2S) - 2 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル-ブチル-アミノ] ヘキサノアート (4.04 g、11.7 mmol) の溶液に、室温で水酸化リチウム (1.13 g、47.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1 N HCl で pH 約 4 に酸性化し、減圧下で濃縮した。DCM および MeOH (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物の酸 (2.56 g、収率 66.1%) が黄色の固体として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 331.3$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.11 (s, 1H)、6.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H)、3.40-3.38 (m, 1H)、3.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、2.82-2.80 (m, 1H)、2.69-2.66 (m, 3H)、1.65-1.60 (m, 2H)、1.46-1.30 (m, 17H)、0.90-0.85 (m, 6H)。

中間体 T2 (方法 B)。2 - ((2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ) オクタン酸



【0193】

CH₃CN (30 mL) 中の、tert-ブチル (2 - (メチルアミノ) エチル) カルバマート (1.75 g、10.0 mmol) および DIPEA (3.32 mL、19.1 mmol) の溶液に、室温で 2-ブロモオクタン酸 (2.06 g、9.22 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C で一晩攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。MeOH/DCM (1/9) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製して、表題化合物 (2.065 g、収率 70.8%) を無色の油として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 317.3$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.60 (s, 1H)、6.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H)、3.08-2.92 (m, 3H)、2.64-2.57 (m, 1H)、2.44-2.37 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、1.60-1.56 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.45-1.22 (m, 8H)、0.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

中間体 T12 (方法 C)。(S) - 2 - ((2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) エチル) (ブチル) アミノ) ヘキサノ酸

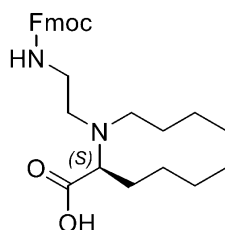
10

20

30

40

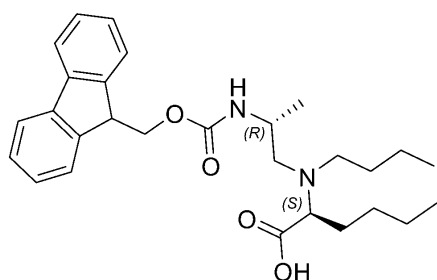
50



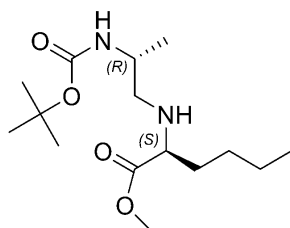
【0194】

(2S)-2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)ethylbutylamino]hexanoic acid (2.50 g, 7.57 mmol) のジオキサン (10 mL) 中の溶液に、HCl/ジオキサン (4.0 M, 40 mL) を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。得られた残渣を水 (10 mL) および THF (30 mL) で溶解した。次いで、LiOH (545 mg, 22.71 mmol) (水に溶解) を 0℃ で添加し、次いで、フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (2.3 g, 8.91 mmol) (THF に溶解) をこの温度で添加した。反応混合物を 25℃ で1時間攪拌した。THF を真空下で蒸発させた。残留した水溶液を 1 M HCl 水溶液で pH 約 4~5 に酸性化し、真空下で濃縮した。DCM/MeOH (10/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (3.15 g, 収率 92%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 453.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.09 (s, 1H)、7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.43-7.41 (m, 2H)、7.34-7.30 (m, 2H)、7.19 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、4.34-4.18 (m, 3H)、3.07-3.02 (m, 1H)、3.00-2.95 (m, 2H)、2.79-2.72 (m, 1H)、2.60-2.55 (m, 3H)、1.65-1.60 (m, 1H)、1.59-1.53 (m, 1H)、1.45-1.15 (m, 8H)、0.88-0.82 (m, 6H)。

中間体 T13 (方法 D)。(S)-2-(((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)(ブチル)アミノ)ヘキサン酸



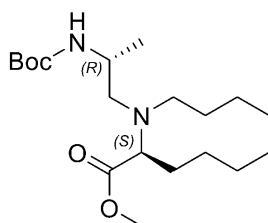
工程 1。メチル (2S)-2-[[(2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propyl]amino]hexanoate



【0195】

tert-butyl (4R)-4-methyl-2,2-dioxosooxasaccharin-3

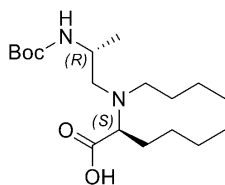
ーカルボキシレート (16.5 g、69.3 mmol) およびメチル (2S) - 2 - アミノヘキサノアート (40.3 g、277 mmol) の溶液を CH₃CN (500 mL) 中、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却させ、減圧下で濃縮し、石油エーテルおよび酢酸エチル (2/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (17.6 g、収率83.7%) が黄色の油として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 303.3; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.47-3.42 (m, 1H)、3.13-3.10 (m, 1H)、2.45-2.42 (m, 1H)、2.26-2.20 (m, 1H)、1.50-1.44 (m, 2H)、1.35 (s, 9H)、1.25-1.13 (m, 4H)、0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、0.87-0.80 (m, 3H)。工程2。メチル (2S) - 2 - [[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - ブチル - アミノ] ヘキサノアート



【0196】

DCM (200 mL) 中の、メチル (2S) - 2 - [[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] アミノ] ヘキサノアート (17.6 g、58.0 mmol) およびブチルアルデヒド (8.36 g、116 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25.0 g、118 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水 (100 mL) を添加し、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテルおよび酢酸エチル (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (20.1 g、収率96.7%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 359.3。

工程3。(2S) - 2 - [[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - ブチル - アミノ] ヘキサン酸



【0197】

LiOH (5.44 g、227 mmol) の水 (100 mL) 中の溶液を、メチル (2S) - 2 - [[(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - ブチル - アミノ] ヘキサノアート (20.3 g、56.7 mmol) の MeOH (300 mL) 中の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1 N HCl で pH 約5に酸性化し、真空下で濃縮した。DCM およびメタノール (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (15.5 g、収率79.2%) が黄色の固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 345.3。

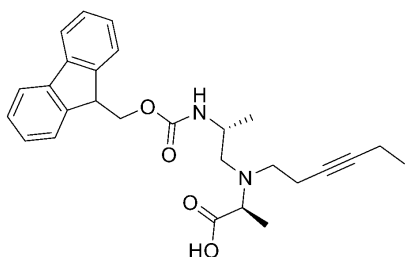
工程4。(S) - 2 - (((R) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキ

シ) カルボニル) アミノ) プロピル) (ブチル) アミノ) ヘキサン酸

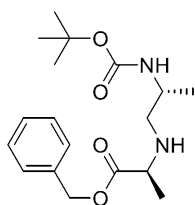
【0198】

4 N H C l / ジオキサン (150 mL、600 mmol) の溶液を、D C M (150 mL) 中の (2 S) - 2 - [[(2 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - ブチル - アミノ] ヘキサン酸 (15.5 g、44.9 mmol) の溶液に 0 °C で添加した。その反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を T H F (150 mL) 中に溶解し、L i O H (3.02 g、125.71 mmol) の水 (50 mL) 中の溶液を 0 °C で添加した。20 mL の T H F に溶解されたフルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド (13.0 g、50.3 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、1 N H C l で pH 約 5 に酸性化した。T H F の大半を真空下で蒸発させた。残存した溶液を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。D C M およびメタノール (5 / 1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (16.5 g、収率 84.4 %) が黄色の固体として得られた。L C M S (E S I) : [M + H]⁺ = 467.3 ; ¹H N M R (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.08 (s, 1H)、7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.43 - 7.40 (m, 2H)、7.33 - 7.28 (m, 2H)、7.16 (br, 1H)、4.30 - 4.17 (m, 3H)、3.76 - 3.71 (m, 2H)、2.88 - 2.65 (m, 4H)、1.68 - 1.64 (m, 2H)、1.58 - 1.50 (m, 2H)、1.28 - 1.21 (m, 6H)、1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H)、0.86 - 0.80 (m, 6H)。

中間体 T 14 (方法 E)。N - ((R) - 2 - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピル) - N - (ヘキサ (hex) - 3 - イン - 1 - イル) - L - アラニン



工程 1。ベンジル (2 S) - 2 - [[(2 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] アミノ] プロパノアート

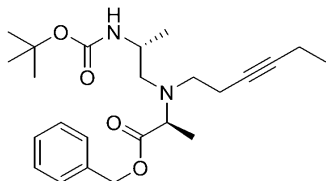


【0199】

ベンジル (2 S) - 2 - アミノプロパノアート (11.4 g、63.7 mmol) および tert-ブチル (4 R) - 4 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート (5.04 g、21.2 mmol) およびベンジル (2 S) - 2 - アミノプロパノアート (11.4 g、63.7 mmol) の混合物を C H₃ C N (150 mL) 中、60 °C で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、石油エーテルおよび酢酸エチルで溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (5.66 g、収率 79.2 %) が黄色の油として得られた。L C M S (E S

I) : $[M+H]^+ = 337.2$.

工程2。ベンジル(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-ヘキサ(heX)-3-イニル-アミノ]プロパノアート



10

【0200】

DCM (100 mL) 中の Tf_2O (34.5 g、122 mmol) の溶液に、DCM (60 mL) 中の、3-ヘキシノール (10.0 g、102.1 mmol) およびピリジン (12.1 g、154 mmol) の混合物を $0^\circ C$ で添加した。反応物をこの温度で30分間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、相を分離した。有機相 (ヘキサ-3-イニルトリフルオロメタンスルホナートを含む) を Na_2SO_4 で乾燥し、次の操作に直接使用した。

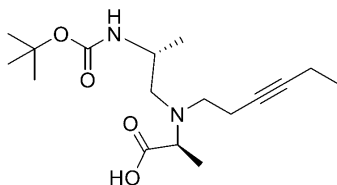
【0201】

DCM (40 mL) 中のベンジル(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミノ]プロパノアート (3.10 g、9.21 mmol) およびピリジン (1.46 g、18.4 mmol) の混合物に、 $0^\circ C$ で、先の操作からのヘキサ-3-イニルトリフルオロメタンスルホナートの溶液を加えた。反応物を $0^\circ C$ で4時間攪拌し、室温まで上昇させ、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、石油エーテルおよび酢酸エチル (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (1.21 g、収率31.7%) が黄色の固体として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 417.4$; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) : δ 7.38–7.30 (m, 5H)、6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、3.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)、3.48–3.42 (m, 1H)、2.65–2.62 (m, 2H)、2.49–2.38 (m, 2H)、2.18–2.06 (m, 4H)、1.36 (s, 9H)、1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.04–0.94 (m, 6H)。

20

30

工程3。(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-ヘキサ-3-イニル-アミノ]プロパン酸



40

【0202】

H_2O (20 mL) 中の $LiOH$ (476 mg、19.8 mmol) の溶液を、 $MeOH$ (60 mL) 中のベンジル(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-ヘキサ-3-イニル-アミノ]プロパノアート (2.02 g、4.85 mmol) に $0^\circ C$ で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、1M HCl を用いて $0^\circ C$ で pH 約5に酸性化した。 $MeOH$ の大半を真空下で蒸発させた。残存する溶液を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンおよびメタノール (5/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物 (681 mg、収率43%) が黄色の油として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 3$

50

27.4。

工程4。N-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)-N-(ヘキサ(hex)-3-イン-1-イル)-L-アラニン

【0203】

(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-ヘキサ-3-イニル-アミノ]プロパン酸(980mg、3.01mmol)を、室温で1時間、DCM(20mL)中のTFA(20mL)で処理した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。THF(30mL)を残渣に添加し、次いで、H₂O(10mL)中のLiOH(216mg、9.01mmol)の溶液を0℃で添加した。THF(10mL)中のフルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド(930mg、3.60mmol)の溶液を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1M HClでpH約5に酸性化した。酢酸エチル(50mL)を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。DCMおよびメタノール(5/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物(1.12g、収率83.4%)が白色の固体として得られた。LCMS(ESI): [M+H]⁺=449.2; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.89(d, J=7.5Hz, 2H)、7.68(d, J=7.5Hz, 2H)、7.44-7.39(m, 2H)、7.35-7.30(m, 2H)、7.14(br, 1H)、4.29-4.21(m, 3H)、3.62-3.45(m, 2H)、2.80-2.63(m, 3H)、2.32-2.21(m, 3H)、2.13-2.06(m, 2H)、1.20(J=6.9Hz, 3H)、1.06-0.98(m, 6H)。

10

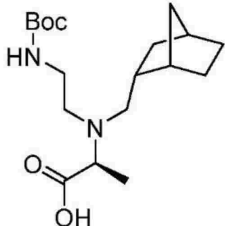
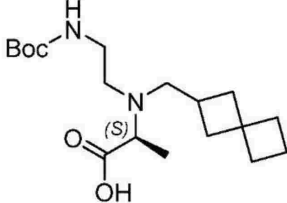
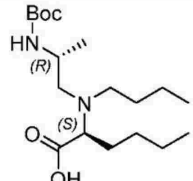
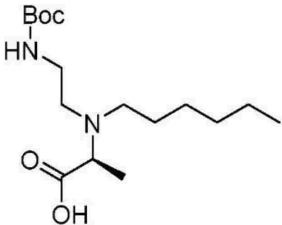
20

30

40

50

表 3. 表 3 に記載されている中間体は、上記の合成方法 A ～ D によって記載されるものと同様の手順に従って調製した。

中間体番号	構造	化学名	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	合成方法
T3		<i>N</i> - (((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ ン-2-イル) メチル) - <i>N</i> - (2 - ((<i>tert</i> -ブトキシ カルボニル) アミノ) エチル) - <i>L</i> -アラニン	341.3	方法 A
T4		<i>N</i> - (2 - ((<i>tert</i> -ブト キシカルボニル) アミノ) エチ ル) - <i>N</i> - (スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イルメチル) - <i>L</i> -アラニン	341.3	方法 A
T5		(<i>S</i>) - 2 - (((<i>R</i>) - 2 - ((<i>tert</i> -ブトキシカルボ ニル) アミノ) プロピル) (ブ チル) アミノ) ヘキサン酸	345.3	方法 A
T6		<i>N</i> - (2 - ((<i>tert</i> -ブト キシカルボニル) アミノ) エチ ル) - <i>N</i> - ヘキシル - <i>L</i> -アラ ニン	317.2	方法 A

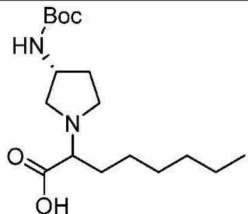
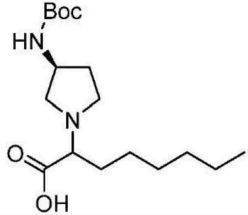
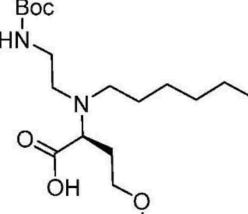
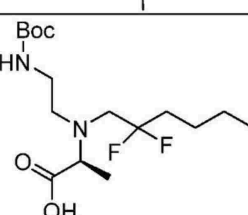
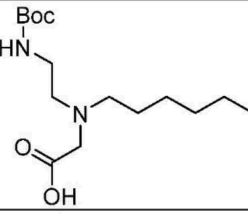
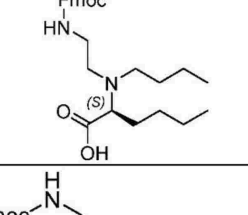
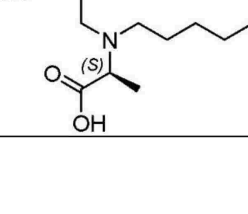
10

20

30

40

50

T7		2-((<i>R</i>)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)オクタン酸	329.3	方法B
T8		2-((<i>S</i>)-3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)オクタン酸	329.3	方法B
T9		<i>N</i> -(2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)- <i>N</i> -ヘキシル- <i>O</i> -メチル-L-ホモセリン	361.3	方法A
T10		<i>N</i> -(2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)- <i>N</i> -(2,2-ジフルオロヘキシル)-L-アラニン	353.2	方法A
T11		<i>N</i> -(2-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)- <i>N</i> -ヘキシルグリシン	303.2	方法A
T15		(<i>S</i>)-2-((2-(((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)エチル)(プチル)アミノ)ヘキサン酸	453.3	方法AおよびC
T16		<i>N</i> -(2-(((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)エチル)- <i>N</i> -ヘキシル-L-アラニン	439.3	方法AおよびC

10

20

30

40

50

T17		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピル)- <i>N</i> -(シクロペンチルメチル)- <i>L</i> -アラニン	451.3	方法D
T18		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピル)- <i>N</i> -ヘキシル- <i>O</i> -メチル- <i>L</i> -ホモセリン	497.3	方法AおよびC
T19		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピル)- <i>N</i> -ブチル- <i>O</i> -メチル- <i>L</i> -ホモセリン	469.2	方法AおよびC
T20		<i>N</i> -(2-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) エチル)- <i>N</i> -ヘキシル- <i>O</i> -メチル- <i>L</i> -ホモセリン	483.3	方法AおよびC
T21		<i>N</i> -((<i>S</i>)-1-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロパン-2-イル)- <i>N</i> -(シクロペンチルメチル)- <i>L</i> -アラニン	451.3	方法D
T22		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) ペンチル)- <i>N</i> -(シクロペンチルメチル)- <i>L</i> -アラニン	479.2	方法AおよびC
T23		(<i>S</i>)-2-((((<i>S</i>)-1-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロパン-2-イル) (ブチル) アミノ) ヘキサノ酸	467.3	方法D
T24		<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-((((9 <i>H</i> -フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロパン-2-イル)- <i>N</i> -(シクロペンチルメチル)- <i>L</i> -アラニン	451.3	方法D

【実施例1】 (3*S*, 6*S*, 9*S*, 12*S*, 15*S*)-6-(アミノメチル)-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

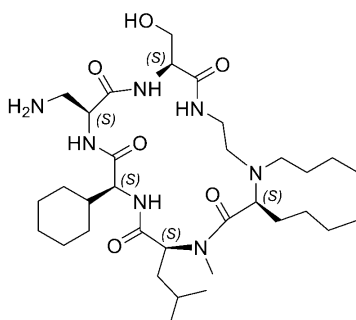
10

20

30

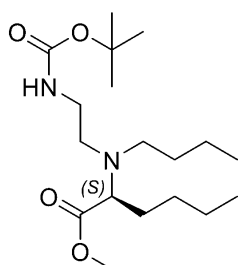
40

50



10

工程 1。メチル (S) - 2 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (ブチル) アミノ) ヘキサノアート



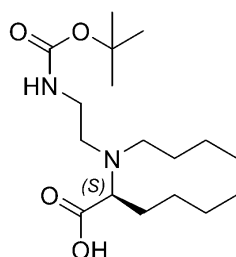
20

【 0 2 0 4 】

メチル (2 S) - 2 - アミノヘキサノアート塩酸塩 (1 . 5 5 g 、 7 . 6 8 m m o l) およびメタノール (2 0 m L) の混合物に、酢酸ナトリウム (1 . 2 7 9 g 、 1 5 . 5 9 m m o l) 、続いてブチルアルデヒド (0 . 7 0 m L 、 7 . 8 m m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 0 7 g 、 1 6 . 2 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、N - B o c - 2 - アミノアセトアルデヒド (1 . 6 2 8 g 、 9 . 7 2 m m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 0 3 g 、 1 5 . 6 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 2 . 5 時間、次いで 5 0 ° C で 1 8 時間継続した。反応混合物に、N - B o c - 2 - アミノアセトアルデヒド (1 . 0 9 8 g 、 6 . 5 5 6 m m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 1 3 g 、 1 7 . 1 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し続けた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、D C M (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。D C M 部分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (8 0 g シリカ、溶媒勾配 : ヘプタン中 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) によって精製すると、1 . 4 9 1 g (5 6 %) の表題化合物が無色透明な油として得られた。L C M S (E S I) : [M + H] ⁺ = 3 4 5 . 2 。

30

工程 2。(S) - 2 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (ブチル) アミノ) ヘキサノ酸



40

【 0 2 0 5 】

メチル (S) - 2 - ((2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (

50

ブチル) アミノ) ヘキサノアート (1.488 g、4.319 mmol) の THF (12 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (水中 1.0 M、9 mL、9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、50℃で 4 時間攪拌した。さらなる水酸化リチウム (水中 1.0 M、4 mL、4 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (40 g シリカ、溶媒勾配: ジクロロメタン中 5~10% メタノール + 0.5% ギ酸) によって粗生成物を精製すると、1.3437 g (94%) の表題化合物が得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 331.15$ 。

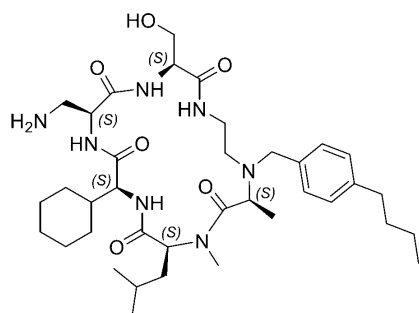
工程 3。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 15, 16 - ジブチル - 9 - シクロヘキシル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 12 - イソブチル - 13 - メチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン

10

(S) - 2 - ((2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (ブチル) アミノ) ヘキサノ酸を用い、中間体 15 (適切な Fmoc 保護アミノ酸を置換する) および実施例 9、工程 2~5 について記載される手順と同様の手順に従って、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として調製した。LCMS (ESI): R_T (分) = 3.503、 $[M+H]^+ = 652.5$ 、方法 = A。

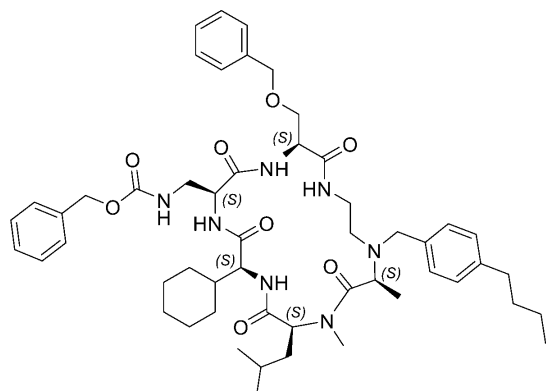
【実施例 2】 (3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 16 - (4 - ブチルベンジル) - 9 - シクロヘキシル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 12 - イソブチル - 13, 15 - ジメチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

20



30

工程 1。ベンジル ((2S, 5S, 11S, 14S, 17S) - 5 - ((ベンジロキシ)メチル) - 10 - (4 - ブチルベンジル) - 17 - シクロヘキシル - 14 - イソブチル - 11, 13 - ジメチル - 3, 6, 12, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 - イル) メチル) カルバマート



40

【0206】

実施例 4 について記載した手順と同様の手順に従って表題化合物を調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 924.45$ 。

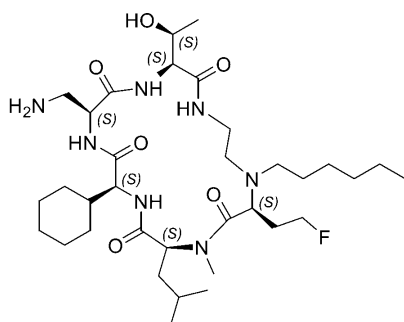
50

工程 2。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 16 - (4-ブチルベンジル) - 9 - シクロヘキシル - 3 - (ヒドロキシメチル) - 12 - イソブチル - 13, 15 - ジメチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン

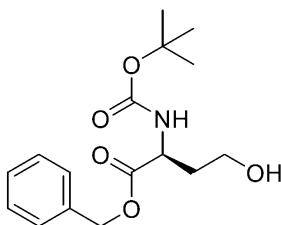
【0207】

0℃のDCM (2.0 mL、31 mmol) 中のベンジル ((2S, 5S, 11S, 14S, 17S) - 5 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 10 - (4-ブチルベンジル) - 17 - シクロヘキシル - 14 - イソブチル - 11, 13 - ジメチル - 3, 6, 12, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 - イル)メチル)カルバマート (198 mg、0.214 mmol) の溶液に、三臭化ホウ素 (DCM 中 1 mol/L) (0.52 mL、0.52 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、その後、さらなる三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 mol/L) (0.30 mL、0.30 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、水層をさらなる DCM で抽出した。合わせた DCM 層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。粗生成物を逆相 HPLC によって精製し、凍結乾燥すると、36.4 mg (24%) の表題化合物がそのトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS (ESI): R_T (分) = 4.586、[M+H]⁺ = 700.5、方法 = A。

【実施例 3】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 9 - シクロヘキシル - 15 - (2-フルオロエチル) - 16 - ヘキシル - 3 - ((S) - 1-ヒドロキシエチル) - 12 - イソブチル - 13 - メチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)



工程 1. ベンジル (tert-ブトキシカルボニル) - L - ホモセリナート

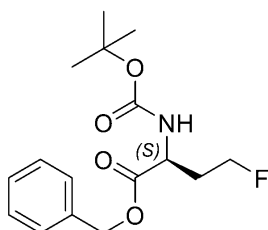


【0208】

0℃で、1, 2 - ジメトキシエタン (3 mL) 中に溶解された (3S) - 4 - ベンジルオキシ - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - ブタン酸 (1.016 g、3.143 mmol) の溶液に、4 - メチルモルホリン (0.35 mL、3.2 mmol) を加え、その後、クロロギ酸イソブチル (0.44 mL、3.4 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで、セライトを通してフィルタにかけ、1, 2 - ジメトキシエタン (3 mL) ですすいだ。フィルタにかけた液を 0℃

に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（158mg、4.135mmol）の水（1.5mL）中の溶液をゆっくり添加して処理した。5分後、水（15mL）を添加した。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。塩水および硫酸マグネシウム上で有機部分を乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（40gシリカ、溶媒勾配：DCM中0～100%酢酸エチル）によって精製すると、485.6mg（50%）の表題化合物が無色透明な油として得られた。LCMS（ESI）：[M+H-*t*ブチル]⁺=254.1、[M+H-Boc]⁺=210.1。

工程2。ベンジル（S）-2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-フルオロブタノアート



10

【0209】

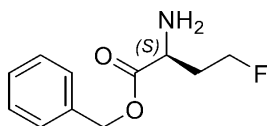
ベンジル（*tert*-ブトキシカルボニル）-L-ホモセリナート（550.2mg、1.778mmol）の1,4-ジオキサン（3.5mL）中の溶液に、ピリジン-2-スルホニルフルオリド（324.6mg、1.913mmol）を添加し、続いて1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン（0.52mL、3.6mmol）を添加した。得られた混合物を密封したバイアル内で空気下にて室温で19時間撹拌した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し、水（2×）と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（24gシリカ、溶媒勾配：ヘプタン中0～40%酢酸エチル）によって粗生成物を精製すると、356.6mg（64%）の表題化合物が無色透明な油として得られ、これは室温で一晩放置した後に結晶化する。LCMS（ESI）：[M+H-Boc]⁺=212.1；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 7.43-7.30（m, 6H）、5.23-5.05（m, 2H）、4.60-4.34（m, 2H）、4.12（td, J=8.9, 4.8Hz, 1H）、2.17-1.87（m, 2H）、1.37（s, 9H）。

20

30

工程3。ベンジル（S）-2-アミノ-4-フルオロブタノアート塩酸塩

HCl



40

【0210】

DCM（3mL）中のベンジル（2S）-2-（（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-4-フルオロブタノアート（355mg、1.14mmol）の溶液に、塩化水素（ジオキサン中4.0mol/L、3.0mL、12mmol）を添加した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発させると、表題化合物がHCl塩として得られ、これを精製することなく進めた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=LCMS m/z=212.05。

工程4。（3S, 6S, 9S, 12S, 15S）-6-（アミノメチル）-9-シクロヘキシル-15-（2-フルオロエチル）-16-ヘキシル-3-（（S）-1-ヒドロキシエチル）-12-イソブチル-13-メチル-1,4,7,10,13,16-ヘキ

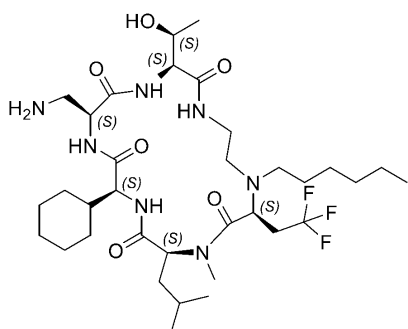
50

サアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

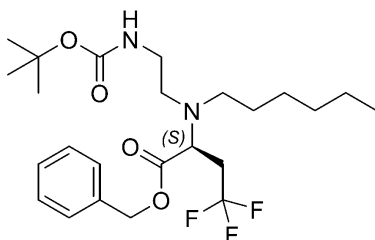
【0211】

ベンジル (S)-2-アミノ-4-フルオロブタノアート塩酸塩を使用して、実施例4について記載したものと同様の手順に従って、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を調製した。LCMS (ESI): R_T (分) = 7.733、 $[M+H]^+ = 684.5$ 、方法 = B; 1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 4.66–4.33 (m, 4H)、4.19–3.96 (m, 3H)、3.69–3.36 (m, 7H)、2.83 (s, 2H)、2.11–1.54 (m, 12H)、1.54–1.13 (m, 15H)、1.13–0.90 (m, 12H)。

【実施例4】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-15-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)



工程1。ベンジル (S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)-4, 4, 4-トリフルオロブタノアート



【0212】

ベンジル (2S)-2-アミノ-4, 4, 4-トリフルオロブタノアート塩酸塩 (275.4 mg、0.9708 mmol) および N-Boc-2-アミノアセトアルデヒド (175.0 mg、1.04 mmol) の酢酸エチル (10.0 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (421 mg、1.98 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物にヘキサナール (0.25 mL、2.1 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (439 mg、2.0713 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で2時間加熱し、その後、ヘキサナール (0.30 mL、2.5 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (380 mg、1.79 mmol) を添加した。さらに3.5時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (40 g シリカ、溶媒勾配: ヘプタン中0~75% 酢酸エチル) によって粗生成物を精製すると、350.8 mg (76%) の表題化合物が無色透明な油として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.25$ 。

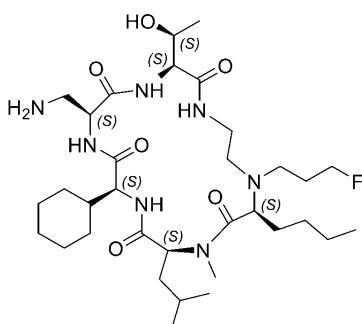
工程 2。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 9 - シクロヘキシル - 16 - ヘキシル - 3 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 12 - イソブチル - 13 - メチル - 15 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン
【0213】

ベンジル (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル (ヘキシル) アミノ - 4, 4, 4 - トリフルオロブタノートを使用し、実施例 9、工程 2 ~ 5 について記載したものと同様の手順に従って、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として調製した。LCMS (ESI): RT (分) = 3.00、[M+H]⁺ = 720.47、方法 = C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.40 (s, 1H)、8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.89 - 7.66 (m, 3H)、7.48 - 7.21 (m, 1H)、4.44 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H)、4.30 - 3.77 (m, 3H)、3.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、3.24 - 2.77 (m, 7H)、2.71 (s, 2H)、2.68 - 2.57 (m, 1H)、2.41 - 2.30 (m, 2H)、1.92 - 0.81 (m, 36H)。

10

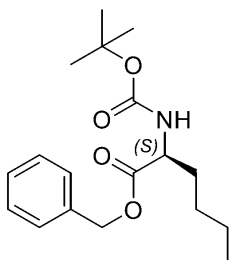
【実施例 5】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S) - 6 - (アミノメチル) - 15 - ブチル - 9 - シクロヘキシル - 16 - (3 - フルオロプロピル) - 3 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 12 - イソブチル - 13 - メチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

20



30

工程 1。ベンジル (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノアート



40

【0214】

DMF (50 mL) 中の (2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ヘキサノ酸 (5.1549 g, 22.288 mmol) の溶液に、炭酸水素ナトリウム (2.34 g, 27.8 mmol) および臭化ベンジル (3.0 mL, 25 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム (1.607 g, 19.06 mmol) および臭化ベンジル (1.5 mL, 12.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに 4 時間攪拌し、次いで、

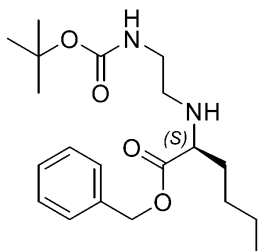
酢酸エチルで希釈し、水 (2 ×) および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、

50

フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（220 g シリカ、溶媒勾配：ヘプタン中0～100%酢酸エチル）によって粗生成物を精製すると、5.2931 g（74%）の表題化合物が無色透明な油として得られた。LCMS（ESI）：[M+H-*t*ブチル]⁺=266.15；¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）δ 7.53–7.28（m，5H）、7.26（d，J=7.7 Hz，1H）、5.15（d，J=12.7 Hz，1H）、5.07（d，J=12.7 Hz，1H）、4.00–3.91（m，1H）、1.78–1.48（m，2H）、1.37（s，9H）、1.28–1.20（m，4H）、0.89–0.77（m，3H）。

工程2。ベンジル（S）-2-（（2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）ヘキサノアート

10



【0215】

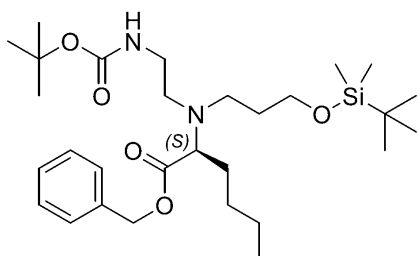
20

ベンジル（S）-2-（（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）ヘキサノアート（5.2931 g、16.47 mmol）をDCM（50 mL）中に溶解し、塩化水素（ジオキサン中4 M溶液、21 mL、84 mmol）で処理した。得られた混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、真空中で蒸発させた。得られた残渣を、酢酸エチル（50.0 mL）中のN-Boc-2-アミノアセトアルデヒド（2.762 g、16.5 mmol）と40℃で合わせ、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（32 mmol、32 mmol）を2.5時間にわたって3回に分けて添加した。反応混合物を40℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（220 g シリカ、溶媒勾配：DCM中0～5%メタノール）によって精製すると、2.2081 g（37%）の表題化合物が黄色の油として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=365.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）δ 7.40–7.29（m，5H）、6.75–6.63（m，1H）、5.12（d，J=2.0 Hz，2H）、3.20（t，J=6.6 Hz，1H）、2.95（h，J=6.6 Hz，2H）、2.55（dd，J=11.6，6.4 Hz，1H）、2.40（dt，J=11.5，6.3 Hz，1H）、1.59–1.44（m，2H）、1.37（s，9H）、1.28–1.17（m，4H）、0.85–0.77（m，3H）。

30

工程3。ベンジル（S）-2-（（2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）アミノ）ヘキサノアート

40



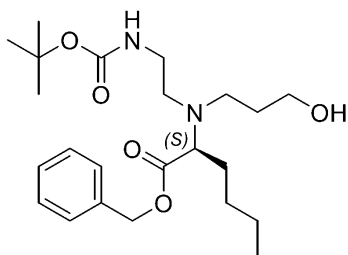
50

【0216】

酢酸エチル（8.0 mL）中の、ベンジル（S）-2-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）ヘキサノアート（0.6066 g、1.664 mmol）および3-〔（tert-ブチルジメチルシリル）〕-1-プロパナール（0.6 mL、3 mmol）の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（855 mg、4.034 mmol）を加えた。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（40 g シリカ、溶媒勾配：ヘプタン中0～50%酢酸エチル）によって粗生成物を精製すると、618.0 mg（69%）の表題化合物が無色透明な油として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=537.35。

10

工程4。ベンジル（S）-2-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサノアート



20

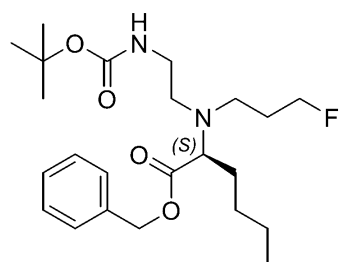
【0217】

THF（5 mL）中のベンジル（S）-2-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）アミノ）ヘキサノアート（618.0 mg、1.151 mmol）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（THF中1 mol/L、1.4 mL、1.4 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応材料を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2×50 mL）で洗浄した。有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（24 g シリカ、溶媒勾配：ジクロロメタン中0～5%メタノール、210 nmでモニター）によって粗生成物を精製すると、321.0 mg（66%）の表題化合物が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=423.25；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.41–7.29（m, 4H）、6.57（t, J=5.7 Hz, 1H）、5.11（s, 2H）、4.30（t, J=5.0 Hz, 1H）、3.46–3.33（m, 2H）、2.97–2.79（m, 2H）、2.76–2.57（m, 2H）、2.47–2.32（m, 2H）、1.68–1.42（m, 4H）、1.36（s, 9H）、1.32–1.19（m, 3H）、0.85（t, J=7.0 Hz, 3H）。

30

工程5。ベンジル（S）-2-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（3-フルオロプロピル）アミノ）ヘキサノアート

40



50

【0218】

1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中のベンジル (S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキサノアート (321.0 mg、0.7596 mmol) の溶液に、ピリジン-2-スルホニルフルオリド (150.8 mg、0.8890 mmol)、続いて1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン (0.24 mL、1.7 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で63時間、(空気下の)密封されたバイアル中で撹拌した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し、水(2×)と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ(12 g シリカ、溶媒勾配: ヘプタン中0~80% 酢酸エチル)によって粗生成物を精製すると、233.1 mg (72%) の表題化合物が無色透明な油として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 425.2$ 。

10

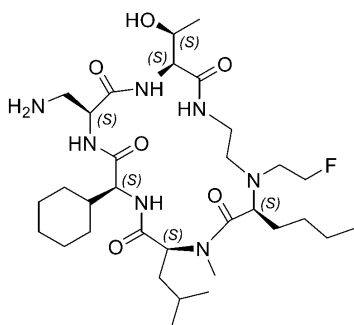
工程6。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S)-6-(アミノメチル)-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-(3-フルオロプロピル)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

【0219】

ベンジル (S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(3-フルオロプロピル)アミノ)ヘキサノアートを用いて、実施例4について記載されたものと同様の手順に従って、表題化合物を調製した。LCMS (ESI): R_T (分) = 8.210、 $[M+H]^+ = 670.5$ 、方法=B。

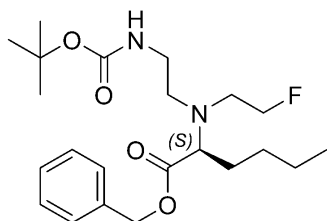
20

【実施例6】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S)-6-(アミノメチル)-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-(2-フルオロエチル)-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)



30

工程1。ベンジル (S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(2-フルオロエチル)アミノ)ヘキサノアート



40

【0220】

DMF (4.0 mL) 中のベンジル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノアート(実施例5、工程1) (702 mg、1.93 mmol) の溶液

50

に、トリエチルアミン（3.0 mL、21 mmol）および1-フルオロ-2-ヨードエタン（2.0 mL、25 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で17時間、密封されたバイアル中で撹拌した。反応混合物に1-ブロモ-2-フルオロエタン（1.0 mL、13 mmol）を添加し、混合物を60℃で24時間加熱した。反応混合物に、トリメチルアミン（2.0 mL、14 mmol）および1-ブロモ-2-フルオロエタン（1.0 mL、13 mmol）を添加し、混合物を60℃で24時間加熱した。酢酸エチルで反応混合物を希釈し、水（2×）と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（40 g シリカ、溶媒勾配：DCM中0～100%酢酸エチル）によって粗生成物を精製すると、391.7 mg（50%）の表題化合物がオレンジ色の油として得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 411.25$

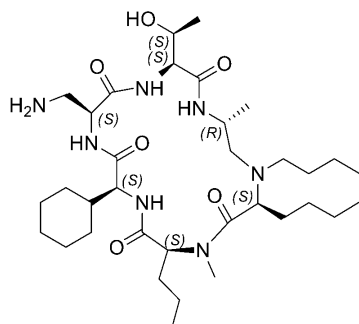
10

工程2。（3S, 6S, 9S, 12S, 15S）-6-（アミノメチル）-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-（2-フルオロエチル）-3-（（S）-1-ヒドロキシエチル）-12-イソブチル-13-メチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

ベンジル（S）-2-（（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（2-フルオロエチル）アミノ）ヘキサノアートをを用いて、実施例4について記載されたものと同様の手順に従って、表題化合物を調製した。LCMS（ESI）： R_T （分）= 6.69、 $[M+H]^+ = 656.56$ 、方法=D。

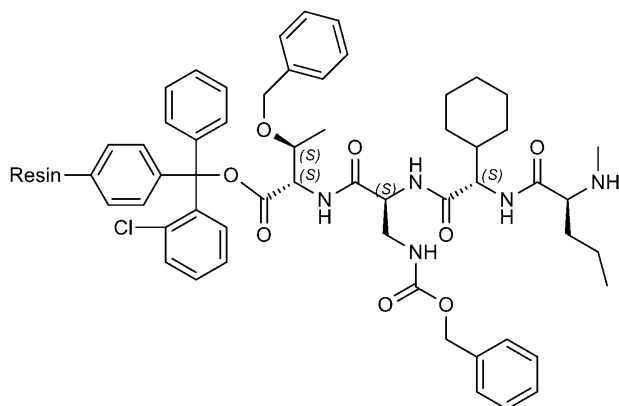
20

【実施例7】（3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R）-6-（アミノメチル）-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-（（S）-1-ヒドロキシエチル）-13, 18-ジメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）



30

工程1。N-Me-ノルバリン-シクロヘキシルグリシン-Dap（Cbz）-アロトレオニン（Bzl）-（2-クロロトリチル樹脂）



40

【0221】

市販の2-クロロトリチル樹脂（樹脂負荷量0.95 mmol/g、5.0 g）を40

50

mLのDMF／DCM（１：１）で４０分間膨潤させた。樹脂の水気を切り、DMF（１５mL）中の、Fmoc-アロトレオニン（Bzl）-OH（２．４６g、５．７mmol）およびDIPEA（２．５g、１９．４mmol）の溶液で処理した。窒素の通気によって樹脂を１．５時間攪拌し、次いで、水気を切り、DCM／MeOH／DIPEA（１０：１０：１、１５mL）、DCM（３×１５mL）およびDMF（３×１５mL）で順次すすいだ。

【０２２２】

DMF中の２５mLの２０％ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって１時間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（３×１０mL）およびDCM（３×１０mL）ですすいだ。DMF（５０mL）中の、（S）-２-（Fmoc-アミノ）-３-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（４．３７g、９．４９mmol）、HATU（３．６１g、９．５０mmol）、HOBt（１．２９g、９．５３mmol）およびDIPEA（３．３１mL、１９．０３mmol）の溶液（室温で１５分間予め混合された）で樹脂を処理した。樹脂を回転器上で一晩振盪し、水気を切り、DMF（２×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすいだ。

10

【０２２３】

DMF中の１０mLの２０％ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって６０分間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（３×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすいだ。Fmoc-S-シクロヘキシルグリシン-OH（３．６１g、９．５０mmol）の溶液（室温で１５分間予め混合された）、HATU／HOBt（１／１）（DMF中０．４M、２４mL、９．６mmol）およびDIPEA（２．４５g、１９mmol）のストック溶液で樹脂を処理した。窒素の通気によって樹脂を２時間攪拌し、次いで、水気を切り、DMF（３×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすいだ。

20

【０２２４】

DMF中の２５mLの２０％ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気によって６０分間攪拌した。樹脂の水気を切り、DMF（３×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすいだ。（S）-Fmoc-N-Me-ノルバリン-OH（３．３７g、９．５２、HATU／HOBt（１／１）（DMF中０．４M、２４mL、９．６mmol）およびDIPEA（２．５３g、１９．６mmol）の予め混合された溶液で樹脂を処理した。樹脂を３時間攪拌し、水気を切り、DMF（３×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすいだ。

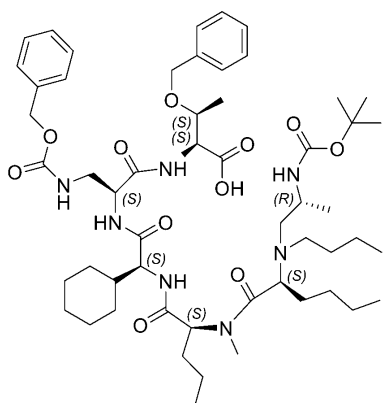
30

【０２２５】

DMF中２５mLの２０％ピペリジンで樹脂を処理し、バイアルを室温で３時間回転器上に置き、次いで、フィルタにかけ、DMA（３×１５mL）およびDCM（３×１５mL）ですすぎ、真空下で乾燥させて、樹脂結合ペプチド（７．５８g、樹脂負荷量推定値０．５mmol／g）を得た。

工程２。（６R，９S，１２S，１５S，１８S，２１S）-１８-（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）-２１-（（S）-１-（ベンジルオキシ）エチル）-８，９-ジブチル-１５-シクロヘキシル-２，２，６，１１-テトラメチル-４，１０，１３，１６，１９-ペンタオキソ-１２-プロピル-３-オキサ-５，８，１１，１４，１７，２０-ヘキサアザドコサン-２２-酸

40



10

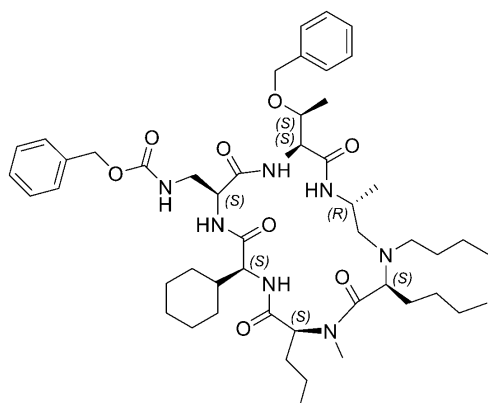
【0226】

前の工程からの樹脂結合ペプチド（1.00 g、樹脂負荷量約0.5 mmol/g）を、DMF（10 mL）中の、（2S）-2-[[（2R）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロピル]-ブチル-アミノ]ヘキサン酸（447 mg、1.29 mmol、中間体T5）、PyAOP（782 mg、1.51 mmol）およびDIPEA（387 mg、3 mmol）の予め混合された溶液で処理した。樹脂を回転器上で24時間振盪した。樹脂の水気を切り、DMF（3×10 mL）およびDCM（3×10 mL）ですすいだ。（樹脂を1.5倍覆うのに十分な）HFIP/DCM=1/4溶液で樹脂を処理し、室温で1時間振盪し、次いでフィルタにかけた。液相を集めた。HFIP/DCM=1/4でこの過程を繰り返し、液相を集めた。樹脂をDCMで洗浄した（3×10 mL）。フィルタにかけた液を合わせ、真空下で濃縮した。C18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物（364 mg、0.361 mmol）が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=1008.6。

20

工程3。（2S, 5S, 8S, 11S, 14S）-15-（（R）-2-アミノプロピル）-5-（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）-2-（（S）-1-（ベンジルオキシ）エチル）-14-ブチル-8-シクロヘキシル-12-メチル-4, 7, 10, 13-テトラオキソ-11-プロピル-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザノナデカン-1-酸

30



40

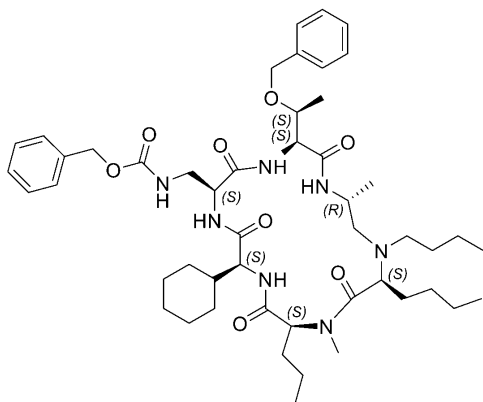
【0227】

（6R, 9S, 12S, 15S, 18S, 21S）-18-（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）-21-（（S）-1-（ベンジルオキシ）エチル）-8, 9-ジブチル-15-シクロヘキシル-2, 2, 6, 11-テトラメチル-4, 10, 13, 16, 19-ペンタオキソ-12-プロピル-3-オキサ-5, 8, 11, 14, 17, 20-ヘキサアザドコサン-22-酸（204 mg、0.202 mmol）を0℃でTFA（20 mL）中に溶解した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、ト

50

ルエン（40 mL）で希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮した。さらに40 mLのトルエンを添加し、得られた混合物を真空下で濃縮して、表題化合物をTFA塩（180 mg）として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=908.5$ 。

工程4。ベンジル（（（2S, 5S, 8R, 11S, 14S, 17S）-5-（（S）-1-（ベンジルオキシ）エチル）-10, 11-ジブチル-17-シクロヘキシル-8, 13-ジメチル-3, 6, 12, 15, 18-ペンタオキソ-14-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル）メチル）カルバマート



【0228】

（2S, 5S, 8S, 11S, 14S）-15-（（R）-2-アミノプロピル）-5-（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）-2-（（S）-1-（ベンジルオキシ）エチル）-14-ブチル-8-シクロヘキシル-12-メチル-4, 7, 10, 13-テトラオキソ-11-プロピル-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザノデカン-1-酸（184 mg、0.202 mmol）をTHF（160 mL）中に溶解し、DIPEA（78 mg、0.60 mmol）を加えた。得られた溶液を0℃に冷却した。DMF（2.0 mL）中の、HATU（76.9 mg、0.200 mmol）およびHOBt（27.0 mg、0.200 mmol）の溶液をTHF（20 mL）で希釈し、次いで、得られたTHF／DMF溶液を冷ペプチド溶液に滴加した。反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮してTHFをストリッピングで除去した。3 mLのDMFで残渣を希釈し、激しく攪拌しながら水（60 mL）に滴加した。さらに15分間、混合物を攪拌した。フィルタにかけることによって固体を集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて未精製の環状ペプチド（170 mg）を得、さらに精製することなく直接使用した。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=890.5$ 。

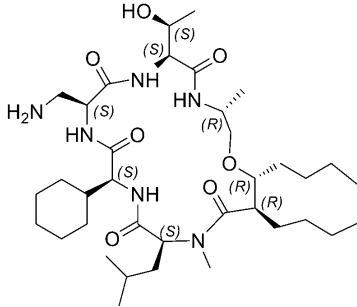
工程4。（3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R）-6-（アミノメチル）-15, 16-ジブチル-9-シクロヘキシル-3-〔（1S）-1-ヒドロキシエチル〕-13, 18-ジメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペントン

【0229】

酢酸エチル（20 mL）中の、工程3からの未精製の環状ペプチド（132 mg）および10% Pd／C（232 mg）の混合物を、水素ガス（1 atm）下、25℃で24時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を真空下で濃縮した。分取LCMSによって残渣を精製して、TFA塩としての表題化合物（13.0 mg）を白色固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=666.5$ 、 $R_t=2.38$ 分、方法J。 1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.74-8.64（m, 2H）、8.05（br, 3H）、7.92-7.04（m, 2H）、6.09（br, 1H）、5.22-5.14（m, 1H）、4.81-4.73（m, 2H）、4.47-4.41（m, 1H）、4.33-4.28（m, 1H）、4.03-3.87（m, 3H）、3.78-3.73（m, 1H）、3.21（s, 2H）、3

． 1.9 – 3.10 (m, 3H)、2.99 – 2.92 (m, 1H)、2.05 – 1.95 (m, 2H)、1.88 – 1.76 (m, 3H)、1.72 – 1.62 (m, 6H)、1.44 – 1.06 (m, 16H)、0.97 – 0.84 (m, 15H)。

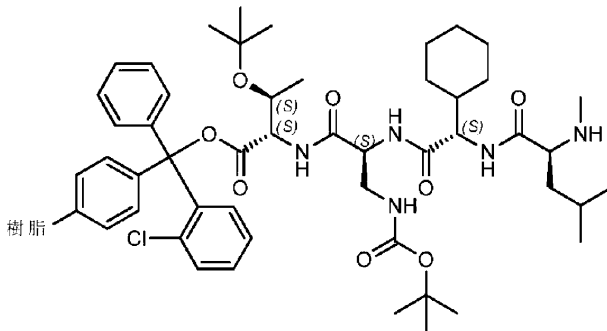
【実施例 8】 (1R, 4S, 7S, 10S, 13S, 16R, 19R) – 10 – (アミノメチル) – 7 – シクロヘキシル – 13 – [(1S) – 1 – ヒドロキシエチル] – 4 – イソブチル – 3, 16 – ジメチル – 18 – オキサ – 3, 6, 9, 12, 15 – ペンタザビシクロ [17.8.0] ヘプタコサン – 2, 5, 8, 11, 14 – ペントン (トリフルオロ酢酸塩)



10

工程 1。N – Me – ロイシン – シクロヘキシルグリシン – Dap (Boc) – アロトレオニン (t-Bu) – (2-クロロトリチル樹脂)

20



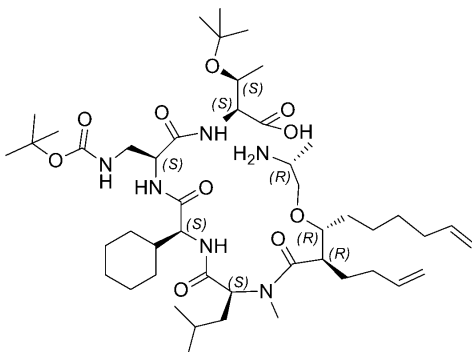
30

【0230】

実施例 7 について記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

工程 2。(2S, 5S, 8S, 11S, 14R, 15R, 18R) – 18 – アミノ – 14 – (ブト – 3 – エン – 1 – イル) – 2 – ((S) – 1 – (tert-ブトキシ)エチル) – 5 – ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル – 8 – シクロヘキシル – 15 – (ヘキサ – 5 – エン – 1 – イル) – 11 – イソブチル – 12 – メチル – 4, 7, 10, 13 – テトラオキソ – 16 – オキサ – 3, 6, 9, 12 – テトラアザノナデカン – 1 – 酸

40



50

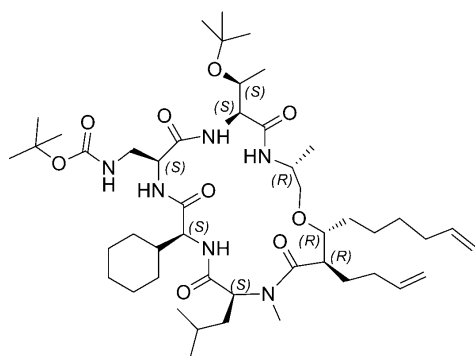
【0231】

工程1からの樹脂結合テトラペプチド（1.0g、約0.45mmol/g負荷）をTHF（5mL）およびDIPEA（308mg、2.39mmol）で処理し、30分間膨潤させた。別に、THF（2.0mL）中の（2R, 3R）-2-ブト-3-エニル-3-[(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]ノン-8-エン酸（364mg、0.720mmol、中間体14）の溶液を、THF（2.0mL）中のトリホスゲン（71.5mg、0.240mmol）の溶液に加えた。2, 4, 6-トリメチルピリジン（1.25g、10.4mmol）を滴加すると、混合物は熱を発生し、無色沈殿物が形成された。この懸濁液を約1分間穏やかに振盪し、その後、前処理した樹脂に添加した。混合物を室温の回転器上に3時間置き、水気を切り、次いで、DMF（10mL）およびDCM（2×10mL）ですすいだ。DMF中の10mLの20%ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気で1時間攪拌し、水気を切り、DMF（2×10mL）およびDCM（2×10mL）ですすいだ。次いで、HFIP/DCM=1/4溶液（20mL）で樹脂を処理し、室温で1時間回転器上で振盪し、次いでフィルタにかけた。液相を集めた。HFIP/DCM=1/4でこの過程を繰り返し、液相を集めた。DCM（3×10mL）で樹脂を洗浄した。フィルタにかけた液を合わせ、真空下で濃縮した。C18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物を黄色の固体として得た（300mg、62%）。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=893.6。

10

工程3。tert-ブチルN-[[（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-18-ブト-3-エニル-6-[(1S)-1-tert-ブトキシエチル]-12-シクロヘキシル-19-ヘキサ-5-エニル-15-イソブチル-3, 16-ジメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート

20



30

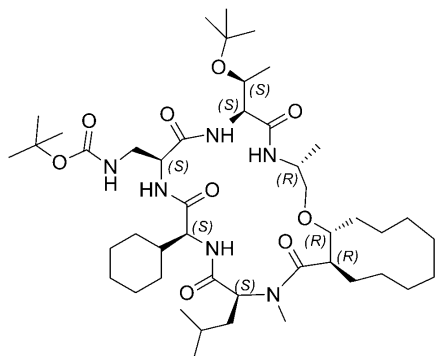
【0232】

0℃のTHF（200mL）中の工程2からのペプチド（300mg、0.340mmol）とDIPEA（175mg、1.35mmol）との混合物に、DMF（2.0mL）中の、HATU（129mg、0.340mmol）およびHOBt（129mg、0.34mmol）の溶液を滴加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮して、ストリッピングでTHFを除去した。DMF（3mL）で残渣を希釈し、激しく攪拌しながら60mLの水に滴加した。フィルタにかけることによって、得られた固体を集め、水（3×10mL）で洗浄し、乾燥させて粗生成物（271mg）を黄色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=875.5。

40

工程4。tert-ブチルN-[[（1R, 4S, 7S, 10S, 13S, 16R, 19R, 24Z）-13-[(1S)-1-tert-ブトキシエチル]-7-シクロヘキシル-4-イソブチル-3, 16-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオキソ-18-オキサ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタザビシクロ[17.8.0]ヘプタコス-24-エン-10-イル]メチル]カルバマート

50



10

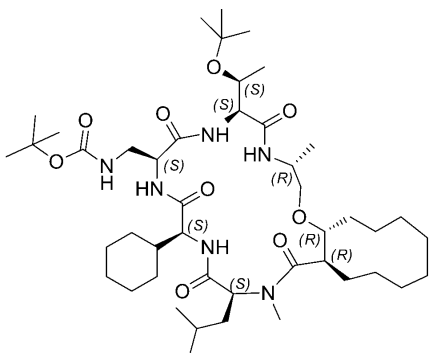
【0233】

工程3からの環状ペプチド（110mg、0.130mmol）のDCE（70mL）中の溶液に、ジクロロー〔（2-イソプロポキシフェニル）メチレン〕-（トリシクロヘキシル-λ⁵）-ホスファニル）ルテニウム（43mg、CAS 203714-71-0）のDCE（1.0mL）中の溶液を窒素下、0℃で滴加した。反応物を80℃で一晩攪拌し、次いで、さらなる触媒（43mg、CAS 203714-71-0）を添加した。反応物を80℃でさらに8時間攪拌し、触媒（43mg、CAS 203714-71-0）をさらに添加した。この過程をさらに2回繰り返した。添加した全触媒は5×43mgであり、総反応時間は3日間であった。反応混合物を減圧下で濃縮した。2.0mLのDCE中に残渣を溶解し、DCE溶液を40mLのn-ヘキサンに滴加した。混合物を室温で一晩攪拌した。フィルタにかけることによって固体を集め、n-ヘキサン（3×10mL）で洗浄し、乾燥させると、粗生成物（100mg）が褐色の固体として得られ、さらに精製することなく次の工程に進めた。

20

工程5。tert-ブチルN-〔〔（1R, 4S, 7S, 10S, 13S, 16R, 19R）-13-〔（1S）-1-tert-ブトキシエチル〕-7-シクロヘキシル-4-イソブチル-3, 16-ジメチル-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオキソ-18-オキサ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザビシクロ〔17.8.0〕ヘプタコサン-10-イル〕メチル〕カルバマート

30



40

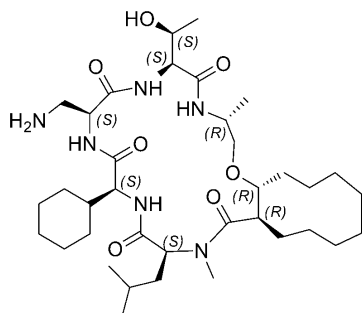
【0234】

酢酸エチル（50mL）中の、工程4からの未精製二環式オレフィンおよび10% Pd/C（433mg）の混合物を水素ガス雰囲気下にて25℃で15時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮した。C18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物（23.2mg）が黄色の油として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=849.5。

工程6。（1R, 4S, 7S, 10S, 13S, 16R, 19R）-10-（アミノメチル）-7-シクロヘキシル-13-〔（1S）-1-ヒドロキシエチル〕-4-イソブチル-3, 16-ジメチル-18-オキサ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザビシク

50

ロ [17.8.0] ヘプタコサン-2, 5, 8, 11, 14-ペントン



10

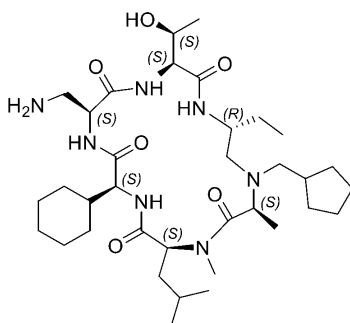
【0235】

工程5からの生成物(23.2mg)を0℃で1時間TFA(5.0mL)で処理し、次いで、減圧下で濃縮した。分取LCMS(カラム:XBridge Prep C18 OBD Column、5μm, 19×150mm;移動相A:水(0.05% TFA)、移動相B:ACN;流速:25mL/分;勾配:20分で20%Bから50%B;220nm;Rt:18.74分)によって残渣を精製して、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.3mg)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI):[M+H]⁺=693.5、R_t=2.5分、方法H。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ 8.72–8.67(m, 1H)、8.40–8.25(m, 1H)、7.94–7.88(m, 3H)、7.64–7.45(m, 1H)、7.24–6.95(m, 1H)、4.63–4.54(m, 2H)、4.18–4.07(m, 2H)、3.95–3.86(m, 2H)、3.67–3.60(m, 2H)、3.50–3.43(m, 1H)、3.21–3.03(m, 4H)、2.78(s, 2H)、2.14–2.07(m, 1H)、1.83–1.43(m, 24H)、1.24–1.09(m, 6H)、1.01–0.88(m, 12H)。

20

【実施例9】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-18-エチル-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)

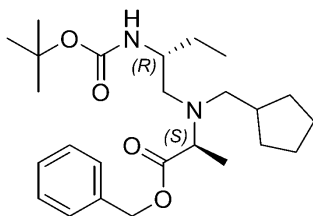
30



40

工程1。ベンジルN-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-N-(シクロペンチルメチル)-L-アラニナート

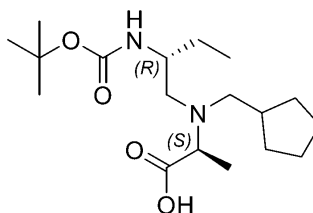
50



【0236】

DCM (16 mL、249.6 mmol) 中の tert-ブチル N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]カルバマート (1.037 g、5.480 mmol) の溶液にデス・マーチンペルヨージナン (1.2 当量) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に、ベンジル (2S)-2-アミノプロパノアート塩酸塩 (911 mg、4.22 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.816 g、8.568 mmol) および酢酸エチル (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この混合物にシクロペンタンカルバルデヒド (0.80 mL、7.6 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.65 g、7.79 mmol) を添加し、反応を室温で18時間継続した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (80 g シリカ、溶媒勾配：ヘプタン中0~70% 酢酸イソプロピル) によって粗生成物を精製して、1.025 g (56%) の表題化合物を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 433.3$

工程2。N-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-N-(シクロペンチルメチル)-L-アラニン



窒素下にあるエタノール (10 mL) 中のベンジル N-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-N-(シクロペンチルメチル)-L-アラニナート

【0237】

(1.1878 g、2.746 mmol) の溶液に、パラジウム (炭素上10重量%) (154 mg、0.1447 mmol) を添加した。反応容器を窒素、次いで水素でパージし、水素のバルーン下、室温で4時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、メタノールですすぎ、真空中で蒸発させると、表題化合物が得られ、これを精製することなく進めた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 343.25$ 。

工程3。N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((R)-2-アミノブチル)(シクロペンチルメチル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)-4-メチルペンタンアミド)-2-シクロヘキシルアセトアミド)-3-((ベンジロキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイル)-O-ベンジル-L-アロトレオニン

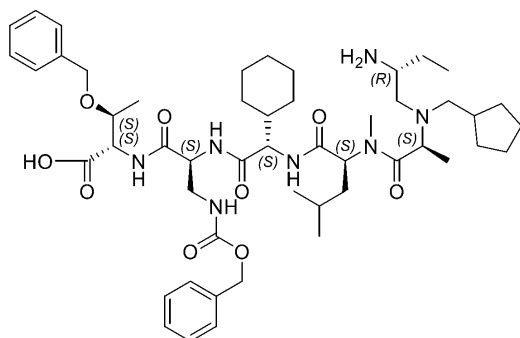
10

20

30

40

50



10

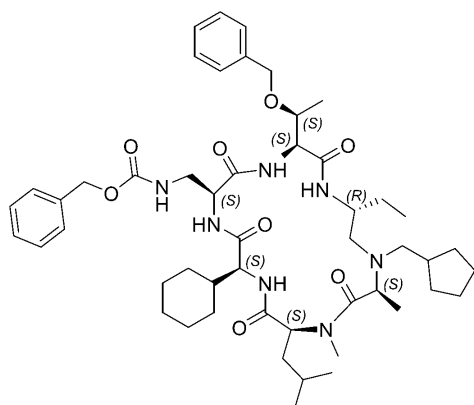
【0238】

フィルターチューブに、中間体15（0.770 g、推定0.47 mmol/g）および8 mLのDMAを添加した。樹脂を室温で90分間膨潤させ、次いで水気を切った。DMF（4 mL）中の、N-（（R）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）-N-（シクロペンチルメチル）-L-アラニン（231 mg、0.674 mmol）およびPyAOP（789 mg、1.453 mmol）の溶液を樹脂に加えた後、DIPEA（0.40 mL、2.3 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で16時間、回転器の上に置いた。樹脂の水気を切り、DMA（5×）およびDCM（5×）ですすいだ。6 mLの7：2：1 DCM：AcOH：トリフルオロエタノールを樹脂に添加した。室温で2時間、この混合物を回転器の上に置いた後、次いでフィルタにかけ、DCMですすいだ。フィルタにかけた液を真空中で蒸発させ、トルエン（3×2 mL）と共沸させた。得られた残渣をDCM（5 mL）中に溶解し、塩化水素（ジオキサン中4.0 mol/L、1.0 mL、4.0 mmol）で処理した。この混合物を室温で90分間撹拌し、次いで、真空中で蒸発させて未精製ペプチド（177.7 mg、粗収率51%）を得て、これを精製することなく次の工程に進めた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 920.7。

20

工程4。ベンジル（（（2S, 5S, 8R, 11S, 14S, 17S）-5-（（S）-1-（ベンジルオキシ）エチル）-17-シクロヘキシル-10-（シクロペンチルメチル）-8-エチル-14-イソブチル-11, 13-ジメチル-3, 6, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル）メチル）カルバマート

30



40

【0239】

室温に、THF（100 mL）中の、DIPEA（0.2 mL、1 mmol）およびHATU（167 mg、0.430 mmol）の撹拌溶液に、THF（50 mL）中のN-（（S）-2-（（S）-2-（（S）-2-（（S）-2-（（R）-2-アミノブチル）（シクロペンチルメチル）アミノ）-N-メチルプロパンアミド）-4-メチルペンタンアミド）-2-シクロヘキシルアセトアミド）-3-（（（ベンジルオキシ）カル

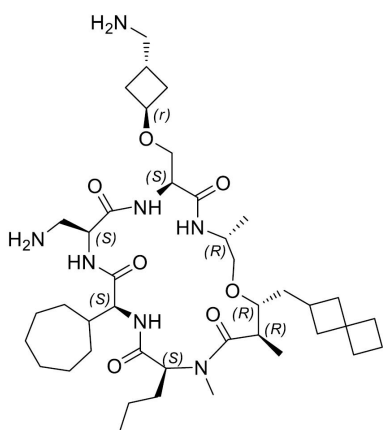
50

ボニル) アミノ) プロパノイル) -O-ベンジル-L-アロトレオニン (177.7 mg、0.1858 mmol) の溶液を1時間にわたって滴加した。さらに90分後、反応混合物を真空中で蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水(2×)および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ(12 gシリカ、溶媒勾配: DCM中0~10%メタノール)によって粗生成物を精製すると、76.6 mgの表題化合物が得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 902.7$ 。

工程5。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-18-エチル-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン [0240]

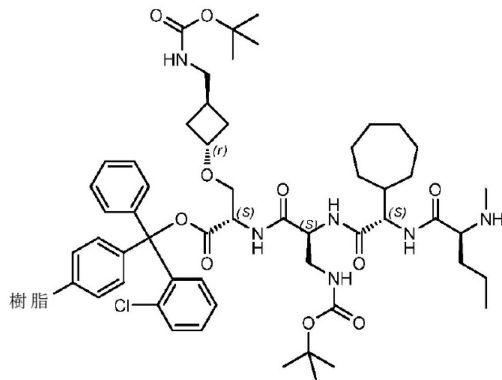
ベンジル(((2S, 5S, 8R, 11S, 14S, 17S)-5-((S)-1-(ベンジルオキシ)エチル)-17-シクロヘキシル-10-(シクロペンチルメチル)-8-エチル-14-イソブチル-11, 13-ジメチル-3, 6, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル)メチル)カルバマート(76.6 mg、0.085 mmol)および酢酸エチル(5 mL)をフラスコに投入し、フラスコを窒素でパージした。トリフルオロ酢酸(25 μ L、0.323 mmol)およびパラジウム(炭素上10重量%) (104 mg、0.0977 mmol)を添加した後、反応混合物を排出し、水素を再充填し、次いで、水素バルーン下、室温で18時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、100 mLのエタノール中5% AcOHですすぎ、フィルタにかけた液を真空中で蒸発させ、トルエン(3×1 mL)と共沸させた。逆相HPLCによって粗生成物を精製し、凍結乾燥すると、27.6 mg (48%)の表題化合物がそのトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS (ESI): R_T (分) = 7.920、 $[M+H]^+ = 762.5$ 、方法=B; 1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 4.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H)、4.64-4.17 (m, 4H)、4.15-3.94 (m, 2H)、3.79-3.44 (m, 4H)、3.38 (s, 1H)、3.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H)、3.13-2.92 (m, 1H)、2.08 (dd, $J = 42.7, 18.2$ Hz, 4H)、1.99-1.11 (m, 27H)、1.11-0.90 (m, 11H)。

【実施例10】(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-(((1r, 3S)-3-(アミノメチル)シクロブトキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)



工程1。N-Me-ノルバリン-シクロヘプチルグリシン-Dap (Boc)-トラン

ス-tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) シクロブチル) -セリン- (2-クロロトリチル樹脂)



10

【0241】

実施例7において記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

工程2。(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 9 - (アミノメチル) - 6 - [[3 - (アミノメチル) シクロブトキシ] メチル] - 12 - シクロヘプチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 15 - プロピル - 19 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペントン

20

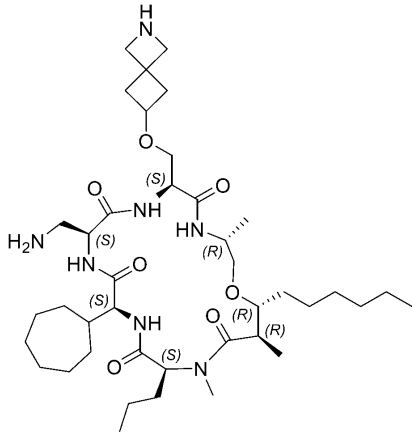
【0242】

工程1からの中間体および(2R, 3R) - 3 - ((R) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチル - 4 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) ブタン酸(中間体4)を用いて、実施例13、工程2~4に記載されるものと同様の方法に従ってTFA塩として表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 774. 6、R_t = 2. 21分、方法H。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8. 52 - 8. 12 (m, 2H)、8. 08 - 8. 02 (m, 3H)、7. 76 (br, 3H)、7. 46 - 7. 38 (m, 1H)、4. 68 - 4. 56 (m, 7H)、4. 36 - 4. 28 (m, 2H)、4. 11 - 4. 02 (m, 2H)、3. 96 - 3. 82 (m, 2H)、3. 76 - 3. 68 (m, 1H)、3. 48 - 3. 40 (m, 1H)、3. 38 - 3. 12 (m, 4H)、3. 07 (s, 1H)、2. 90 - 2. 87 (m, 3H)、2. 73 (s, 2H)、2. 39 - 2. 28 (m, 2H)、2. 07 - 1. 94 (m, 8H)、1. 83 - 1. 70 (m, 5H)、1. 67 - 1. 27 (m, 15H)、1. 02 - 0. 87 (m, 8H)。

30

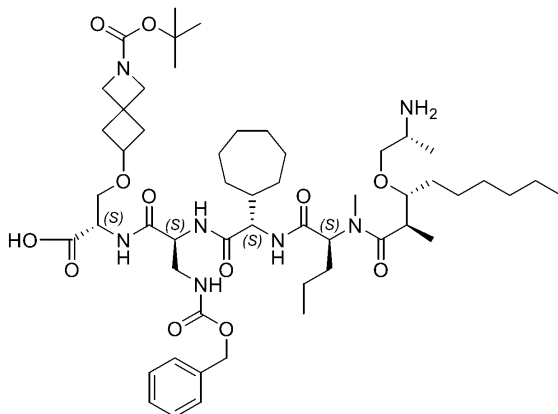
【実施例11】(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 6 - (((2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) メチル) - 9 - (アミノメチル) - 12 - シクロヘプチル - 19 - ヘキシル - 3, 16, 18 - トリメチル - 15 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

40



10

工程 1。N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2R,3R)-3-((R)-2-アミノプロポキシ)-N,2-ジメチルノナンアミド)ペンタンアミド)-2-シクロヘプチルアセトアミド)-3-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイル)-O-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-L-セリン



20

30

【0243】

市販の2-クロロトリチルクロリド樹脂(樹脂負荷量1.5mmol/g、1.255g)を10mLのDMAで4.5時間膨潤させた。樹脂の水気を切り、DMA(5mL)中の、N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-L-セリン(中間体8)(0.775g、1.48mmol)およびDIPEA(0.60mL、3.4mmol)の溶液で処理した。樹脂を室温で一晩、回転器の上に置いた。樹脂の水気を切り、DMA(2×8mL)ですすいだ後、6mLの2:1 DCM:メタノールで未反応の樹脂を15分間処理することによってキャッピングした。樹脂の水気を切り、DMA(3×8mL)ですすいだ。

40

【0244】

(室温で15分間予め混合された)Fmoc-アロトレオニン(Bzl)-OH(3.267g、7.571mmol)、HBTU(2.904g、7.657mmol)、DIPEA(1.9mL、11mmol)およびDMA(25mL)。窒素の通気によって樹脂を2.5時間攪拌し、次いで、水気を切り、DMAですすいだ。25mLのDMA、1mLのDIPEAおよび1mLの無水酢酸で樹脂を処理することによって、未反応の出発材料をキャッピングした。窒素の通気によって樹脂を5分間攪拌し、次いで、水気を切り、DMA(2×25mL)およびDCM(3×25mL)ですすいだ。8mLのDMF中20%ピペリジンで樹脂を2.5時間処理した。樹脂の水気を切り、DMA(3×8m

50

L)、DCM (3×8 mL) およびDMA (2×8 mL) で順次すすいだ。

【0245】

DMA (5 mL) 中の、Fmoc-Dap (Cbz)-OH (1.384 g、3.005 mmol)、HBTU (1.14 g、3.01 mmol) およびDIPEA (0.8 mL、5 mmol) の (室温で20分間予め混合された) 溶液で樹脂を処理した。樹脂を室温で回転器上に1.75時間置いた後、水気を切り、3×50 mLのDMAおよび3×50 mLのDCMで順次すすいだ。8 mLのDMF中20%ピペリジンで樹脂を90分間処理した。樹脂の水気を切り、DMA (4×8 mL)、DCM (4×8 mL) で順次すすいだ。

【0246】

DMA (5 mL) 中の、(2S)-2-シクロヘプチル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) 酢酸 (中間体11、824 mg、2.09 mmol)、HBTU (1.14 g、3.01 mmol) およびDIPEA (0.8 mL、5 mmol) の (室温で15分間予め混合された) 溶液で樹脂を処理した。樹脂を室温の回転器上に2時間置いた後、水気を切り、DMA (3×8 mL) ですすいだ。8 mLのDMF中20%ピペリジンで樹脂を1時間処理した。樹脂の水気を切り、DMA (3×8 mL)、DCM (3×8 mL) およびDMA (2×8 mL) で順次すすいだ。

【0247】

DMA (5 mL) 中の、Fmoc-N-Me-ノルバリン (1.06 g、3.00 mmol)、HBTU (1.12 g、2.95 mmol) およびDIPEA (0.8 mL、5 mmol) の (室温で15分間予め混合された) 溶液で樹脂を処理した。樹脂を室温の回転器上に2時間置いた後、水気を切り、DMA (3×8 mL) およびDCM (3×8 mL) ですすいだ。8 mLのDMF中20%ピペリジンで樹脂を2時間処理した。樹脂の水気を切り、DMA (4×8 mL)、DCM (4×8 mL) で順次すすいだ。

【0248】

DMA中で樹脂を膨潤させ、次いで水気を切り、DMF (5 mL、64.4 mmol) 中の、(2R,3R)-3-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルノナン酸 (中間体3) (644.0 mg、1.377 mmol)、PyAOP (980.4 mg、1.805 mmol) およびDIPEA (0.45 mL、2.6 mmol) の混合物で処理した。得られた混合物を室温で18時間、回転器の上に置いた。樹脂をフィルタにかけ、DMA (3×8 mL) およびDCM (3×8 mL) ですすいだ。

【0249】

8 mLのDMF中20%ピペリジンを樹脂に加えた。反応容器を室温で回転器上に2.5時間置き、次いで、水気を切り、DMA (4×8 mL) およびDCM (4×8 mL) で順次すすいだ。

【0250】

DCM (6 mL、93.61 mmol) およびHFIP (2 mL、19.07 mmol) を樹脂に添加した。反応容器を室温で2.5時間、回転器の上に置いた。樹脂をフィルタにかけ、DCMですすぎ、フィルタにかけた液を真空中で蒸発させて未精製ペプチドを得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 1014.8$ 。

工程2。tert-ブチル6-(((3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メトキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

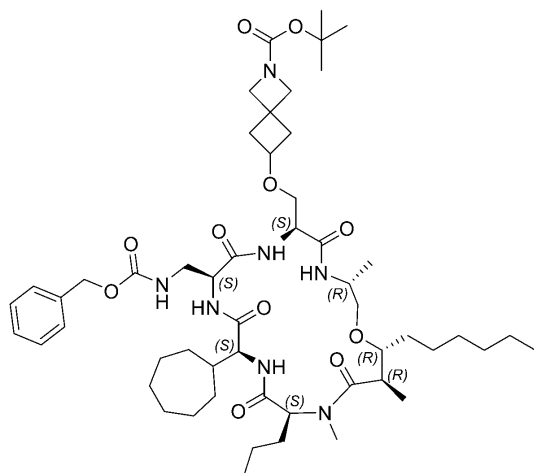
10

20

30

40

50



10

【0251】

室温に、THF (200 mL) 中の、DIPEA (0.20 mL、1.1 mmol) および HATU (314 mg、0.809 mmol) の攪拌溶液に、THF (100 mL) 中の N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((2R, 3R)-3-((R)-2-アミノプロポキシ)-N, 2-ジメチルノナンアミド)ペンタンアミド)-2-シクロヘプチルアセトアミド)-3-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロパノイル)-O-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-L-セリン (412.0 mg、0.4062 mmol) の溶液を 90 分間にわたって滴加した。さらに 1 時間後、反応混合物を真空中で蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水 (2×) および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (24 g シリカ、溶媒勾配: DCM 中 0~10% メタノール) によって粗生成物を精製すると、157.4 mg (39%) の表題化合物が得られた。LCMS (ESI): [2M+H]⁺ = 1992.15。

20

工程 3。(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)メチル)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

30

【0252】

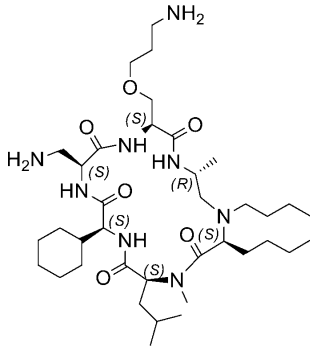
tert-ブチル 6-(((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メトキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (157.4 mg、0.1580 mmol) および酢酸エチル (5 mL) をフラスコに投入し、フラスコを窒素でパージした。トリフルオロ酢酸 (25 μL、0.323 mmol) およびパラジウム (炭素上 10 重量%) (187 mg、0.176 mmol) を添加した後、反応混合物を排出し、水素を再充填し、次いで、水素バルーン下、室温で 16 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、100 mL のエタノール中 5% 酢酸ですすぎ、フィルタにかけた液を真空中で蒸発させ、トルエン (3×1 mL) と共沸させた。得られた残渣に、0℃で DCM (2.0 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.2 mL、3 mmol) を添加した。この混合物を 0℃で 5 時間攪拌し、次いで、真空中で蒸発させ、トルエン (2×2 mL) と共沸させ、得られた残渣を逆相 HPLC によって精製し、凍結乾燥させると、30.1 mg (21%) の表題化合物がそのトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS (ESI): R_T (分) = 10.073, [M+H]⁺ =

40

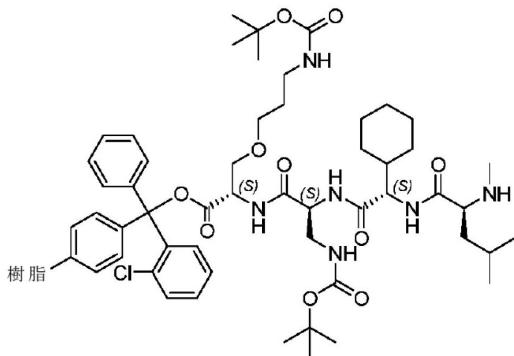
50

762.5、方法=B； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66–8.27 (m, 3H)、8.18–7.69 (m, 5H)、7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.56 (dd, $J=10.6, 4.7$ Hz, 1H)、4.47–4.13 (m, 2H)、4.04 (d, $J=14.5$ Hz, 1H)、3.99–3.72 (m, 8H)、3.64 (d, $J=13.2$ Hz, 2H)、3.29–2.70 (m, 9H)、2.11 (d, $J=70.9$ Hz, 4H)、1.87–1.11 (m, 25H)、1.11–0.79 (m, 12H)。

【実施例12】(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)–6–(アミノメチル)–3–((3–アミノプロポキシ)メチル)–15, 16–ジブチル–9–シクロヘキシル–12–イソブチル–13, 18–ジメチル–1, 4, 7, 10, 13, 16–ヘキサアザシクロオクタデカン–2, 5, 8, 11, 14–ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)



工程1。N–Me–ロイシン–シクロヘキシルグリシン–Dap(Boc)–3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)–セリン–(2–クロロトリチル樹脂)



【0253】

実施例7、工程1について記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

工程2。(2S, 5S, 8S, 11S, 14S)–15–((R)–2–アミノプロピル)–5–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)–2–((3–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)メチル)–14–ブチル–8–シクロヘキシル–11–イソブチル–12–メチル–4, 7, 10, 13–テトラオキソ–3, 6, 9, 12, 15–ペンタアザノナデカン–1–酸

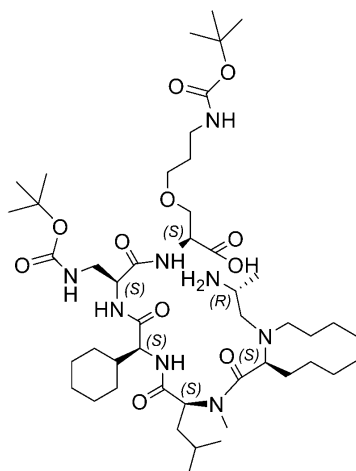
10

20

30

40

50



10

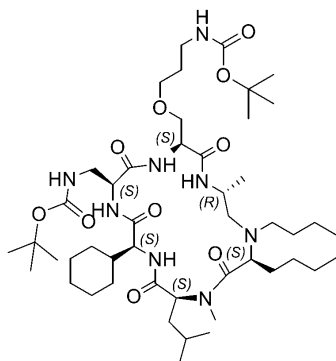
【0254】

10 mLのDMF中の、(2S)-2-[ブチル-[(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミノ]ヘキサン酸(672 mg、1.44 mmol、中間体T13)、PyAOP(1.88 g、3.60 mmol)およびDIPEA(0.94 mL、5.4 mmol)の(室温で10分間予め混合された)混合物で、工程1からの樹脂結合テトラペプチド(1.50 g、樹脂負荷量約0.6 mmol/g)を処理した。樹脂を回転器上で16時間振盪し、水気を切り、DMF(4×10 mL)およびDCM(2×10 mL)ですすいだ。次いで、15 mLのDMF中20%ピペリジンで樹脂を処理し、回転器上で1時間振盪し、次いで、水気を切り、DMF(4×10 mL)およびDCM(2×10 mL)ですすいだ。10 mLのHFIP/DCM(1/4)混合物で樹脂を処理し、窒素の通気で1時間攪拌した。液相を集め、樹脂を10 mLのHFIP/DCM(1/4)でさらに2回、それぞれ1時間処理した。液相を合わせ、樹脂をDCM(2×10 mL)で洗浄した。フィルタにかけた液を合わせ、真空下で濃縮した。CH₃CN/H₂Oで溶出するC18のフラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(330 mg、収率39%)を黄色の固体として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=941.7。

20

30

工程3。N-[3-[[[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S)-17-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-7, 8-ジブチル-14-シクロヘキシル-11-イソブチル-5, 10-ジメチル-3, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデク-2-イル]メトキシ]プロピル]カルバマート



40

【0255】

実施例7、工程3に記載されているものと同様の方法に従って、工程2からの材料を使用して表題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H]⁺=923.7。

工程4。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)-6-(アミノメチル)-3

50

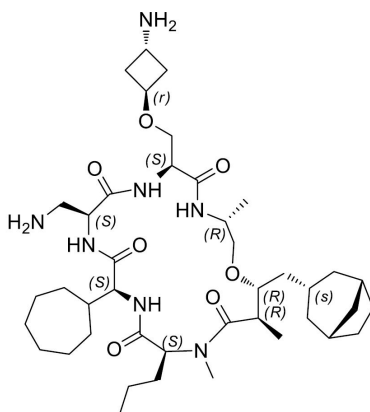
－（３－アミノプロポキシメチル）－１５，１６－ジブチル－９－シクロヘキシル－１２－イソブチル－１３，１８－ジメチル－１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロオクタデカン－２，５，８，１１，１４－ペントン
【０２５６】

実施例 7、工程 4 について記載したものと同様の工程 3 および以下の方法からの材料を使用して、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M + H]⁺ = 723.6、R_t = 2.19 分、方法 = J。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01–8.64 (m, 2H)、8.21–8.05 (m, 3H)、7.85–7.72 (m, 3H)、7.60–7.22 (m, 2H)、4.82–4.72 (m, 1H)、4.44–4.31 (m, 2H)、4.09–3.92 (m, 2H)、3.49–3.32 (m, 10H)、3.23–3.12 (m, 4H)、2.92–2.80 (m, 3H)、2.21–2.11 (m, 1H)、2.06–1.93 (m, 2H)、1.81–1.73 (m, 3H)、1.70–1.55 (m, 8H)、1.42–1.26 (m, 6H)、1.19–1.10 (m, 5H)、1.07–0.83 (m, 15H)。

10

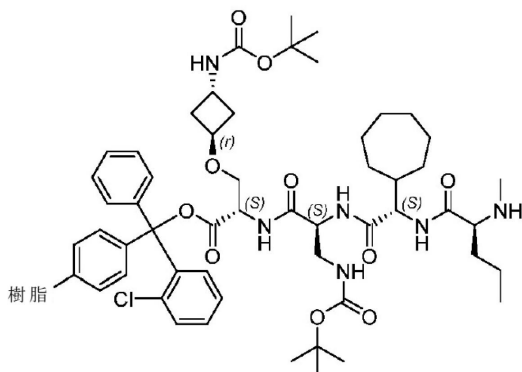
【実施例 13】 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)－6－((1r, 3S)－3－アミノシクロブトキシ)メチル)－9－(アミノメチル)－19－((1R, 3s, 5S)－ビスシクロ[3.2.1]オクタン－3－イルメチル)－12－シクロヘプチル－3, 16, 18－トリメチル－15－プロピル－1－オキサ－4, 7, 10, 13, 16－ペンタアザシクロノナデカン－5, 8, 11, 14, 17－ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

20



30

工程 1。N-Me-ノルバリル-シクロヘプチルグリシン-Dap (Boc)-トランス-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-シクロブチル)-セリン-(2-クロロトリチル樹脂)



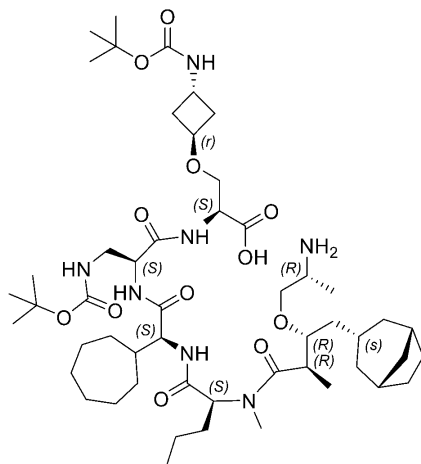
40

【０２５７】

50

実施例 7、工程 1 において記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

工程 2。(2S, 5S, 8S, 11S, 14R, 15R, 18R) - 18 - アミノ - 15 - ((1R, 3s, 5S) - ビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルメチル) - 2 - (((1r, 3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロブトキシ) メチル) - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 8 - シクロヘプチル - 12, 14 - ジメチル - 4, 7, 10, 13 - テトラオキソ - 11 - プロピル - 16 - オキサ - 3, 6, 9, 12 - テトラアザノナデカン - 1 - 酸



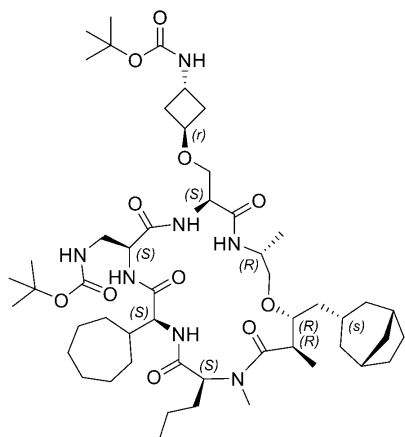
【0258】

工程 1 からの樹脂結合テトラペプチド (600 mg、0.5 mmol/g) を THF (3 mL) および DIPEA (0.31 mL、1.8 mmol) で処理し、30 分間膨潤させた。別に、THF (6.0 mL) 中の (2R, 3R) - 4 - [(1S, 5R) - 3 - ビシクロ [3.2.1] オクタニル] - 3 - [(2R) - 2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) プロポキシ] - 2 - メチル - ブタン酸 (243 mg、0.478 mmol、中間体 5) の溶液を、THF (3.0 mL) 中のトリホスゲン (55.2 mg、0.19 mmol) の溶液に加えた。2, 4, 6 - トリメチルピリジン (0.87 mL、6.6 mmol) を滴加すると、混合物は熱を発生し、無色沈殿物が形成された。この懸濁液を約 1 分間穏やかに振盪し、その後、前処理した樹脂に添加した。混合物を室温の回転器上に 3 時間置き、水気を切り、次いで、DMF (10 mL) および DCM (2 × 10 mL) ですすいだ。

【0259】

DMF 中の 10 mL の 20% ピペリジンで樹脂を処理し、窒素の通気で 1 時間攪拌し、次いで水気を切り、DMF (2 × 10 mL) および DCM (2 × 10 mL) ですすいだ。次いで、樹脂を HFIP/DCM = 1/4 溶液 (20 mL) で処理し、室温で 1 時間、回転器上で振盪し、次いでフィルタにかけた。液相を集めた。HFIP/DCM = 1/4 でこの過程を繰り返し、液相を集めた。DCM (3 × 10 mL) で樹脂を洗浄した。液相およびフィルタにかけた液を合わせ、真空下で濃縮した。C18 カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (262 mg) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 992.7。

工程 3。tert - ブチル N - [[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 19 - [[(1S, 5R) - 3 - ビシクロ [3.2.1] オクタニル] メチル] - 6 - [[3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロブトキシ] メチル] - 12 - シクロヘプチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオキソ - 15 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデク - 9 - イル] メチル] カルバマート



10

【0260】

工程2からの生成物（240mg、0.242mmol）を、DIPEA（0.17mL、0.97mmol）を含有するTHF（240mL）中に溶解した。溶液を0℃に冷却した。この溶液に、DMF（2mL）およびTHF（8mL）中の、HATU（138mg、0.36mmol）およびHOBt（49.1mg、0.36mmol）の予め混合された溶液を0℃で滴加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、THFを除去した。DMF（3mL）で残渣を希釈し、激しく攪拌しながら水（300mL）に滴加した。フィルタにかけることによって、得られた固体を集め、水（2×10mL）で洗浄し、乾燥させると、表題化合物（185mg、未精製）が無色の固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=974.6。

20

工程4。（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-6-（（（1r, 3S）-3-アミノシクロブトキシ）メチル）-9-（アミノメチル）-19-（（1R, 3s, 5S）-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメチル）-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

【0261】

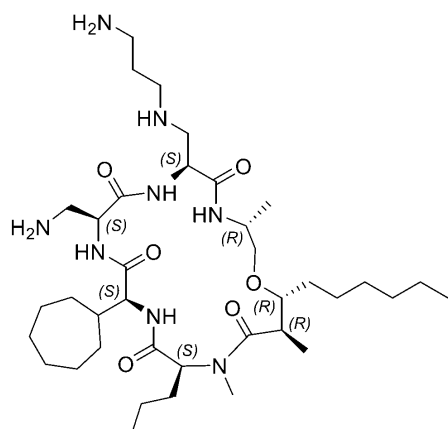
工程3からの生成物（175mg、未精製）をトリフルオロ酢酸（3.0mL）で処理し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。以下の条件を用いて、分取HPLCによって残渣を精製した。カラム：XSelect CSH Prep C18 OBD Column、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流速：25mL/分；勾配：20分で20%Bから40%B；210nm；Rt：19.57分で、表題化合物をTFA塩（46.1mg）として白色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=774.6、Rt=1.97分、方法H。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 8.52-8.12（m, 2H）、8.03-7.93（m, 6H）、7.65-7.33（m, 1H）、4.56-4.15（m, 4H）、3.84-3.60（m, 4H）、3.28-2.82（m, 9H）、2.74（s, 2H）、2.24-2.02（m, 8H）、1.79-1.58（m, 10H）、1.52-1.39（m, 10H）、1.37-1.26（m, 5H）、1.03-0.93（m, 11H）。

30

40

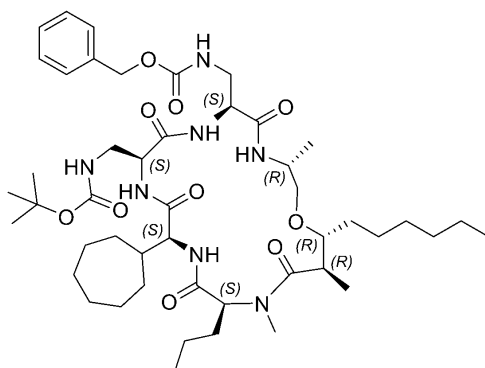
【実施例14】（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-9-（アミノメチル）-6-〔（3-アミノプロピルアミノ）メチル〕-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン（トリフルオロ酢酸塩）

50



10

工程 1。ベンジル *tert*-ブチル（（（3*R*，6*S*，9*S*，12*S*，15*S*，18*R*，19*R*）-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-5，8，11，14，17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデカン-6，9-ジイル）ビス（メチレン））ジカルバマート



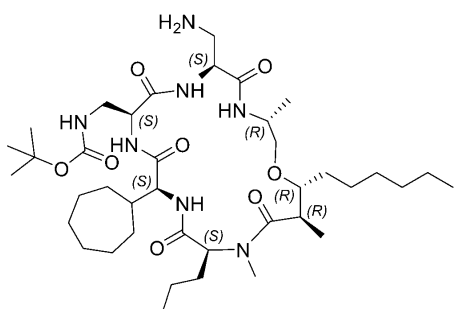
20

【0262】

30

実施例 13、工程 1～3 において記載されている方法と同様の方法に従って表題化合物を調製した。

工程 2。 *tert*-ブチル *N*-[[（3*R*，6*S*，9*S*，12*S*，15*S*，18*R*，19*R*）-6-（アミノメチル）-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-5，8，11，14，17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート



40

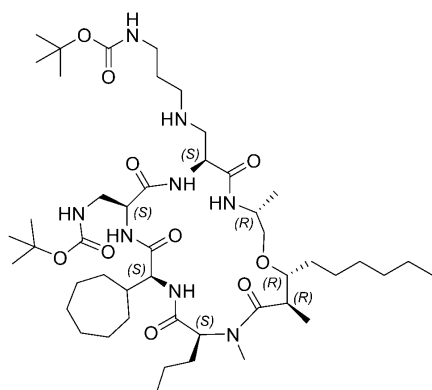
【0263】

イソプロパノール（100mL）中の工程 1 の生成物（905mg、1.01mmol）および 10% Pd/C（450mg）を水素ガス（1atm）下、室温で 16 時間攪

50

拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮した。C18カラムの逆相クロマトグラフィ（0～46%アセトニトリル／水中0.05% TFA）によって残渣を精製して、表題化合物（350mg）を白色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=766.6。

工程3。tert-ブチルN-[3-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチルアミノ]プロピル]カルバマート



【0264】

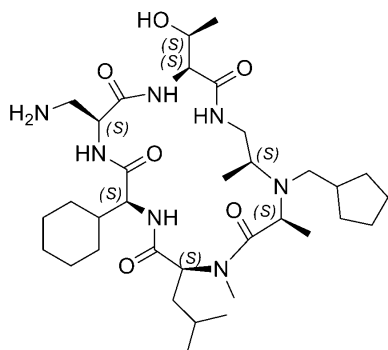
工程2からの生成物（420mg、0.548mmol）のDCM（400mL）中の溶液に、tert-ブチルN-(3-オキソプロピル)カルバマート（95.7mg、0.55mmol）を添加した。溶液を室温で2時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（233.6mg、1.1mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水および塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。CH₃CN/H₂O（45/55）で溶出するC18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物（235mg、収率46.3%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=923.6。

工程4。（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-9-（アミノメチル）-6-[[(3-アミノプロピルアミノ)メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

【0265】

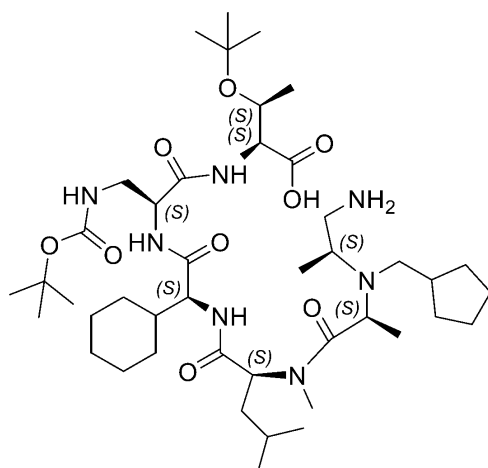
工程3からの生成物（100.4mg、0.11mmol）を0℃で30分間TFA（5.0mL）で処理し、次いで、真空下で濃縮した。分取LCMSによって残渣を精製して、表題化合物をそのTFA塩（45.5mg）として、白色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=723.6、R_t=2.2分、方法=K。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 8.93-8.56（m, 3H）、8.38-7.90（m, 7H）、7.52-7.44（m, 1H）、4.62-4.55（m, 2H）、4.28-4.09（m, 2H）、3.91-3.74（m, 3H）、3.65-3.48（m, 4H）、3.23-3.03（m, 5H）、2.98-2.79（m, 6H）、2.72（s, 1H）、2.13-1.90（m, 5H）、1.80-1.62（m, 6H）、1.57-1.26（m, 16H）、1.05-0.84（m, 11H）。

【実施例15】（3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 17S）-6-（アミノメチル）-9-シクロヘキシル-16-（シクロペンチルメチル）-3-（（S）-1-ヒドロキシエチル）-12-イソブチル-13, 15, 17-トリメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）



10

工程 1。(2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 16S) - 17-アミノ-2-((S)-1-(tert-ブトキシ)エチル)-5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-8-シクロヘキシル-15-(シクロペンチルメチル)-11-イソブチル-12, 14, 16-トリメチル-4, 7, 10, 13-テトラオキソ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタアザヘプタデカン-1-酸



20

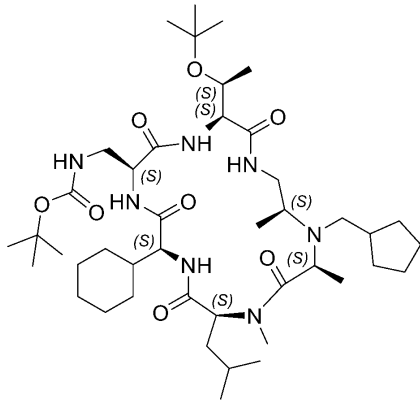
【0266】

実施例 12、工程 2 に記載されている方法と同様の方法に従って、N-Me-ロイシン-シクロヘキシルグリシン-Dap(Boc)-アロトレオニン(t-Bu)-(2-クロロトリチル樹脂)(実施例 8、工程 1) および (2S)-2-[シクロペンチルメチル-[(1S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-1-メチル-エチル]アミノ]プロパン酸(中間体 T21) から表題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H]⁺=838.6。

工程 2。tert-ブチル(((2S, 5S, 9S, 11S, 14S, 17S)-5-((S)-1-(tert-ブトキシ)エチル)-17-シクロヘキシル-10-(シクロペンチルメチル)-14-イソブチル-9, 11, 13-トリメチル-3, 6, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル)メチル)カルバマート

40

50



10

【0267】

工程1の生成物を使用し、実施例12、工程3に記載されている方法と同様の方法に従って、表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 820.6$ 。

工程3。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 17S) - 6 - (アミノメチル) - 9 - シクロヘキシル - 16 - (シクロペンチルメチル) - 3 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 12 - イソブチル - 13, 15, 17 - トリメチル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2, 5, 8, 11, 14 - ペンタオン

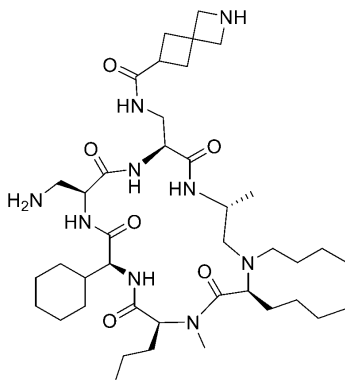
【0268】

20

工程2からの生成物 (192mg、0.234mmol) を0℃で1時間、TFA (10mL) で処理した。混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を分取-LCMSによって精製した：カラム：XBridge Prep C18 OBD Column、5μm, 19*150mm；移動相A：水 (0.05% TFA)、移動相B：ACN；流速：25mL/分；勾配：20分で10% Bから35% B；210nm；R_t：14.86分で、表題化合物をそのTFA塩 (14.6mg) として白色の固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 664.5$ 、R_t = 2.18分、方法=J。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 9.00-8.59 (m, 1H)、8.09-7.95 (m, 3H)、7.84-7.24 (m, 2H)、4.98-4.86 (m, 1H)、4.65-4.57 (m, 1H)、4.06-3.99 (m, 3H)、3.91-3.65 (m, 1H)、3.21-2.69 (m, 11H)、2.35-2.12 (m, 4H)、1.81-1.47 (m, 14H)、1.36-0.88 (m, 20H)。

30

【実施例16】N - [[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S) - 17 - (アミノメチル) - 7, 8 - ジブチル - 14 - シクロヘキシル - 5, 10 - ジメチル - 3, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキソ - 11 - プロピル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - カルボキサミド (トリフルオロ酢酸塩)

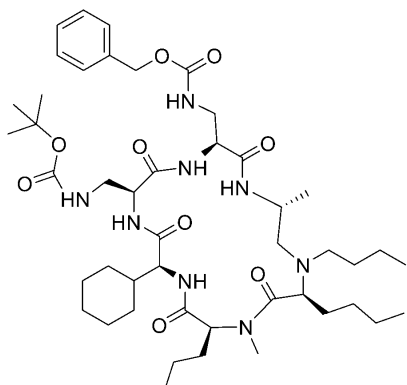


40

工程1。tert-ブチルN - [[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S) -

50

5-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-10,11-ジブチル-17-シクロヘキシル-8,13-ジメチル-3,6,12,15,18-ペンタオキソ-14-プロピル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデク-2-イル]メチル]カルバマート



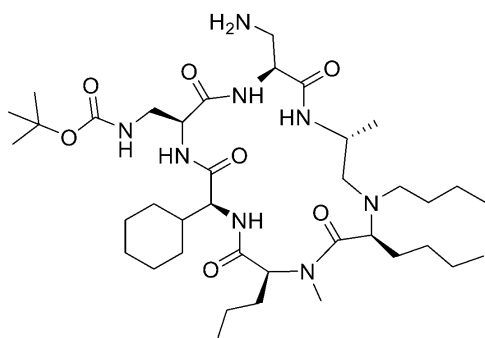
10

【0269】

表題化合物を、実施例7、工程1～4に記載されているものと同様の方法に従って調製した。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 885.5$ 。

工程2。tert-ブチル((2S,5R,8S,11S,14S,17S)-5-(アミノメチル)-10,11-ジブチル-17-シクロヘキシル-8,13-ジメチル-3,6,12,15,18-ペンタオキソ-14-プロピル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル)メチル]カルバマート

20



30

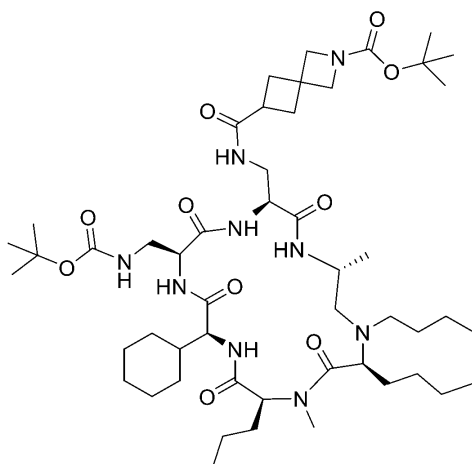
【0270】

酢酸エチル(17mL)中の、工程1からの生成物(181mg、0.205mmol)およびPd/C(200mg、炭素上10%Pd搭載)の混合物を水素雰囲気下にて40℃で6時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮した。粗生成物を次の工程で直接用いた。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 751.5$ 。

40

工程3。tert-ブチル6-[[(2S,5R,8S,11S,14S,17S)-17-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-7,8-ジブチル-14-シクロヘキシル-5,10-ジメチル-3,9,12,15,18-ペンタオキソ-11-プロピル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデク-2-イル]メチルカルバモイル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

50



10

【0271】

THF (10 mL) 中の、tert-ブチル ((2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S) - 5 - (アミノメチル) - 10, 11 - ジブチル - 17 - シクロヘキシル - 8, 13 - ジメチル - 3, 6, 12, 15, 18 - ペンタオキソ - 14 - プロピル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 - イル) メチル) カルバマート (100 mg、0.130 mmol) および 2-tert-ブトキシカルボニル - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - カルボン酸 (52.7 mg、0.220 mmol) および DIPEA (65.8 mg、0.510 mmol) の溶液に、0℃で、DMF (1.0 mL) 中の、HATU (77.5 mg、0.204 mmol) および HOBt (21.4 mg、0.159 mmol) の溶液を滴加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) を攪拌しながら添加した。得られた固体を集め、水 (3 回) で洗浄して、未精製の表題化合物 (120.5 mg) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 974.6。

20

工程 4。N - [[(2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S) - 17 - (アミノメチル) - 7, 8 - ジブチル - 14 - シクロヘキシル - 5, 10 - ジメチル - 3, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキソ - 11 - プロピル - 1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサアザシクロオクタデカン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - カルボキサミド

30

【0272】

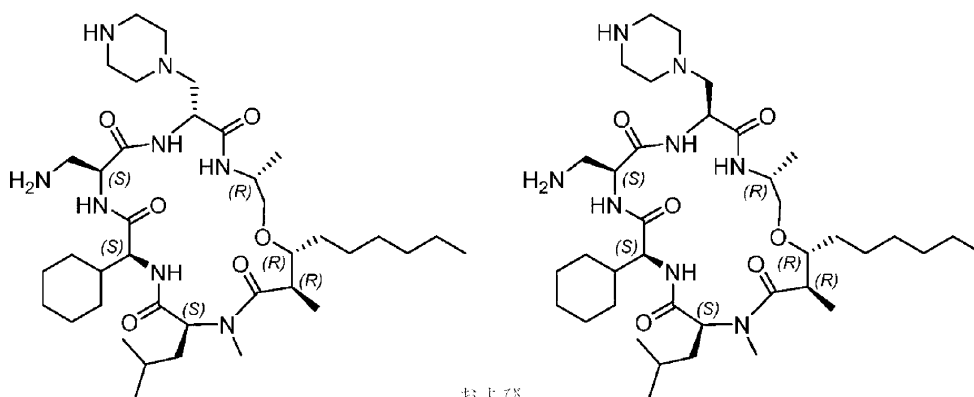
工程 3 の生成物 (110 mg、0.113 mmol) を 0℃で 1 時間、TFA (6.0 mL) で処理し、次いで、真空下で濃縮した。分取 HPLC によって残渣を精製して、表題化合物 (15.9 mg) をその TFA 塩として、白色の固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 774.6、R_t = 2.05 分、方法 = J。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 - 8.49 (m, 3H)、8.16 - 8.03 (m, 4H)、7.96 - 7.86 (m, 1H)、7.62 - 6.96 (m, 2H)、4.79 - 4.70 (m, 1H)、4.58 - 4.42 (m, 2H)、4.31 - 4.15 (m, 2H)、4.02 - 3.87 (m, 8H)、3.22 - 3.01 (m, 8H)、2.91 - 2.82 (m, 2H)、2.35 - 2.21 (m, 5H)、2.04 - 1.84 (m, 3H)、1.67 - 1.54 (m, 7H)、1.47 - 1.23 (m, 9H)、1.15 - 1.06 (m, 4H)、1.02 - 0.93 (m, 8H)、0.90 - 0.83 (m, 4H)。

40

【実施例 17 および実施例 18】 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 9 - (アミノメチル) - 12 - シクロヘキシル - 19 - ヘキシル - 15 - イソブチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩) および (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R

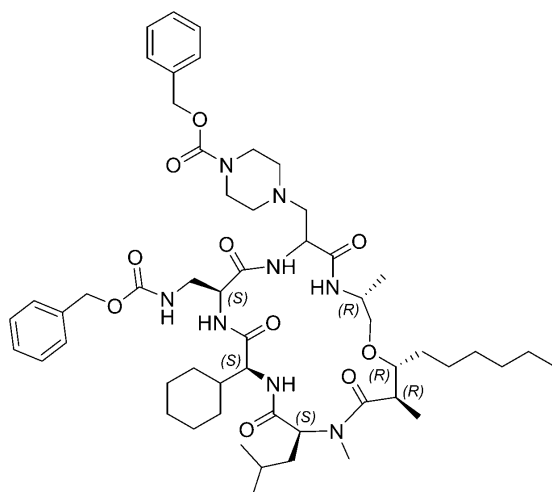
50

， 19 R）－ 9－（アミノメチル）－ 12－シクロヘキシル－ 19－ヘキシル－ 15－イソブチル－ 3， 16， 18－トリメチル－ 6－（ピペラジン－ 1－イルメチル）－ 1－オキサ－ 4， 7， 10， 13， 16－ペンタアザシクロノナデカン－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）、単一の未知の立体異性体



および

工程 1。ベンジル 4－（（（ 3 R， 9 S， 12 S， 15 S， 18 R， 19 R）－ 9－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－ 12－シクロヘキシル－ 19－ヘキシル－ 15－イソブチル－ 3， 16， 18－トリメチル－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオキソ－ 1－オキサ－ 4， 7， 10， 13， 16－ペンタアザシクロノナデカン－ 6－イル）メチル）ピペラジン－ 1－カルボキシラート



【 0 2 7 3 】

実施例 25 および 11 について記載した手順と同様の手順に従って表題化合物を調製した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（ 12 g シリカ、溶媒勾配： DCM 中 0 ～ 10 % メタノール）によって 2 つのジアステレオマーを分離して、 2 つの単一の未知の立体異性体を得た。

立体異性体 1：収量＝ 46.5 mg；LCMS（ESI）：[M+H]⁺＝ 1003.7

立体異性体 2：収量＝ 41.2 mg；LCMS（ESI）：[M+H]⁺＝ 1003.8

工程 2。（ 3 R， 6 S， 9 S， 12 S， 15 S， 18 R， 19 R）－ 9－（アミノメチル）－ 12－シクロヘキシル－ 19－ヘキシル－ 15－イソブチル－ 3， 16， 18－トリメチル－ 6－（ピペラジン－ 1－イルメチル）－ 1－オキサ－ 4， 7， 10， 13， 16－ペンタアザシクロノナデカン－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）および（ 3 R， 6 S， 9 S， 12 S， 15 S， 18 R， 19 R）－ 9－（アミノメチル）－ 12－シクロヘキシル－ 19－ヘキシル－ 15－イソブチル－ 3， 16， 1

8-トリメチル-6-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)

【0274】

工程1で単離された異性体を使用し、実施例11について記載した手順と同様の手順に従って、表題化合物をそれぞれ単一の未知の立体異性体として調製した。

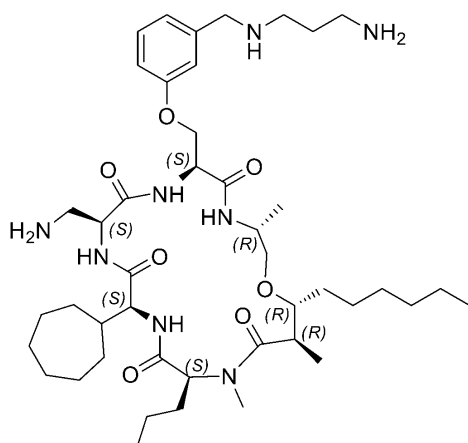
【実施例17】LCMS(ESI): R_T (分)=9.98、 $[M+H]^+=735$. 6、方法=B。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53(s, 2H)、8.15(d, $J=4.7$ Hz, 1H)、7.98-7.81(m, 4H)、7.68(d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.75-4.60(m, 1H)、4.28-4.14(m, 1H)、3.98-3.76(m, 3H)、3.15(s, 4H)、3.10-2.57(m, 13H)、1.90-0.74(m, 41H)。

10

【実施例18】LCMS(ESI): R_T (分)=10.12、 $[M+H]^+=735$. 6、方法=B; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63(d, $J=9.3.7$ Hz, 3H)、8.34-8.09(m, 1H)、8.02-7.59(m, 5H)、4.75-3.64(m, 8H)、3.23-2.55(m, 17H)、2.21-0.71(m, 39H)。

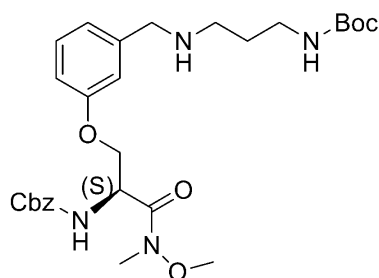
【実施例19】(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-((3-アミノプロピル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3,16,18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデカン-5,8,11,14,17-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)

20



30

工程1。tert-ブチルN-[3-[[3-[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]フェニル]メチルアミノ]プロピル]カルバマート



40

【0275】

DMF(120mL)中の(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-

50

ヒドロキシプロパン酸 (10.0 g、41.9 mmol) の溶液に、HATU (23.9 g、63.0 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.15 g、63.0 mmol) および DIPEA (10.8 g、83.9 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。系を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、0.5 M NaOH 水溶液 (3 × 250 mL) および塩水 (250 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、(EtOAc/PE = 8/2) で溶出するシリカゲル上クロマトグラフィによって残渣を精製すると、ベンジル N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]カルバマート (11.0 g、収率 93.1%) が淡黄色の油として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 283.1。
【0276】

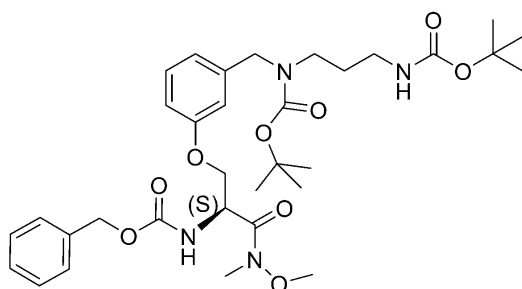
10

トルエン (10 mL) 中のベンジル N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]カルバマート (860 mg、3.05 mmol) の溶液に、窒素下で 3-ブロモベンズアルデヒド (673 mg、3.64 mmol)、Cs₂CO₃ (1.99 g、6.11 mmol)、t-BuBrettphos (148 mg、0.305 mmol) および [Pd(アリル)Cl]₂ (55.5 mg、0.152 mmol) を加えた。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。(EtOAc/PE = 4/6) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製し、ベンジル N-[(1S)-1-[(3-ホルミルフェノキシ)メチル]-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]カルバマート (140 mg、収率 11.9%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+Na]⁺ = 409.1。
【0277】

20

DCM (12 mL) 中の tert-ブチル (3-アミノプロピル)カルバマート (336 mg、1.93 mmol) の溶液に、DCM (3.0 mL) 中のベンジル N-[(1S)-1-[(3-ホルミルフェノキシ)メチル]-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]カルバマート (670 mg、1.73 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (818 mg、3.86 mmol) を 0℃ で少しずつ添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。(DCM/MeOH = 91/9) で溶出するシリカゲルカラム上に残渣を搭載して、表題化合物 (810 mg、収率 77.2%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 545.4。
工程 2. tert-ブチル N-[[3-[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソ-プロポキシ]フェニル]メチル]-N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]カルバマート

30



40

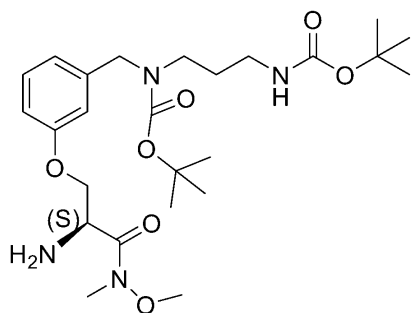
【0278】

DCM (20 mL) 中の、tert-ブチル N-[3-[[3-[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソ-プロポキシ]フェニル]メチルアミノ]プロピル]カルバマート (710 mg、1.3 mmol) および DIPEA (336.7 mg、2.61 mmol) の溶液に、DCM (5 mL)

50

L) 中の (Boc)₂O (569.7 mg、2.61 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 1.5 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。PE/EtOAc (2/1) で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって、残渣を精製して、表題化合物 (692 mg、収率 82.3%) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 645.3。

工程 3。tert-ブチル N-[[3-[(2S)-2-アミノ-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]フェニル]メチル]-N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]カルバマート



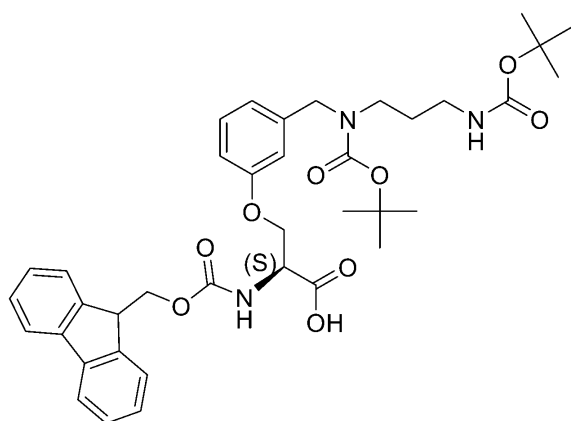
10

【0279】

EtOAc (120 mL) 中の、tert-ブチル N-[[3-[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]フェニル]メチル]-N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]カルバマート (588 mg、0.909 mmol) および Pd (炭素上 10 重量%、600 mg) の混合物を水素雰囲気下、25℃ で 45 分間攪拌した。触媒をフィルタにかけて除去し、フィルタにかけた液を真空下で濃縮して、表題化合物 (460 mg) を黄色の油として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 511.3。

20

工程 4。(2S)-3-[3-[[tert-ブトキシカルボニル-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミノ]メチル]フェノキシ]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロパン酸



30

【0280】

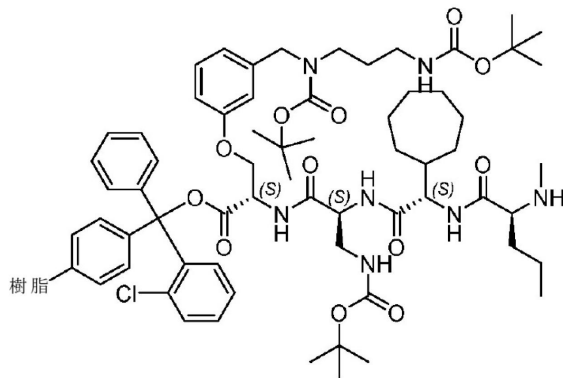
THF (24 mL) および水 (8 mL) 中の、tert-ブチル N-[[3-[(2S)-2-アミノ-3-[メトキシ(メチル)アミノ]-3-オキソプロポキシ]フェニル]メチル]-N-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]カルバマート (460 mg、0.90 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中の LiOH (108 mg、4.5 mmol) の溶液を室温で加えた。反応混合物を 25℃ で 3 日間攪拌し、次いで、0℃ に冷却した。5 mL の THF 中に溶解した 9-フルオレニルメチルククロホルマート (465.4 mg、1.8 mmol) を 0℃ で滴加した。反応混合物を 25℃ で 0.

50

5時間攪拌した。THFを真空下で蒸発させた。残渣を水(2 mL)で希釈し、1 M HCl水溶液によりpH約6に調整した。得られた溶液を真空下で濃縮し、DCM/MeOH(10/1)で溶出するシリカゲル上フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製すると、表題化合物(241.5 mg、収率38.9%)が白色の固体として得られた。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 690.2$ 。 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.16 (s, 1H)、7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.73–7.62 (m, 3H)、7.44–7.41 (m, 2H)、7.33–7.20 (m, 3H)、6.84–6.77 (m, 4H)、4.38–4.21 (m, 8H)、3.10–3.07 (m, 2H)、2.88–2.85 (m, 2H)、1.60–1.57 (m, 2H)、1.35 (s, 18H)。

10

工程5。O-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)メチル)フェニル)-N-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((S)-2-シクロヘプチル-2-((S)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド)アセトアミド)プロパノイル)-L-セリン-(2-クロロトリチル樹脂)



20

【0281】

実施例7、工程1において記載した手順と同様の手順に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

30

工程6。(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-((3-アミノプロピル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

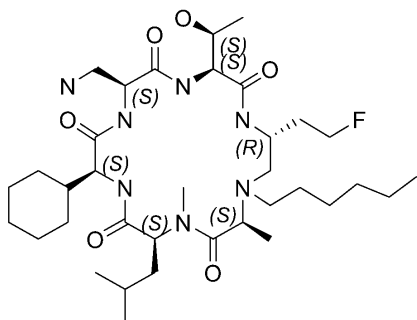
【0282】

工程5からの樹脂結合テトラペプチドを使用し、実施例13、工程2~4に記載されている手順と同様の手順に従って、表題化合物を調製した。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 829.6$ 、 $R_t = 2.78$ 分、方法=J。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05–8.34 (m, 4H)、8.10–7.90 (m, 7H)、7.53–6.96 (m, 5H)、4.62–4.58 (m, 1H)、4.39–4.37 (m, 1H)、4.28–4.23 (m, 1H)、4.14–4.05 (m, 2H)、3.88–3.82 (m, 2H)、3.29–3.15 (m, 4H)、3.11 (s, 1H)、3.01–2.91 (m, 4H)、2.87–2.78 (m, 4H)、2.70 (s, 2H)、2.07–1.91 (m, 4H)、1.79–1.23 (m, 25H)、1.04–0.83 (m, 12H)。

40

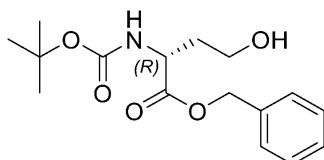
[実施例20] (3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)-6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-18-(2-フルオロエチル)-16-ヘキシル-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

50



10

工程 1。ベンジル（*tert*-ブトキシカルボニル）-D-ホモセリナート

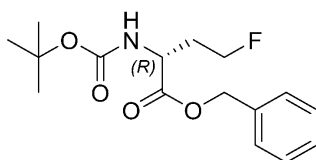


【0283】

DMF（5mL）中の、Boc（D）-ホモセリン（1.0g、4.3mmol）、臭化ベンジル（1.1g、6.5mmol）および炭酸カリウム（0.8g、8.7mmol）の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、IPAC／ヘプタン混合物で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、0～100% IPAC／ヘプタン）によって残渣を精製して、1.2g（91%）の表題化合物を得た。

20

工程 2。ベンジル（*R*）-2-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-フルオロブタノアート



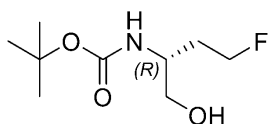
30

【0284】

無水1，4-ジオキササン（5mL）中のベンジル（*tert*-ブトキシカルボニル）-D-ホモセリナート（1.2g、3.9mmol）の溶液に、ピリジン-2-スルホニルフルオリド（0.7g、3.9mmol）および1，3，4，6，7，8-ヘキサヒドロ-1-メチル-2H-ピリミド[1，2-a]ピリミジン（1.2g、7.8mmol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、IPAC／ヘプタン混合物で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、0～50% IPAC／ヘプタン）によって残渣を精製して、0.87g（72%）の表題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-*d*₆）δ 7.47-7.32（m，5H）、5.29-4.94（m，2H）、4.50（dt，J = 46.9，5.3Hz，2H）、4.24-4.01（m，1H）、2.25-1.83（m，2H）、1.38（s，9H）。

40

工程 3。*tert*-ブチル（*R*）-（4-フルオロ-1-ヒドロキシブタン-2-イル）カルバマート



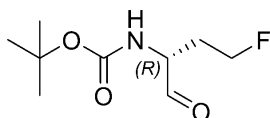
50

【0285】

ベンジル (R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - フルオロブタノアート (2.2 g、7.1 mmol) の氷冷溶液に、水素化アルミニウムリチウム (3.5 mL、THF 中 2 M) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応混合物をクエンチし、フィルタにかけることによって固体を除去し、IPAC で十分に洗浄した。フィルタにかけた液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、0 ~ 5 % MeOH / DCM) によって残渣を精製すると、1.0 g (68 %) の表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 5.12 - 4.89 (m, 1H)、4.56 (dt, J = 47.2, 5.8 Hz, 2H)、3.87 - 3.59 (m, 3H)、2.77 (s, 1H)、2.09 - 1.77 (m, 2H)、1.45 (d, J = 4.2 Hz, 9H)。

10

工程 4. tert-ブチル (R) - (4 - フルオロ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバマート



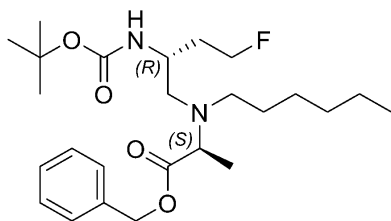
【0286】

DCM (20 mL) 中の、tert-ブチル (R) - (4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) カルバマート (0.5 g、2.4 mmol)、TEMPO (75 mg、0.42 mmol) およびヨードベンゼンジアセタート (1.2 g、3.6 mmol) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、20 % DCM / ヘプタンでトリチュレーションを行った。フィルタにかけることによって固体を除去し、20 % DCM / ヘプタンで十分に洗浄した。フィルタにかけた液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、0 ~ 5 % MeOH / DCM) によって残渣を精製すると、0.35 g (70 %) の表題化合物が得られた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、5.34 (s, 1H)、4.59 (dt, J = 47.0, 6.0 Hz, 2H)、4.31 (s, 1H)、2.49 - 2.08 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)。

20

30

工程 5. ベンジル N - ((R) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - フルオロブチル) - N - ヘキシル - L - アラニナート



40

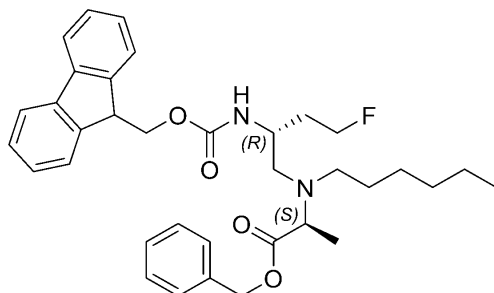
【0287】

3 mL の酢酸エチル中の、tert-ブチル (R) - (4 - フルオロ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバマート (0.25 g、1.2 mmol) およびベンジル (2S) - 2 - アミノプロパノアート；塩酸塩 (0.25 g、1.2 mmol) の混合物を 1 時間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素 (0.38 g、1.8 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物にヘキサナール (0.24 g、2.4 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素 (0.5 g、2.4 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、IPAC で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液上で攪拌した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、0 ~ 50 % IPAC / ヘプタン) によって

50

残渣を精製して、0.2 g (30%) の表題化合物を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 453.5$ 。

工程6. ベンジル N-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-フルオロブチル)-N-ヘキシル-L-アラニナート



10

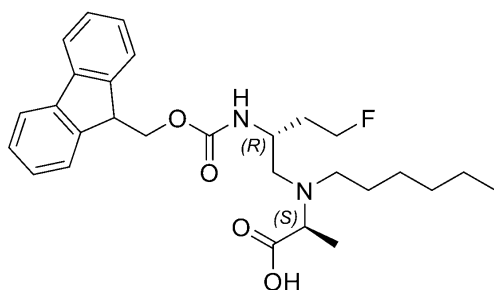
【0288】

((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-fluorobutyl)-L-alaninate (0.4 g, 0.9 mmol) を 2 mL の DCM 中に溶解した。HCl (1 mL、ジオキサン中 4 N) を添加し、反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をジオキサン：水 (1 : 1 6 mL) 中に溶解し、Fmoc-OSu (0.3 g、0.9 mmol) および重炭酸ナトリウム (0.22 g、2.7 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を IPAC で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上クロマトグラフィ (溶媒勾配 0 ~ 50% IPAC / ヘプタン) によって残渣を精製して、0.46 g (90%) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)、7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.48–7.26 (m, 9H)、7.04 (dd, $J=32.9, 8.8$ Hz, 1H)、5.16–5.00 (m, 2H)、4.52–4.14 (m, 5H)、3.55 (d, $J=9.5$ Hz, 2H)、2.60–2.27 (m, 2H)、2.05–1.44 (m, 2H)、1.37–1.04 (m, 13H)、0.80 (m, 3H)。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 575.2$ 。

20

工程7. N-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-フルオロブチル)-N-ヘキシル-L-アラニン

30



40

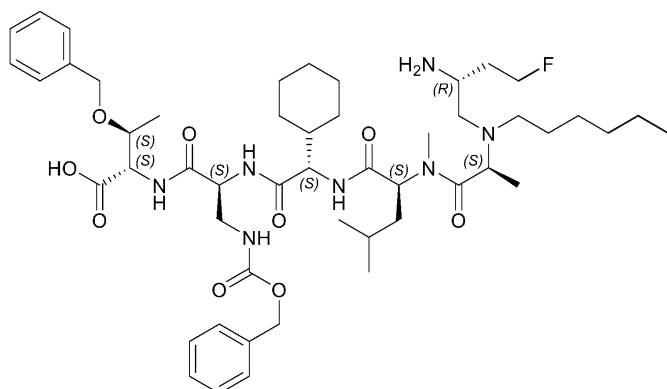
【0289】

ベンジル (2S)-2-[[(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロブチル]-ヘキシルアミノ]プロパノアート (0.46 g, 0.8 mmol) をエタノール (5 mL) 中に溶解し、Pd (0.05 g、炭素上 10%) を加えた。反応混合物を水素でパージし、3 回排気し、次いで、水素バルーン下で 30 分間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を濃縮すると、表題化合物 (0.40 g) が得られた： ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6 D $_2$ O) δ 7.88 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、7.69 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 2H)、7.42 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.37–7.29 (m, 2H)、7.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、4.54–4.46 (m,

50

1 H)、4.42-4.18 (m, 3 H)、3.61 (s, 2 H)、2.68-2.41 (m, 2 H)、1.42-1.33 (m, 2 H)、1.28-1.09 (m, 13 H)、0.91-0.76 (m, 3 H)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 485.4$ 。

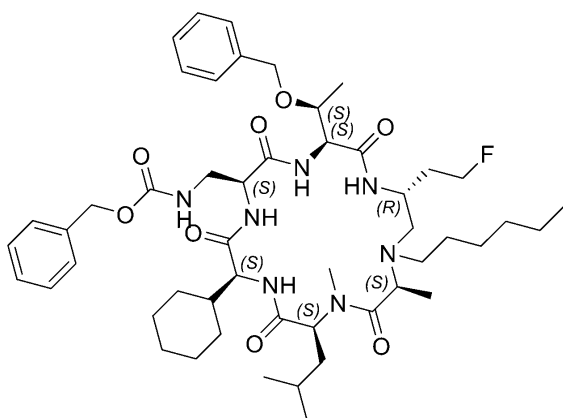
工程8。N-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((R)-2-アミノ-4-フルオロブチル) (ヘキシル) アミノ) -N-メチルプロパンアミド) -4-メチルペンタンアミド) -2-シクロヘキシルアセトアミド) -3-((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) プロパノイル) -O-ベンジル-L-アロトレオニン



【0290】

フィルターチューブに、中間体15 (0.75 g、推定0.45 mmol/g) および8 mLのDMFを添加した。樹脂を室温で90分間膨潤させ、次いで水気を切った。DMF (4 mL) 中の、N-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) -4-フルオロブチル) -N-ヘキシル-L-アラニン (0.33 g、0.68 mmol) およびPyAOP (0.36 mg、0.68 mmol) の溶液を樹脂に加えた後、DIPEA (0.35 mL、2.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間、回転器の上に置いた。樹脂の水気を切り、DMA (5×) およびDCM (5×) ですすいだ。6 mLの20%ピペリジン/DMF溶液を樹脂に添加し、1時間攪拌し、次いで、水気を切り、DCM (5×) ですすいだ。次いで、6 mLの1:3混合物HFIP:DCM中に樹脂を懸濁し、1時間攪拌した。次いで、この混合物をフィルタにかけ、DCMですすいだ。フィルタにかけた液を真空中で蒸発させ、トルエン (3×2 mL) と共沸させると、未精製ペプチド140 mg (粗収率43%) が得られ、これを精製することなく次の工程に進めた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 940.9$ 。

工程9。ベンジル((2S, 5S, 8R, 11S, 14S, 17S) -5-((S)-1-(ベンジルオキシ) エチル) -17-シクロヘキシル-8-(2-フルオロエチル) -10-ヘキシル-14-イソブチル-11, 13-ジメチル-3, 6, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル) メチル) カルバマート



【0291】

室温に、THF（10 mL）中の、DIPEA（0.2 mL、1 mmol）および HATU（0.026 mg、0.43 mmol）の攪拌溶液に、THF（100 mL）中の N-（（S）-2-（（S）-2-（（S）-2-（（S）-2-（（R）-2-アミノ-4-フルオロブチル）（ヘキシル）アミノ）-N-メチルプロパンアミド）-4-メチルペンタンアミド）-2-シクロヘキシルアセトアミド）-3-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパノイル）-O-ベンジル-L-アロトレオニン（0.14 g、0.15 mmol）の溶液を4時間にわたって滴加し、一晩攪拌した。反応混合物を、真空中で蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水（2×）および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（12 g シリカ、溶媒勾配：DCM中0～10%メタノール）によって粗生成物を精製すると、60 mgの表題化合物が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=922.9。

10

工程10。（3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R）-6-（アミノメチル）-9-シクロヘキシル-18-（2-フルオロエチル）-16-ヘキシル-3-（（S）-1-ヒドロキシエチル）-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

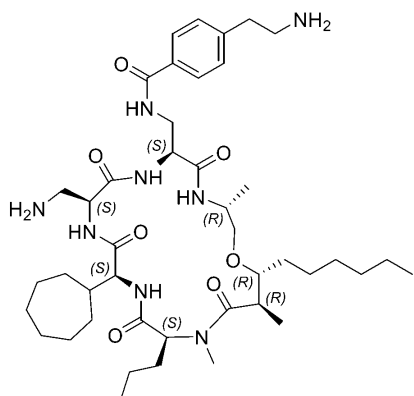
【0292】

フラスコに上記残渣（60 mg、0.065 mmol）および酢酸エチル（5 mL）を投入し、窒素でフラスコをパージした。トリフルオロ酢酸（25 μL、0.323 mmol）およびパラジウム（炭素上10重量%）（50 mg）を添加した後、反応混合物を排出し、水素を再充填し、次いで、水素バルーン下、室温で18時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をフィルタにかけ、100 mLのメタノール中5% AcOHですすぎ、フィルタにかけた液を真空中で蒸発させ、トルエン（3×1 mL）と共沸させた。逆相 HPLC によって粗生成物を精製し、凍結乾燥すると、19.6 mg（37%、純度87%）の表題化合物がそのトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS（ESI）：R_T（分）=8.33、[M+H]⁺=698.5、方法=B；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.69-8.55（m, 1H）、8.41-8.01（m, 1H）、8.01-7.74（m, 3H）、7.66-7.41（m, 1H）、5.38-4.69（m, 1H）、4.69-4.18（m, 4H）、4.18-3.44（m, 7H）、3.25-3.03（m, 4H）、3.05-2.85（m, 1H）、2.16-1.89（m, 2H）、1.89-1.36（m, 11H）、1.36-0.77（m, 25H）。

20

30

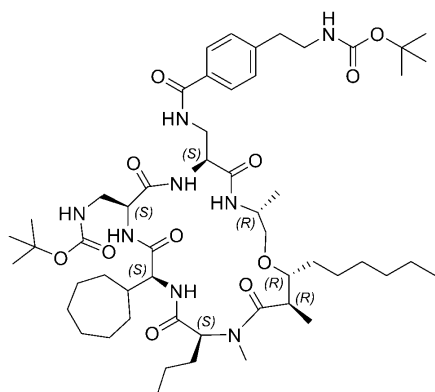
【実施例21】 4-（2-アミノエチル）-N-[[（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-9-（アミノメチル）-12-シクロヘブチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]ベンズアミド（トリフルオロ酢酸塩）



40

50

工程1。tert-ブチルN-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -6- [[[4- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] ベンゾイル] アミノ] メチル] -12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル] メチル] カルバマート



10

【0293】

THF (120 mL) 中の、4- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) 安息香酸 (82.4 mg、0.31 mmol)、HATU (117.8 mg、0.31 mmol)、HOBt (41.8 mg、0.31 mmol) および DIPEA (0.11 mL、0.63 mmol) の溶液に、2 mL の DMF 中の N- [[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -6- (アミノメチル) -12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル] メチル] カルバマート (121 mg、0.158 mmol、実施例 14 工程 2) の溶液を 0℃ で添加した。この混合物を、1 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 0~80 / 水中 0.05% TFA) によって残渣を精製して、表題化合物 (95.4 mg、収率 59.8%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 1013.7。

20

30

工程2。4- (2-アミノエチル) -N- [[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9- (アミノメチル) -12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル] メチル] ベンズアミド

【0294】

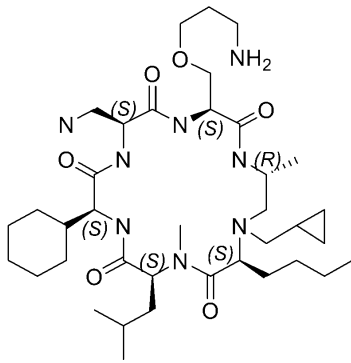
工程1の生成物 (95.2 mg、0.090 mmol) を 0℃ で 30 分間 TFA (5.0 mL) で処理し、次いで、真空下で濃縮した。分取 LCMS によって残渣を精製して、表題化合物をその TFA 塩 (25.5 mg) として、白色の固体として得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 813.6、R_t = 2.89 分、方法 = K ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.85-8.12 (m, 2H)、7.99-7.90 (m, 3H)、7.88-7.72 (m, 5H)、7.56-7.04 (m, 4H)、4.62-4.43 (m, 1H)、4.22-4.03 (m, 1H)、3.98-3.82 (m, 2H)、3.32-3.15 (m, 4H)、3.12-3.05 (m, 5H)、3.02-2.89 (m, 5H)、2.80 (s, 2H)、2.21-1.94 (m, 3H)、1.79-1.52 (m, 8H)、1.48-1.25 (m, 17H)、1.03-0.90 (m, 7H)、0.88-0.82 (m, 4H)。

40

【実施例 22】 (3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R) -6- (アミノメチル) -3- ((3-アミノプロポキシ) メチル) -15-ブチル-9-シクロヘキシル-16- (シクロプロピルメチル) -12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7

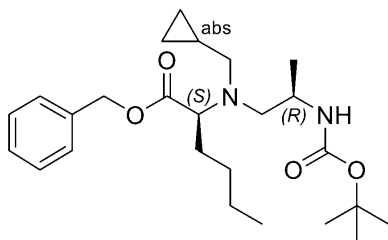
50

， 10， 13， 16－ヘキサアザシクロオクタデカン－2， 5， 8， 11， 14－ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）



10

工程 1。ベンジル（2S）－2－[[（2R）－2－（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロピル]－（シクロプロピルメチル）アミノ]ヘキサノアート



20

【0295】

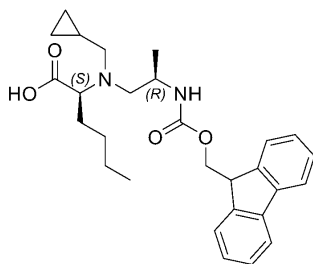
酢酸エチル（10 mL）中の、ベンジル（2S）－2－アミノヘキサノアート：塩酸塩（1.0 g、3.88 mmol）およびtert-ブチル（R）－（1-オキソプロパン-2-イル）カルバマート（0.63 g、3.5 mmol）の混合物を2時間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.23 g、5.8 mmol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物にシクロプロピルカルボキシアリデヒド（0.81 g、5.82 mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.0 g、3.5 mmol）を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をIPACで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液上で攪拌した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、0～50% IPAC／ヘプタン）によって残渣を精製して、1.1 g（65%）の表題化合物を得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=433.3。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.46－7.26（m，5H）、6.32（d，1H）、5.18－4.99（m，2H）、3.52（t，J=7.4 Hz，2H）、2.60（dd，J=13.4，8.5 Hz，1H）、2.45（dd，J=12.4，5.9 Hz，1H）、2.38－2.17（m，2H）、1.65－1.53（m，2H）、1.36（s，10H）、1.34－1.18（m，3H）、0.98（d，3H）、0.90－0.83（m，3H）、0.82－0.73（m，1H）、0.48－0.39（m，1H）、0.38－0.29（m，1H）、0.12－0.02（m，2H）。

30

40

工程 2。（S）－2－（（（R）－2－（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（シクロプロピルメチル）アミノ）ヘキサン酸

50



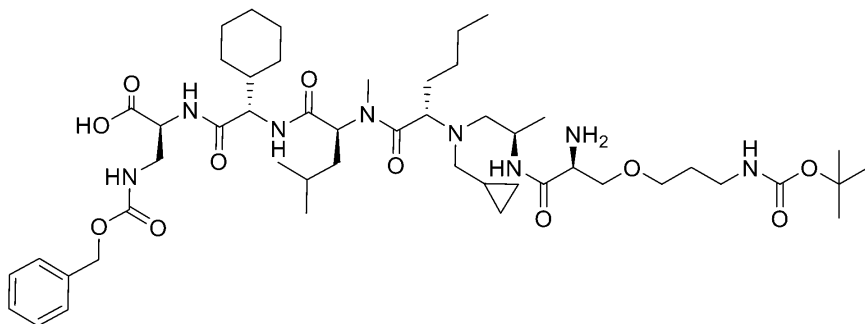
【0296】

4 mLのDCM中のベンジル(2S)-2-[[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-(シクロプロピルメチル)アミノ]ヘキサノアート(1.1 g、2.5 mmol)の溶液に、HCl(4 mL、ジオキサン中4 M)を添加し、得られた混合物を2時間攪拌し、次いで、濃縮した。ジオキサン：水の1：1混合物中に残渣を溶解し、Fmoc-Osu(1.7 g、4.65 mmol)および炭酸ナトリウム(0.65 g、5.00 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をIPACで希釈し、有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ(シリカゲル、0～50% IPAC/ヘプタン)によって残渣を精製して、ベンジルエステル(1.4 g)を得た。LCMS(ESI) [M+H]⁺ 556.8。

【0297】

パラジウム(0.12 g、炭素上10重量%)とともにエタノール(30 mL)中に上記残渣を溶解し、H₂バルーン下で30分間水素化した。セライトを通してフィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を濃縮した。真空オーブン中40℃で一晩残渣を乾燥させると、表題化合物(1.1 g)が得られた。LCMS(ESI) [M+H]⁺ = 465.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96–7.85 (m, 2H)、7.74–7.66 (m, 2H)、7.41 (m, 2H)、7.32 (m, 2H)、6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.35–4.12 (m, 3H)、3.61 (d, J = 14.4 Hz, 1H)、3.36 (q, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H)、2.75–2.58 (m, 1H)、2.48–2.26 (m, 3H)、1.66–1.00 (m, 10H)、0.90–0.76 (m, 4H)、0.54–0.28 (m, 2H)、0.17–0.01 (m, 2H)。

工程3。(11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S)-11-アミノ-26-(((((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-17-ブチル-23-シクロヘキシル-16-(シクロプロピルメチル)-20-イソブチル-2,2,14,19-テトラメチル-4,12,18,21,24-ペンタオキソ-3,9-ジオキサ-5,13,16,19,22,25-ヘキサアザヘプタコサン-27-酸

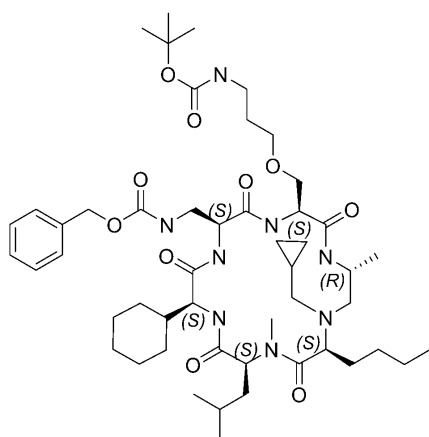


【0298】

(S)-3-((((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-((S)-2-シク

ロヘキシル-2-((S)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド)アセトアミド)プロパン酸-(2-クロロフェニルトリチル-樹脂)(0.6 g、0.47 mmol/g、中間体15の合成において記載されている方法と類似の方法を用いて調製)をDMF(3 mL)中で30分間膨潤させ、次いで、DMF(4 mL)中の、(S)-2-(((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)(シクロプロピルメチル)アミノ)ヘキサン酸(0.26 g、0.56 mmol)、PyAOP(0.3 g、0.56 mmol)およびDIPEA(0.15 mL、0.85 mmol)の予め混合された溶液で処理した。樹脂および溶液を20時間攪拌し、次いで、水気を切り、DMFおよびDCMで十分に洗浄した。20%ピペリジン/DMF混合物(8 mL)中に樹脂を懸濁し、1時間攪拌した。次いで、樹脂の水気を切り、DMFおよびDCMで十分に洗浄した。DMF(4 mL)中の、中間体6(0.26 g、0.6 mmol)、PyAOP(0.31 g、0.6 mmol)およびDIPEA(0.1 mL、0.8 mmol)の予め混合された溶液で樹脂を処理し、3時間攪拌し、次いで、水気を切り、DCMで十分に洗浄した。20%ピペリジン/DMF(8 mL)で樹脂を処理し、1時間攪拌した。フィルタにかけて液体を除去し、DCMで樹脂を十分に洗浄し、HFIPとDCMの1:3混合物(8 mL)中に懸濁し、1時間攪拌した。DCMで樹脂を洗浄しながら、フィルタにかけることによって液体を集めた。トルエンと共沸(3回)しながら、合わせたフィルタにかけた液を濃縮して、未精製ペプチド(0.2 g)を得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 974.8$ 。

工程4。tert-ブチル(3-(((2S, 5R, 8S, 11S, 14S, 17S)-17-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-8-ブチル-14-シクロヘキシル-7-(シクロプロピルメチル)-11-イソブチル-5, 10-ジメチル-3, 9, 12, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル)メトキシ)プロピル)カルバマート



【0299】

HATU(0.16 g、0.4 mmol)およびDIPEA(0.11 mL、0.62 mmol)の混合物に、無水THF(175 mL)中の工程3からの未精製ペプチド(0.2 g、0.2 mmol)を3時間かけて滴加し、次いで一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、IPAC中に溶解し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、0~10% MeOH/DCM)によって残渣を精製して、環状ペプチド(60 mg、30%)を得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 955.8$ 。

工程5。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-15-ブチル-9-シクロヘキシル-16-(シクロプロピルメチル)-12-イソブチル-13, 18-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

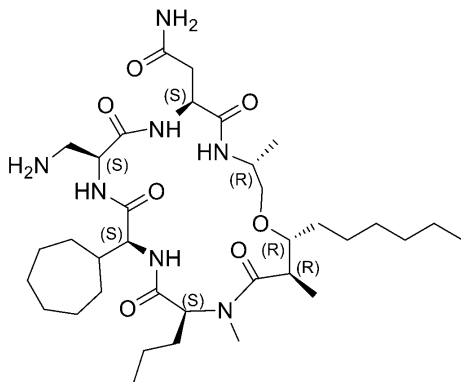
【0300】

酢酸エチル（3 mL）中に工程4の生成物を溶解し、Pd（炭素上10重量%、60 mg）およびトリフルオロ酢酸（0.2 μ L）を添加し、フラスコを排気し、水素でパージし、次いで、水素バルーン下で3時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、5% AcOH／メタノールで洗浄した。フィルタにかけた液を濃縮し、得られた残渣を1 mLのHCl（ジオキサン中4 N）で1時間処理し、次いで濃縮し、トルエンと共沸させた（3回）。得られた残渣を逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥すると、10.3 mg（6%、純度87%）の表題化合物がそのトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS（ESI）：R_T（分）=6.00、[M+H]⁺=721.5、方法=B。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 9.01–8.61（m，2 H）、8.00（t，J=32.4 Hz，5 H）、7.69（d，J=23.8 Hz，3 H）、7.33（d，J=144.9 Hz，2 H）、4.89–4.57（m，2 H）、4.57–3.87（m，7 H）、3.59（d，J=18.1 Hz，6 H）、3.28–3.01（m，3 H）、2.83（s，2 H）、2.05（d，J=50.5 Hz，2 H）、1.91–1.41（m，11 H）、1.41–0.60（m，25 H）、0.43（d，J=41.0 Hz，2 H）。

10

〔実施例23〕 2-（（3R，6S，9S，12S，15S，18R，19R）-9-（アミノメチル）-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-5，8，11，14，17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル）アセトアミド（トリフルオロ酢酸塩）

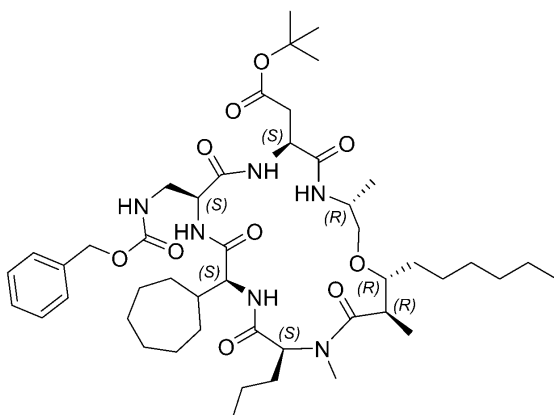
20



30

工程1。

tert-ブチル-2-〔（3R，6S，9S，12S，15S，18R，19R）-9-（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-5，8，11，14，17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル〕アセタート



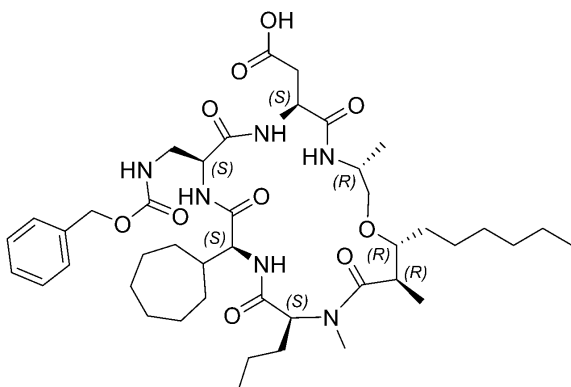
40

50

【0301】

実施例 8、工程 1～3 について記載した方法と同様の方法に従って、表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 885.6$ 。

工程 2。2-((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)酢酸



10

20

【0302】

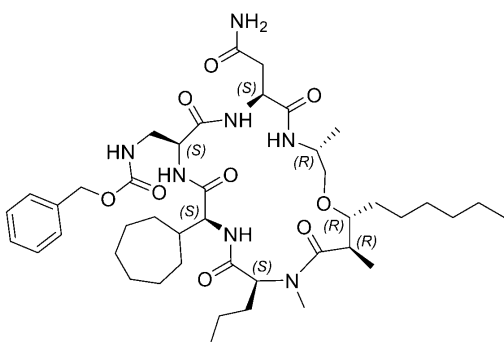
工程 1 からの生成物 (1.04 g、1.17 mmol) を 0℃ で 1 時間 TFA (15 mL) で処理し、次いで、真空下で濃縮した。逆相クロマトグラフィ (溶媒勾配: 0～70 % アセトニトリル / 水中 0.05 % TFA) によって残渣を精製して、表題化合物 (403 mg、収率 41.4 %) を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 829.5$ 。

工程 3。ベンジル-N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(2-アミノ-2-オキソエチル)-12-

シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロ

ピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-9-イル]メチル]カルバマート

30



40

【0303】

DMF (2.0 mL) 中の 2-((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)酢酸 (101 mg、0.120 mmol) の溶液に、HATU (92.0 mg、0.240 mmol) および DIPEA (62.0 mg、0.48 mmol) を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌した。混合物に、アンモニア (1.0 mL、TH

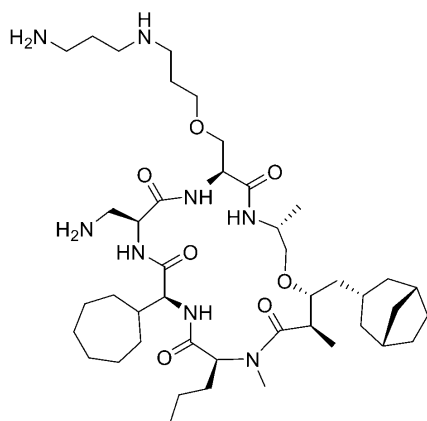
50

F 中 0.5 M) および塩化アンモニウム (13.0 mg、0.24 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。逆相クロマトグラフィ (溶媒勾配: 0~68% アセトニトリル/水中 0.05% TFA) によって残渣を精製して、表題化合物 (67.0 mg、収率 66.4%) を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 828.6$ 。

工程 4. 2-[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル] アセトアミド
[0304]

2-プロパノール (10 mL) 中の、ベンジル-N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(2-アミノ-2-オキソ-エチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル] メチル] カルバマート (67.0 mg、0.080 mmol) および Pd/C (100 mg、炭素上 10% Pd 担持) の混合物を水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を真空下で蒸発させた。分取 HPLC によって残渣を精製し、凍結乾燥させて、表題化合物をその TFA 塩 (12.3 mg) として、白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 694.5$ 、 $R_t = 2.43$ 分、方法=H。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62-8.18 (m, 2H)、8.02-7.92 (m, 4H)、7.48-7.21 (m, 2H)、6.93-6.86 (m, 1H)、4.62-4.41 (m, 1H)、4.32-4.22 (m, 1H)、4.18-4.10 (m, 1H)、3.86-3.78 (m, 1H)、3.30-3.22 (m, 3H)、3.10 (s, 2H)、3.02-2.91 (m, 2H)、2.71 (s, 1H)、2.21-2.02 (m, 2H)、1.76-1.52 (m, 8H)、1.48-1.22 (m, 20H)、1.05-0.85 (m, 13H)。

[実施例 24] (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-((3-アミノプロピル)アミノ)プロポキシ)メチル)-19-((1R, 3s, 5S)-ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)



工程 1. N-Me-ノルバリン-シクロヘプチルグリシン-Dap (Cbz)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-セリン-(2-クロロトリチル樹脂)

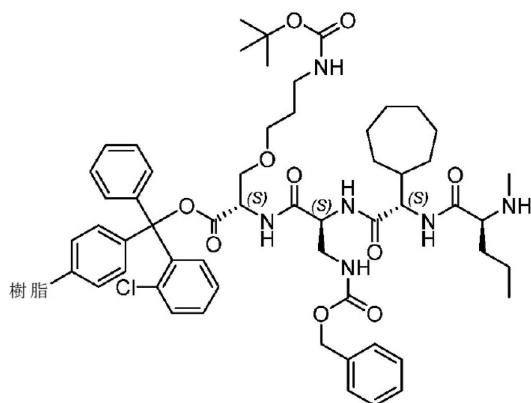
10

20

30

40

50



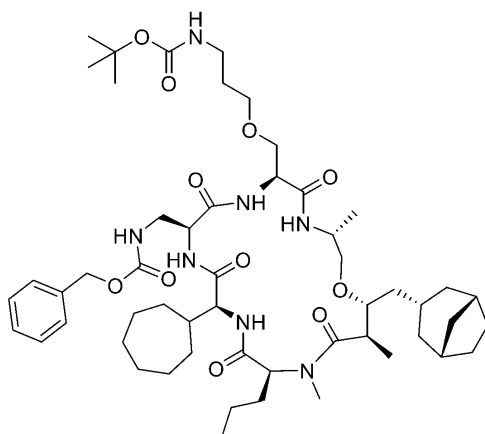
10

【0305】

実施例7、工程1において記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

工程2。tert-ブチルN-[3-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-19-[[[(1S, 5R)-3-ビシクロ[3.2.1]オクタニル]メチル]-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メトキシ]プロピル]カルバマート

20



30

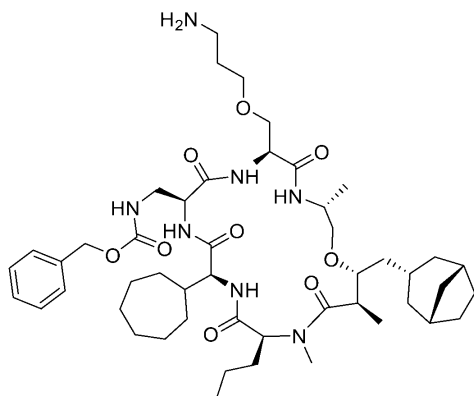
【0306】

工程1からの樹脂結合テトラペプチドおよび(2R, 3R)-4-[(1S, 5R)-3-ビシクロ[3.2.1]オクタニル]-3-[(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-2-メチルブタン酸(中間体5)を用いて、実施例13に記載されている方法と同様の以下の方法に従って表題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H]⁺=996.6。

40

工程3。ベンジルN-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(3-アミノプロポキシメチル)-19-[[[(1S, 5R)-3-ビシクロ[3.2.1]オクタニル]メチル]-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート

50



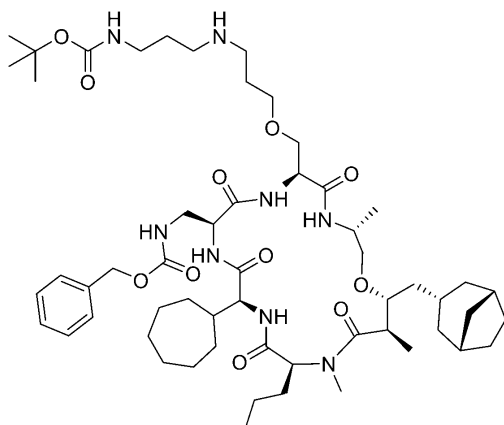
10

【0307】

工程2の生成物(430mg、0.43mmol)を0℃で1時間、TFA(12mL)で処理した。トルエン(10mL)を添加し、得られた溶液を真空下で濃縮した。100mLのDCMと5% Na₂CO₃溶液(20mL)の間に残渣を分配した。塩水(20mL)で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(385mg)を淡黄色の固体として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=896.6。

20

工程4。tert-ブチルN-[3-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-19-[[[(1S,5R)-3-ビシクロ[3.2.1]オクタニル]メチル]-12-シクロヘプチル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メトキシ]プロピルアミノ]プロピル]カルバマート



30

【0308】

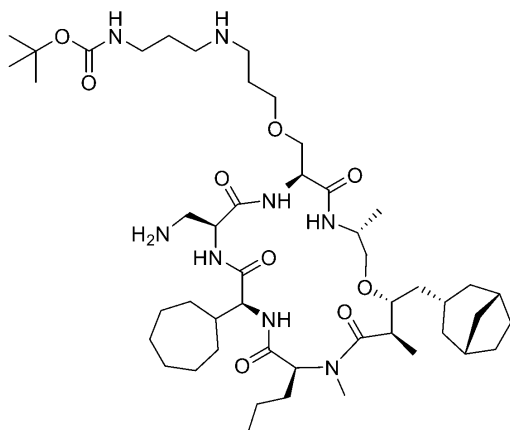
DCM(30mL)中の、工程3の生成物(385mg、0.430mmol)およびtert-ブチルN-(3-オキソプロピル)カルバマート(66.9mg、0.39mmol)を室温で2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(137mg、0.646mmol)をこの温度で添加した。反応混合物を室温まで温め、次に3時間室温で攪拌した。反応物を5% NH₄Cl水溶液(30mL)でクエンチし、相を分離した。水相をDCM(100mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。C18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物(194mg、収率42.9%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=1053.7。

40

工程5。tert-ブチルN-[3-[3-[[(3R,6S,9S,12S,15S

50

， 18 R， 19 R）－ 9－（アミノメチル）－ 19－ [[（1 S， 5 R）－ 3－ビシクロ
[3． 2． 1] オクタニル] メチル]－ 12－シクロヘプチル－ 3， 16， 18－トリメ
チル－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオキソ－ 15－プロピル－ 1－オキサ－ 4， 7
， 10， 13， 16－ペンタアザシクロノナデク－ 6－イル] メトキシ] プロピルアミノ
] プロピル] カルバマート



10

【 0 3 0 9 】

イソプロパノール（ 30 mL）中の N－ [3－ [3－ [[（ 3 R， 6 S， 9 S， 12 S
， 15 S， 18 R， 19 R）－ 9－（ベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－ 19－
[[（ 1 S， 5 R）－ 3－ビシクロ [3． 2． 1] オクタニル] メチル]－ 12－シクロ
ヘプチル－ 3， 16， 18－トリメチル－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオキソ－ 1
5－プロピル－ 1－オキサ－ 4， 7， 10， 13， 16－ペンタアザシクロノナデク－ 6
－イル] メトキシ] プロピルアミノ] プロピル] カルバマート（ 194 mg、 0． 184
mmol）の溶液に、パラジウム（炭素上 10 重量％、 194 mg）を加えた。混合物を
水素雰囲気下、室温で 2． 5 時間攪拌した。フィルタにかけることにより触媒を除去し、
フィルタにかけた液を真空下で濃縮すると、表題化合物（ 159 mg、収率 93． 9％）
が白色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。
LCMS（ESI）： [M+H]⁺ = 919． 7。

20

工程 6。（ 3 R， 6 S， 9 S， 12 S， 15 S， 18 R， 19 R）－ 9－（アミノメチ
ル）－ 6－（（ 3－（（ 3－アミノプロピル）アミノ）プロポキシ）メチル）－ 19－（
（ 1 R， 3 s， 5 S）－ビシクロ [3． 2． 1] オクタニル）－ 12－シ
クロヘプチル－ 3， 16， 18－トリメチル－ 15－プロピル－ 1－オキサ－ 4， 7， 1
0， 13， 16－ペンタアザシクロノナデカン－ 5， 8， 11， 14， 17－ペンタオン
【 0 3 1 0 】

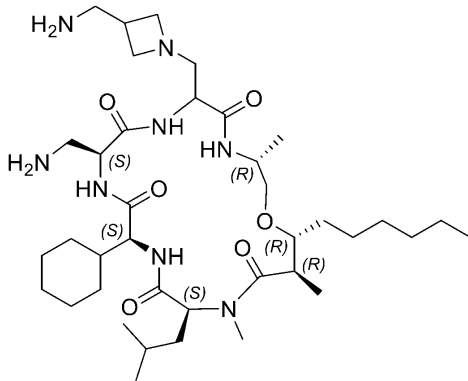
30

工程 5 の生成物（ 159 mg、 0． 173 mmol）を 0℃で 1 時間、TFA（ 10 mL）
で処理した。トルエン（ 10 mL）を添加し、混合物を真空下で濃縮した。分取 HPLC
によって残渣を精製した。カラム： XSelect CSH Prep C18 OBD Column、 5 μm、 19×150 mm；移動相 A：水（ 0． 05％ TFA）、移動相 B：MeOH――分取；流速： 25 mL／分；勾配： 20 分で 37％ B から 67％ B； 254／220 nm；R_t： 17． 09 分で、表題化合物をその TFA 塩（ 65 mg）として、白色の固体として得た。LCMS（ESI）： [M+H]⁺ = 819． 6、R_t = 2． 64 分、方法 = I。¹H NMR（ 400 MHz， DMSO-d₆）： δ 8． 72－8． 42（ m， 3 H）、8． 20－8． 02（ m， 5 H）、8． 00－7． 82（ m， 3 H）、7． 56－7． 44（ m， 1 H）、4． 58－4． 45（ m， 1 H）、4． 38－4． 11（ m， 2 H）、3． 89－3． 65（ m， 4 H）、3． 38－3． 12（ m， 4 H）、3． 09－2． 72（ m， 11 H）、2． 22－1． 99（ m， 4 H）、1． 89－1． 52（ m， 15 H）、1． 49－1． 21（ m， 16 H）、1． 09－0． 87（ 12 H）。

40

50

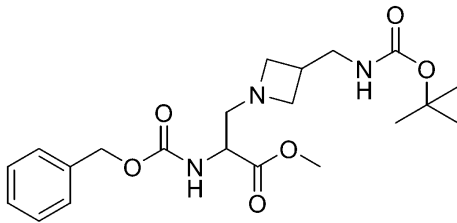
【実施例 25】 (3R, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 9 - (アミノメチル) - 6 - ((3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) - 12 - シクロヘキシル - 19 - ヘキシル - 15 - イソブチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)



10

工程 1。メチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) プロパノアート

20



【0311】

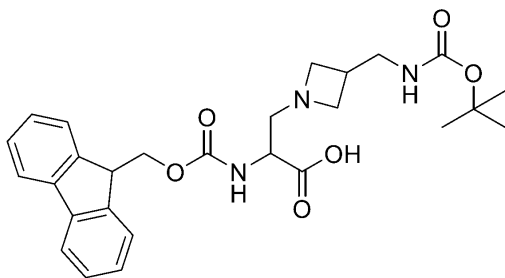
0℃のDCM (20 mL) 中の、メチル (2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシープロパノアート (2.5191 g、9.9471 mmol) およびトリエチルアミン (3.0 mL、21 mmol) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (0.90 mL、12 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した後、tert - ブチル (アゼチジン - 3 - イルメチル) カルバマート塩酸塩 (2.5107 g、10.935 mmol) およびトリエチルアミン (4.0 mL、28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液で反応混合物を洗浄し、さらに100 mLのDCMで水層を抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (120 g シリカ、溶媒勾配: DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) によって粗生成物を精製した。得られた高粘度のゴムを真空中で一晩乾燥させると、3.4092 g (81%) の表題化合物が得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 422.25; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.40 - 7.25 (m, 5H)、6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、5.03 (s, 2H)、4.02 - 3.93 (m, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.17 (q, J = 7.7 Hz, 2H)、3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H)、2.80 (q, J = 6.7 Hz, 2H)、2.70 - 2.55 (m, 2H)、2.42 - 2.33 (m, 1H)、1.37 (s, 9H)。

30

40

工程 2。2 - (((9H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル) プロパン酸

50



【0312】

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中のメチル 2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパノアート (3.4092 g, 8.088 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (水中 1.0 M、10.0 mL、10 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL の DCM 中に注ぎ、10% クエン酸水溶液で洗浄した。水性部分をさらに 3 × 100 mL の DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させ、真空下で一晩乾燥させた。得られた物質をエタノール (20 mL) 中に溶解した。窒素雰囲気下で、パラジウム (炭素上 10 重量%) (271.7 mg, 0.2554 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を水素バルーン下、室温で 4 時間攪拌し、次いで、セライトを通してフィルタにかけ、200 mL のエタノールですすぎ、真空中で蒸発させた。炭酸水素ナトリウム (2.066 g, 24.5 mmol) および Fmoc-OSu (3.274 g, 9.706 mmol) を加えた、水 (15 mL) および 1, 4-ジオキサン (15 mL) 中に得られた物質を溶解した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、100 mL の DCM で希釈し、10% クエン酸水溶液で洗浄した。水性部分をさらに 100 mL の DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (120 g シリカ、溶媒勾配: DCM 中 0~15% メタノール) によって粗生成物を精製すると、2.3477 g (59%) の表題化合物が得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 496.25$ 。

工程 3。(3R, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-((3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン

【0313】

2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)プロパン酸を用い、実施例 11 について記載された手順と同様の手順に従って、表題化合物 (2つのジアステレオマーの混合物) を調製した。LCMS (ESI): R_T (分) = 8.55 および 8.70、 $[M+H]^+ = 735.6$ 、方法 = B; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80-8.51 (m, 1H)、8.38-8.17 (m, 1H)、8.17-7.91 (m, 3H)、7.91-7.56 (m, 4H)、4.73-3.64 (m, 8H)、3.02 (d, $J = 104.9$ Hz, 10H)、2.73 (s, 1H)、2.09-1.45 (m, 10H)、1.45-0.73 (m, 33H)。

【実施例 26】(2S)-2, 3-ジアミノ-N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]プロパンアミド (トリフルオロ酢酸塩)

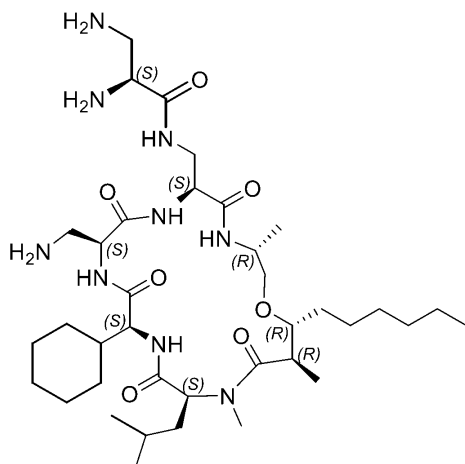
10

20

30

40

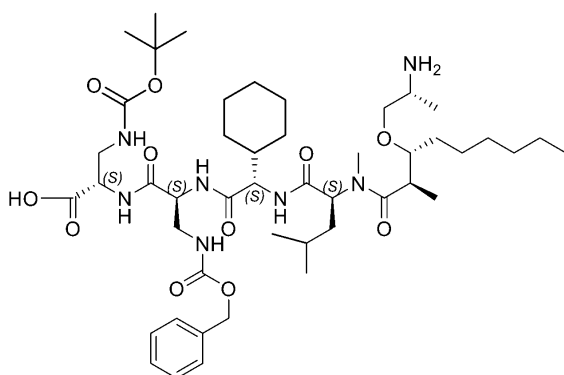
50



10

工程 1。 (2S) - 2 - [[(2S) - 2 - [[(2S) - 2 - [[(2S) - 2 - [[(2R, 3R) - 3 - [(2R) - 2 - アミノプロポキシ] - 2 - メチル - ノナノイル] - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ペンタノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチル] アミノ] - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパノイル] アミノ] - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸

20



30

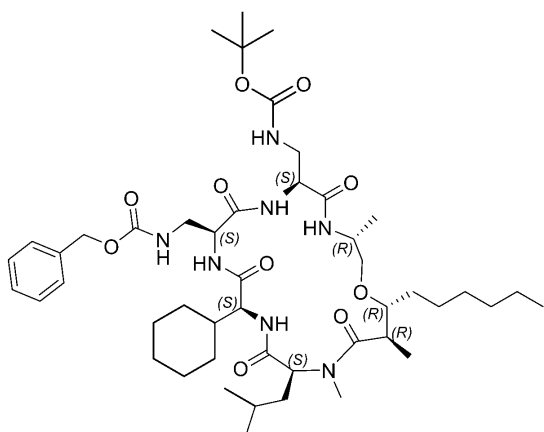
【 0 3 1 4 】

適切に保護されたアミノ酸を使用して、実施例 11、工程 1 について記載された手順と同様の手順に従って表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 918.5$ 。

工程 2。tert - ブチル N - [[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 9 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 12 - シクロヘキシル - 19 - ヘキシル - 15 - イソブチル - 3, 16, 18 - トリメチル - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオキソ - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデク - 6 - イル] メチル] カルバマート

40

50



10

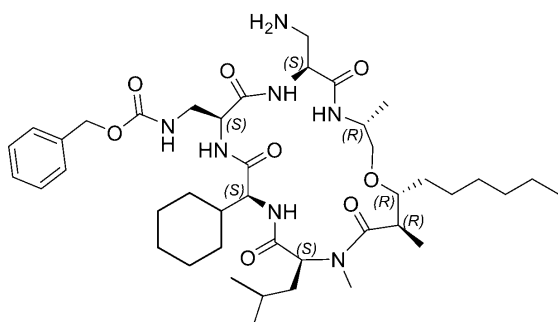
【0315】

(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2R, 3R)-3-[(2R)-2-アミノプロポキシ]-2-メチル-ノナノイル]-メチル-アミノ]-4-メチル-ペンタノイル]アミノ]-2-シクロヘキシル-アセチル]アミノ]-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパノイル]アミノ]-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (1.2 g、1.3 mmol) を 1.2 L の THF 中に溶解し、DIPEA (0.69 mL、4 mmol) を投入した。HATU (1.1 g、2.6 mmol) を 6 mL の DMF 中に溶解し、上記混合物に添加した。次いで、混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で蒸発させた。次いで、酢酸エチルおよび水で残渣を希釈し、激しく振盪し、分配した。次いで、真空中で有機部分を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (125 g シリカ、DCM 中 0~10% MeOH) によって残渣を精製して、表題化合物 (650 mg、0.72 mmol、収率 55%) を得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 900.5$ 。

20

工程 3. ベンジル N-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート

30



40

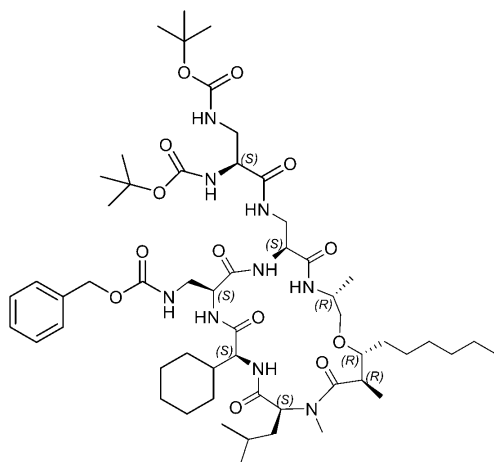
【0316】

tert-ブチル N-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]カルバマート (600 mg、0.66 mmol) を 4 mL の DCM 中に溶解し、1.6 mL の トリイソプロピルシラン および 0.8 mL の TFA を投入した。次いで、混合物を室温で 1 時間攪拌し、トルエンで希釈し、真空中で濃縮した。次いで、EtOAc で残渣を希釈し、0.10 mL の TEA を充填し、水で希釈した。次いで、混合物を激しく振盪し、分配した。次いで、有機物を真空中で濃縮して、表題化合物 (540 mg

50

、0.66 mmol、収率100%)を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 800.5$ 。

工程4。tert-ブチルN-[(1S)-2-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチルアミノ]-1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-オキソ-エチル]カルバマート



10

20

【0317】

(2S)-2, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(190 mg、0.63 mmol)を2 mLのDMF中に溶解し、HATU(243 mg、0.63 mmol)およびTEA(174 μ L、1.25 mmol)を投入した。次いで、混合物を室温で5分間攪拌し、0.30 mLのDMF中に溶解したベンジルN-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート(290 mg、0.36 mmol)に添加した。次いで、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物に1 mLの飽和NaHCO₃水溶液を投入し、室温で5分間攪拌した。次いで、EtOAcおよび水で混合物を希釈し、激しく振盪し、分配した。次いで、有機部分を水で2回洗浄し、真空中で濃縮すると、表題化合物(400 mg、0.36 mmol、収率100%)が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 1086.7$ 。

30

工程5。(2S)-2, 3-ジアミノ-N-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]プロパンアミド(トリフルオロ酢酸塩)

40

【0318】

tert-ブチルN-[(1S)-2-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチルアミノ]-1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-オキソ-エチル]カルバマート(400 mg、0.36 mmol)を40 mLの1:1イソプロパノール:EtOAc中に溶解し、HCube装置(10% Pd/C、50℃、75 psi)を介して水素化に供した。次いで、混合物を真空中で濃縮し

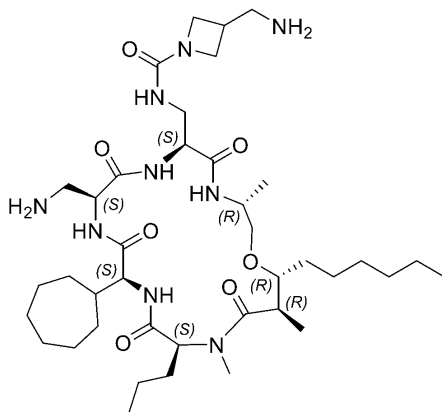
50

た。

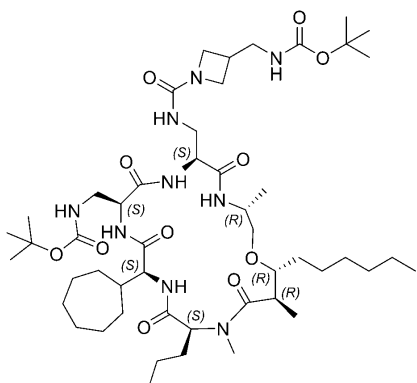
【0319】

次いで、4 mL の D C M 中に残渣を溶解し、1 mL のトリイソプロピルシランおよび 0.80 mL の T F A を投入した。次いで、混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮し、ジオキサンと 2 回共沸させた。次いで、逆相 H P L C によって残渣を精製して、表題化合物 (88 mg、0.11 mmol、収率 36%) を得た。L C M S (E S I) : R_T (分) = 9.11、 $[M+H]^+ = 753.8$ 、方法 = B。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)、7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、4.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、4.25 (s, 1H)、4.05 (s, 1H)、3.85 (s, 2H)、3.72 (s, 1H)、3.20 (s, 1H)、3.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)、2.98–2.70 (m, 5H)、1.87 (s, 2H)、1.65–1.58 (m, 14H)、1.27 (s, 13H)、1.11 (s, 1H)、1.06–0.81 (m, 17H)。

【実施例 27】 3-(アミノメチル)-N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル] メチル] アゼチジン-1-カルボキサミド (トリフルオロ酢酸塩)



工程 1。tert-ブチル N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-6-[[[3-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル] アゼチジン-1-カルボニル] アミノ] メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル] メチル] カルバマート



【0320】

THF (5mL) 中の、N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -6-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル] メチル] カルバマート (70.1mg、0.0090mmol、実施例14工程2) および1, 1'-カルボニルジイミダゾール (29.7mg、0.18mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、tert-ブチル (アゼチジン-3-イルメチル) カルバマート (34.4mg、0.18mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。0~53%アセトニトリル/水中0.1%TFAで溶出するC18カラムの逆相フラッシュクロマトグラフィによって残渣を精製して、表題化合物 (65.4mg、収率73.1%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 978.8$ 。

10

工程2。3-(アミノメチル)-N-[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) -9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル] メチル] アゼチジン-1-カルボキサミド

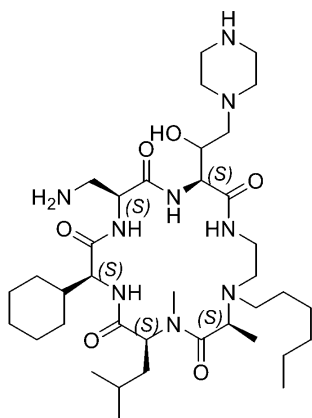
【0321】

工程1の生成物 (93.2mg、0.10mmol) を、攪拌しながら0℃で30分間、TFA (3mL) で処理した。混合物を真空下で濃縮した。分取LCMSによって残渣を精製して、表題化合物をそのTFA塩 (28.4mg) として、白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 778.6$ 、 $R_t = 2.7$ 分、方法=I。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.75-8.55 (m, 1H)、8.21-7.75 (m, 8H)、7.45-7.26 (m, 1H)、4.65-4.17 (m, 3H)、3.93-3.85 (m, 5H)、3.61-3.44 (m, 4H)、3.39-3.35 (m, 3H)、3.15-3.03 (m, 4H)、2.93-2.82 (m, 3H)、2.19-1.98 (m, 2H)、1.86-1.65 (m, 8H)、1.55-1.25 (m, 18H)、1.00-0.88 (m, 12H)。

20

【実施例28】 (3S, 6S, 9S, 12S, 15S) -6-(アミノメチル)-9-シクロヘキシル-16-ヘキシル-3-(1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)

30

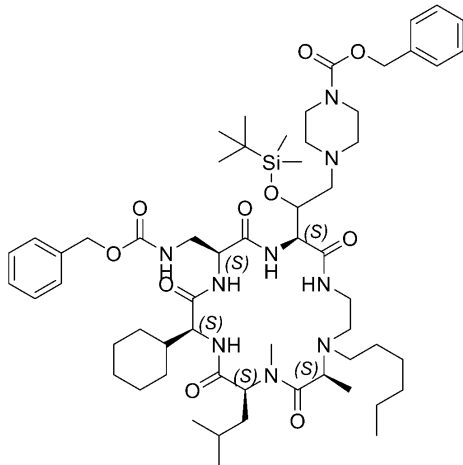


40

工程1。ベンジル4-(2-((2S, 8S, 11S, 14S, 17S) -17-(((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) メチル) -14-シクロヘキシル-7-ヘキシル-11-イソブチル-8, 10-ジメチル-3, 9, 12, 15, 18-ペンタオキ

50

ソー１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロオクタデカン－２－イル）－２－
（（*tert*－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシラ
ート



10

【０３２２】

中間体９および中間体Ｔ６を使用し、実施例２２について記載した手順と同様の手順に従って、表題化合物を得た。

20

工程２。（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ）－６－（アミノメチル）－９－シクロヘキシル－１６－ヘキシル－３－（１－ヒドロキシ－２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－１２－イソブチル－１３，１５－ジメチル－１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロオクタデカン－２，５，８，１１，１４－ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）

【０３２３】

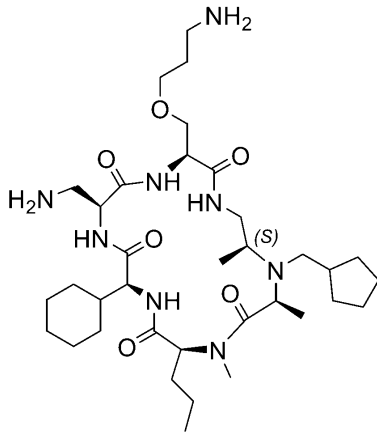
ＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解された工程１からの物質（５０ｍｇ）に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（１ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｎ）を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物をＩＰＡＣで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、未精製のベンジル４－（２－（（２Ｓ，８Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１７－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－１４－シクロヘキシル－７－ヘキシル－１１－イソブチル－８，１０－ジメチル－３，９，１２，１５，１８－ペンタオキソー１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロオクタデカン－２－イル）－２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシラートを得た。実施例２２（工程６）に記載されている手順と同様の手順を使用して、この物質を表題化合物に変換し、次いで、逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｒ_T（分）＝５．９５；[M+H]⁺＝７３６．５、方法＝Ｂ。

30

〔実施例２９〕（３Ｓ，６Ｓ，９Ｓ，１２Ｓ，１５Ｓ，１７Ｓ）－６－（アミノメチル）－３－（（３－アミノプロポキシ）メチル）－９－シクロヘキシル－１６－（シクロペンチルメチル）－１３，１５，１７－トリメチル－１２－プロピル－１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサアザシクロオクタデカン－２，５，８，１１，１４－ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）

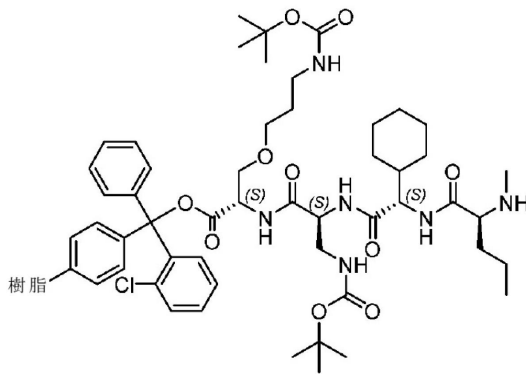
40

50



10

工程 1。N-Me-ノルバリン-シクロヘキシルグリシン-Dap (Boc)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-セリン-(2-クロロトリチル樹脂)



20

【0324】

実施例 7、工程 1 において記載した方法と同様の方法に従って、樹脂結合テトラペプチドを調製した。

30

工程 2。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 17S)-6-(アミノメチル)-3-((3-アミノプロポキシ)メチル)-9-シクロヘキシル-16-(シクロペンチルメチル)-13, 15, 17-トリメチル-12-プロピル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン

【0325】

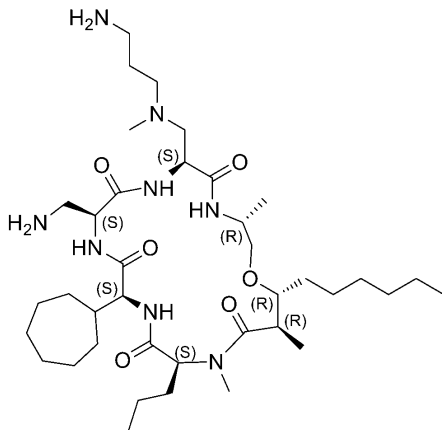
工程 1 からの樹脂結合テトラペプチドおよび (2S)-2-[シクロペンチルメチル-[(1S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-1-メチル-エチル]アミノ]プロパン酸 (中間体 T21) を用い、実施例 12、工程 2~4 に記載されている方法と同様の方法に従って、表題化合物をその TFA 塩として調製した。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 693.5$ 、 $R_t = 1.9$ 分、方法 = J。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92-8.75 (m, 1H)、8.18-7.92 (m, 4H)、7.81-7.70 (m, 4H)、4.85-4.72 (m, 1H)、4.58-4.50 (m, 1H)、4.24-4.07 (m, 3H)、3.95-3.77 (m, 2H)、3.28-3.09 (m, 8H)、2.91-2.82 (m, 4H)、2.14-1.92 (m, 5H)、1.80-1.71 (m, 5H)、1.67-1.58 (m, 6H)、1.57-1.50 (m, 5H)、1.44-1.40 (m, 2H)、1.29-1.02 (m, 10H)、0.99-0.88 (m, 4H)。

40

【実施例 30】(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-[[3-アミノプロピル(メチル)アミノ]メチル]-12-シクロヘ

50

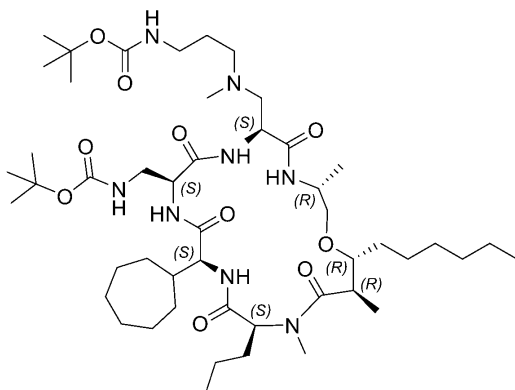
ブチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサー
4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-
ペントン (トリフルオロ酢酸塩)



10

工程1。tert-ブチルN-[3-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-12-シクロ
ヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-
ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサー-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシ
クロノナデク-6-イル]メチル-メチル-アミノ]プロピル]カルバマート

20



30

【0326】

tert-ブチルN-[3-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-1-オキサー-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチルアミノ]プロピル]カルバマート (実施例14、工程3) (201mg、0.218mmol) のエタノール (5mL) 中の溶液に、パラホルムアルデヒド (71.7mg、2.39mmol) および酢酸 (26.1mg、0.435mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (54.7mg、0.87mmol) を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。C18カラムの逆相クロマトグラフィ (0~50%アセトニトリル/水中0.1%TFA) によって残渣を精製して、表題化合物 (119mg) を白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 937.8$ 。

40

工程2。(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-6-[[[3-アミノプロピル(メチル)アミノ]メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサー-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

50

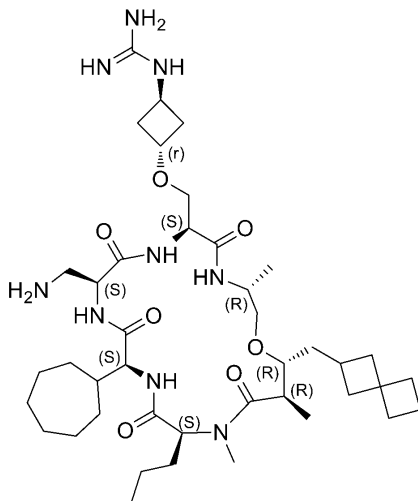
【0327】

工程1の生成物(119mg、0.126mmol)を0℃で30分間、TFA(5.0mL)で処理し、次いで、真空下で濃縮した。分取LCMSによって残渣を精製して、表題化合物(9.90mg)をそのTFA塩として、白色の固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 737.6$ 、 $R_t = 2.5$ 分、方法=I。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.62–9.45 (m, 1H)、8.62–8.35 (m, 1H)、8.18–8.12 (m, 1H)、8.02–7.92 (m, 2H)、7.88–7.74 (m, 3H)、7.52–7.41 (m, 1H)、7.29–6.95 (m, 1H)、4.62–4.55 (m, 1H)、4.30–4.22 (m, 1H)、4.09–4.02 (m, 1H)、3.92–3.80 (m, 2H)、3.30–3.08 (m, 10H)、2.97–2.74 (m, 8H)、2.15–2.07 (m, 2H)、1.98–1.88 (m, 4H)、1.75–1.59 (m, 7H)、1.45–1.24 (m, 17H)、1.05–0.85 (m, 11H)。

10

【実施例31】 1-((1S, 3r)-3-(((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メトキシ)シクロブチル)グアニジン(トリフルオロ酢酸塩)

20

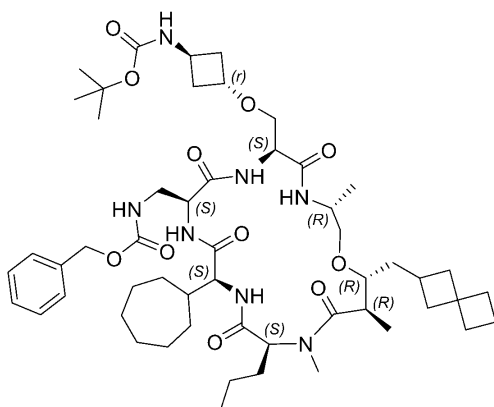


30

工程1。tert-ブチルN-[3-[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル]メトキシ]シクロブチル]カルバマート

40

50



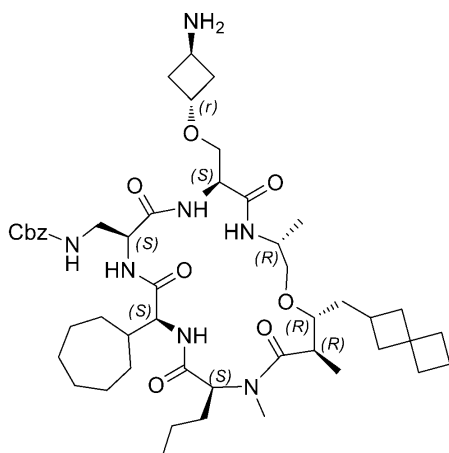
10

【0328】

表題化合物を、実施例 8、工程 1～3 に記載されている方法と同様の方法に従って調製した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 994.6$ 。

工程 2。ベンジル (((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 6 - (((1r, 3S) - 3-アミノシクロブトキシ) メチル) - 12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-9-イル) メチル) カルバマート

20



30

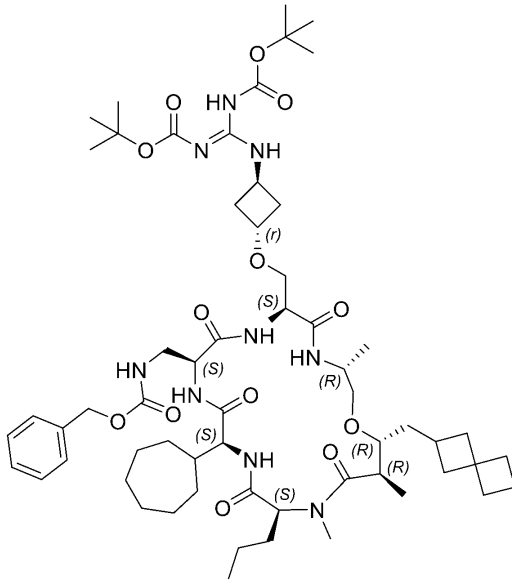
【0329】

工程 1 の生成物 (577mg、0.580mmol) を 0℃ で 1 時間、TFA (10mL) で処理し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をトルエン (2×10mL) と共蒸発させて、残留 TFA を除去した。その粗生成物を、さらに精製することなく次の工程において TFA 塩として直接使用した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 894.6$ 。

工程 3。tert-ブチル (NZ) - N - [[[3 - [((3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R) - 9 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル) メトキシ] シクロブチル] アミノ] - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチレン] カルバマート

40

50



10

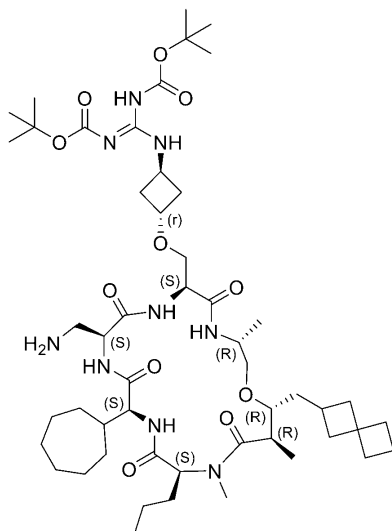
【0330】

工程2からの粗生成物（519mg）のエタノール（60mL）中の溶液に、（Z）-tert-ブチル（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）（1H-ピラゾル-1-イル）メチレン）カルバマート（360mg、1.16mmol）およびDIPEA（0.40mL、2.3mmol）を室温で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。DCM（150mL）中に残渣を溶解し、水中10%塩化アンモニウム（2×150mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。C18カラムの逆相クロマトグラフィ（0～100%アセトニトリル／水中0.05%TFA）によって残渣を精製して、表題化合物（281mg）を無色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=1136.7。

20

工程4。tert-ブチル（NZ）-N-[[[3-[[（3R，6S，9S，12S，15S，18R，19R）-9-（アミノメチル）-12-シクロヘプチル-3，16，18-トリメチル-5，8，11，14，17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-（スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル）-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メトキシ]シクロブチル]アミノ]-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）メチレン]カルバマート

30



40

【0331】

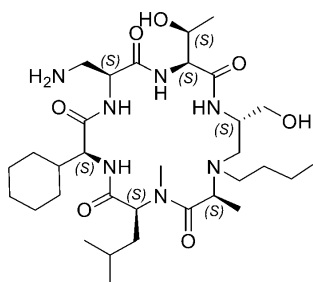
50

工程 3 からの生成物 (281 mg、0.247 mmol) を、2-プロパノール (35 mL) 中 Pd/C (280 mg、10% Pd 担持炭素) と合わせ、水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。フィルタにかけることによって触媒を除去し、フィルタにかけた液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (220 mg、収率 88.8%) を無色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 1002.8$ 。

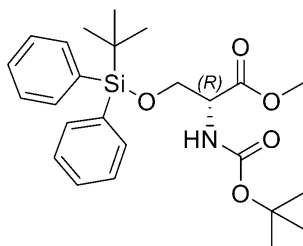
工程 5。1-((1*S*, 3*r*)-3-(((3*R*, 6*S*, 9*S*, 12*S*, 15*S*, 18*R*, 19*R*)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-3, 16, 18-トリメチル-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオキソ-15-プロピル-19-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-6-イル)メトキシ)シクロブチル)グアニジン
【0332】

工程 4 からの生成物 (220 mg、0.220 mmol) を 0℃ で 4 時間 TFA (4.0 mL) で処理し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をトルエン (2×10 mL) と共蒸発させた。分取 HPLC によって粗生成物を精製して、表題化合物 (45.3 mg) をその TFA 塩として、白色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 802.6$ 、 $R_t = 2.72$ 分、方法 = I。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.56–8.31 (m, 1H)、8.18–8.12 (m, 2H)、8.08–7.99 (m, 4H)、7.92–7.85 (m, 1H)、7.34–7.06 (m, 4H)、4.52–4.35 (m, 2H)、4.20–4.08 (m, 2H)、4.02–3.92 (m, 2H)、3.88–3.80 (m, 1H)、3.68–3.60 (m, 1H)、3.52–3.42 (m, 1H)、3.41–3.34 (m, 1H)、3.32–3.12 (m, 6H)、3.15 (s, 1H)、2.73 (s, 2H)、2.31–2.23 (m, 3H)、2.16–1.98 (m, 8H)、1.88–1.81 (m, 2H)、1.78–1.72 (m, 3H)、1.69–1.55 (m, 8H)、1.53–1.45 (m, 6H)、1.32–1.21 (m, 3H)、0.99–0.89 (m, 6H)、0.88–0.83 (m, 3H)。

【実施例 32】 (3*S*, 6*S*, 9*S*, 12*S*, 15*S*, 18*S*)-6-(アミノメチル)-16-ブチル-9-シクロヘキシル-3-((*S*)-1-ヒドロキシエチル)-18-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13, 15-ジメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2, 5, 8, 11, 14-ペンタオン



工程 1: メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-(tert-ブチルジフェニルシリル)-D-セリナート

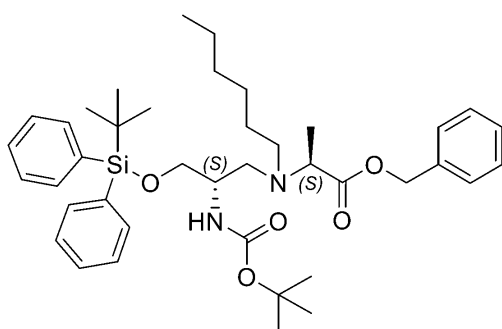


【0333】

メチル(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノアート塩酸塩(2.8g、18mmol)のTHF/水混合物中の懸濁液に、ジ-tert-ブチルカーボナート(3.8g、22mmol)および重炭酸ナトリウム(1.5g、18mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物をIPACで希釈し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をDCM(30mL)中に溶解し、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(5.9g、22mmol)およびイミダゾール(2.5g、36mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物をIPACで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィ(シリカゲル0~50%IPAC/ヘプタン)によって残渣を精製すると、表題化合物(8.1g、98%)が得られた。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.61-7.53(m, 3H)、7.48-7.34(m, 7H)、5.41(d, J=8.8Hz, 1H)、4.50-4.30(m, 1H)、4.06(dd, J=10.1, 3.0Hz, 1H)、3.89(dd, J=10.1, 3.1Hz, 1H)、3.74(s, 3H)、1.46(s, 9H)、1.03(s, 9H)。

10

工程2: ベンジルN-(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)プロピル)-N-ヘキシル-L-アラニナート



20

【0334】

工程1からの残渣を無水THF(30mL)中に溶解し、氷浴中で冷却した。水素化アルミニウムリチウム(8.85mL、THF中2M)を添加し、反応混合物を2時間にわたって室温まで加温した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応混合物をクエンチし、セライトを通してフィルタにかけることによって固体を除去した。フィルタにかけた液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、未精製のtert-ブチル(S)-(1-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバマートを得た。

30

【0335】

実施例20の工程4に記載されているように、この物質をアルデヒドに変換して、tert-ブチルN-[(1R)-1-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-2-オキソエチル]カルバマート(3.5g、54%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.66(s, 1H)、7.69-7.56(m, 4H)、7.51-7.35(m, 6H)、5.40(d, J=7.6Hz, 1H)、4.42-3.88(m, 3H)、1.45(d, J=9.5Hz, 9H)、1.03(s, 9H)。

40

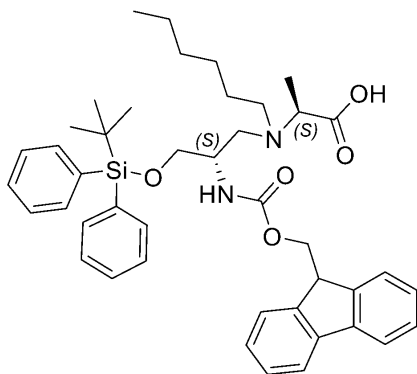
【0336】

実施例20の工程5に記載されている手順に従って、この物質を表題化合物(1.75g、55%)に変換した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.70-7.52(m, 4H)、7.48-7.30(m, 11H)、5.10(s, 2H)、4.73(s, 1H)、3.79-3.50(m, 4H)、2.88-2.67(m, 2H)、2.63-2.40(m, 2H)、1.43(s, 9H)、1.38-1.18(

50

m, 11 H)、1.05 (s, 9 H)、0.94–0.81 (m, 3 H)。

工程3。N-((S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル)-N-ヘキシル-L-アラニン



10

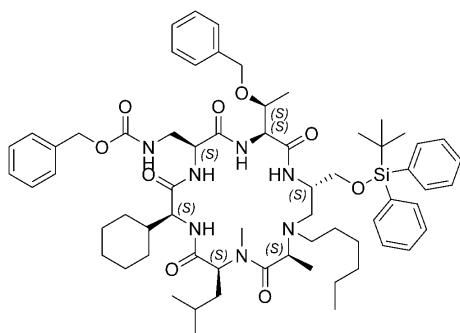
【0337】

ベンジル N-((S)-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) プロピル)-N-ヘキシル-L-アラニナート (1.75 g) を、実施例20の工程6および7に記載のように表題化合物 (1.0 g、54%) に変換した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (d, J=7.6 Hz, 2 H)、7.60 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 6 H)、7.46–7.34 (m, 8 H)、7.32–7.19 (m, 2 H)、5.98 (d, J=7.4 Hz, 1 H)、4.33 (d, J=8.5 Hz, 2 H)、4.18 (t, J=7.2 Hz, 1 H)、3.97–3.59 (m, 4 H)、3.07–2.93 (m, 2 H)、2.73 (d, J=56.2 Hz, 2 H)、1.51 (s, 2 H)、1.42–1.35 (m, 3 H)、1.22 (d, J=11.7 Hz, 6 H)、1.08 (s, 9 H)、0.88–0.78 (m, 3 H)。

20

工程4。ベンジル ((2S, 5S, 8S, 11S, 14S, 17S)-5-((S)-1-(ベンジルオキシ) エチル)-17-シクロヘキシル-8-(((2,2-ジメチル-1,1-ジフェニルプロピル) ジメチルシリル) オキシ) メチル)-10-ヘキシル-14-イソブチル-11,13-ジメチル-3,6,12,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2-イル) メチル) カルバマート

30



40

【0338】

工程2からの中間体を使用し、実施例20の工程8および9に記載されている手順と同様の手順に従って、表題化合物 (0.30 g) を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺=1145.8。

工程5。(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18S)-6-(アミノメチル)-1

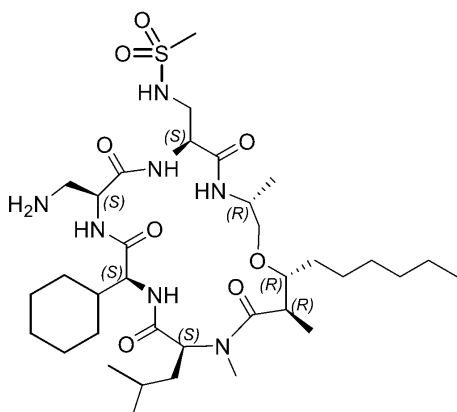
50

6-ブチル-9-シクロヘキシル-3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-18-(ヒドロキシメチル)-12-イソブチル-13,15-ジメチル-1,4,7,10,13,16-ヘキサアザシクロオクタデカン-2,5,8,11,14-ペンタオン

【0339】

工程4からの中間体を使用し、実施例28、工程2に記載されている手順と同様の手順に従って、表題化合物をそのTFA塩として調製した。LCMS(ESI): R_T (分)=7.807、 $[M+H]^+=682.5$ 、方法B(純度:82%)。

【実施例33】N-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデク-6-イル]メチル]メタンスルホンアミド(トリフルオロ酢酸塩)



【0340】

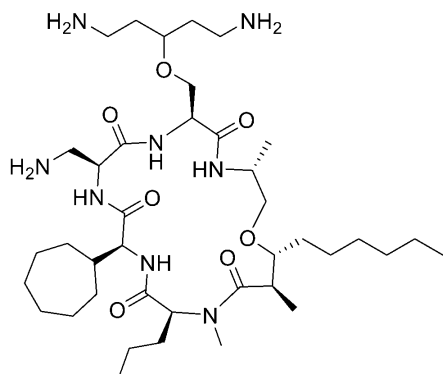
ベンジルN-[[(3R,6S,9S,12S,15S,18R,19R)-6-(アミノメチル)-12-シクロヘキシル-19-ヘキシル-15-イソブチル-3,16,18-トリメチル-5,8,11,14,17-ペンタオキソ-1-オキサ-4,7,10,13,16-ペンタアザシクロノナデク-9-イル]メチル]カルバマート(実施例26、工程3)(60mg、0.68mmol)を0.20mLのDCM中に溶解し、DIPEA(26μL、0.15mmol)およびメタンスルホンクロリド(6μL、0.075mmol)を投入した。次いで、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、EtOAcおよび水で混合物を希釈し、激しく振盪し、分配した。次いで、有機部分を水で1回洗浄し、真空中で濃縮した。

【0341】

次いで、5mLの1:1イソプロパノール:EtOAc中に残渣を溶解し、0.1mLのTFAを投入した。次いで、HCube装置(10% Pd/C、50°C、75 psi)を使用して混合物を水素化した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、逆相HPLCによって精製すると、表題化合物(21mg、0.028mmol、収率41%)が得られた。LCMS(ESI): R_T (分)=12.17、 $[M+H]^+=744.5$ 、方法=B; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33-8.07(m, 2H)、7.86(d, J=7.1Hz, 3H)、7.46(t, J=8.8Hz, 1H)、7.14-7.00(m, 1H)、6.51(s, 1H)、4.61(dd, J=10.3, 5.1Hz, 1H)、4.19(d, J=8.1Hz, 1H)、3.99(s, 1H)、3.93(s, 1H)、3.83(s, 1H)、3.73(s, 1H)、3.10(s, 1H)、2.90(dd, J=10.0, 8.1Hz, 4H)、2.81(d, J=6.9Hz, 1H)、2.07(s, 1H)、1.75(d, J=12.9Hz, 1H)、1.65(s, 8H)、1.53(s, 1H)、1.26(s, 15H)、1.10(d, J=12.2Hz, 1H)、1.09-0.93(m, 4H)、0.97-0.81(m, 1

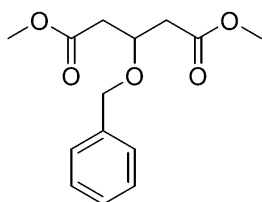
3 H)。

〔実施例 3 4〕 (3 R, 6 S, 9 S, 12 S, 15 S, 18 R, 19 R) - 9 - (アミノメチル) - 12 - シクロヘプチル - 6 - (((1, 5 - ジアミノペンタン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 19 - ヘキシル - 3, 16, 18 - トリメチル - 15 - プロピル - 1 - オキサ - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタアザシクロノナデカン - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタオン (トリフルオロ酢酸塩)



10

工程 1。ジメチル 3 - (ベンジルオキシ) ペンタンジオアート



20

【 0 3 4 2 】

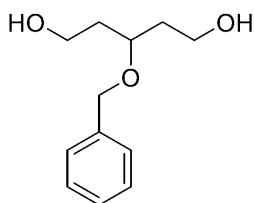
丸底フラスコに、ジメチル 3 - ヒドロキシペンタンジオアート (10 mL、67.7 mmol)、クロロトリメチルシラン (12.9 mL、135 mmol)、および DCM (135 mL) を添加した。反応フラスコを氷 / 水浴中で 0℃ に冷却した。冷却されたら、イミダゾール (9.2 g、135 mmol) を 2 回に分けて添加した。10 分後、冷却浴を取り除き、反応物を室温で一晩攪拌したままにした。反応物をフィルタにかけて過剰のイミダゾールを除去し、DCM ですすぎ、約 20% 体積に濃縮した。ジエチルエーテルを添加し、有機層を水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。未精製の残渣をアセトニトリル (150 mL) 中に溶解し、トリエチルシラン (7.2 mL、45.0 mmol) および塩化第二鉄 (1.2 g、7.5 mmol) で処理した。反応物を室温で 25 分間攪拌したままにし、次いで、ベンズアルデヒド (4.6 mL、45.0 mmol) を添加し、一晩攪拌したままにした。翌日、反応物を濃縮し、水で処理し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ (0 ~ 100% 酢酸エチル / ヘプタン) によって残渣を精製して、表題化合物 (6.71 g、収率 67%) を無色透明の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (m, 2 H)、7.26 (m, 3 H)、4.5 (s, 2 H)、4.18 (m, 1 H)、3.60 (s, 6 H)、2.65 (d, J = 6.3 Hz, 4 H)。

30

40

工程 2。3 - (ベンジルオキシ) ペンタン - 1, 5 - ジオール

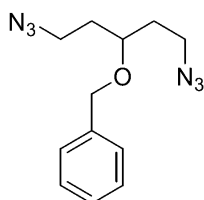
50



【0343】

丸底フラスコに、ジメチル3-ベンジルオキシペンタンジオアート（1.05 g、19.7 mmol）およびTHF（8 mL）を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで、水素化リチウムアルミニウム（ジエチルエーテル中2 M溶液）（9.8 mL、19.7 mmol）を10分間にわたって反応物に徐々に添加した。0℃で20分間攪拌した後、反応物を室温まで温め、3時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、0.75 mLの水、次いで0.75 mLのNaOH（水中の15% w/w溶液）、最後に2.24 mLの水でクエンチした。10分後、フラスコを室温まで加温し、酢酸エチルで希釈し、さらに45分間放置して攪拌した。フィルタにかけることによって、得られた懸濁液を除去し、フィルタにかけた液を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけて、濃縮した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（0-15%メタノール／DCM）によって残渣を精製して、表題化合物（0.702 g、収率85%）を無色透明の油として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.38-7.22（m，5 H）、4.46（s，2 H）、4.37（t，J=5.1 Hz，2 H）、3.64（tt，J=6.9，5.3 Hz，1 H）、3.49（td，J=6.7，5.1 Hz，4 H）、1.74-1.56（m，4 H）。

工程3。（（（1，5-ジアジドペンタン-3-イル）オキシ）メチル）ベンゼン



【0344】

丸底フラスコに、3-ベンジルオキシペンタン-1，5-ジオール（0.49 g、2.33 mmol）およびDCM（11.6 mL）を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン（0.97 mL、6.99 mmol）およびメタンスルホン酸無水物（1.05 g、5.82 mmol）で処理した。0℃で5分間攪拌した後、反応フラスコを室温まで温めた。4時間後、反応物を真空中で蒸発させた。未精製の残渣をDMF（10.5 mL）中に溶解し、アジ化ナトリウム（0.76 g、11.6 mmol）で処理し、次いで、50℃に一晩加熱した。翌日、反応物を水でクエンチし、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、0.588 gの未精製物質が得られ、これをそのまま次の工程に用いた。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.40-7.24（m，5 H）、4.48（s，2 H）、3.59（quin，J=5.9 Hz，1 H）、3.48-3.33（m，4 H）、1.78（td，J=7.0，6.0 Hz，4 H）。

工程4。ジ-tert-ブチル（3-ヒドロキシペンタン-1，5-ジイル）ジカルバマート

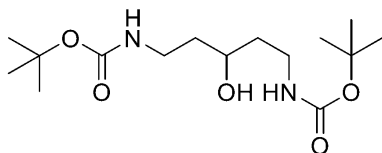
10

20

30

40

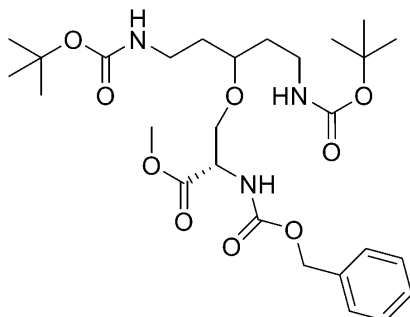
50



【0345】

工程3からの未精製残渣をエタノール（111mL）およびジ-tert-ブチルジカルボナート（1.5g、6.68mmol）と合わせ、気泡窒素ガスで5分間パージした。パラジウム（炭素上10重量%）（0.950g、0.891mmol）を添加し、反応フラスコに空気をパージし、水素ガスを充填し直し（3回繰り返す）、次いで、水素ガスのバルーン下で一晩攪拌した。エタノールで溶出するセライトのパッドを通して、反応物をフィルタにかけた。フィルタにかけた液を集め、濃縮した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（0～15%メタノール／DCM）によって残渣を精製して、表題化合物（0.502g、収率70%）を白色の固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=319；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ6.67（t，J=5.7Hz，2H）、4.42（d，J=5.4Hz，1H）、3.49-3.39（m，1H）、3.06-2.88（m，4H）、1.59-1.27（m，22H）。

工程5。メチルN-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-O-（2，2，14，14-テトラメチル-4，12-ジオキソ-3，13-ジオキサ-5，11-ジアザペンタデカン-8-イル）セリナート



【0346】

オーブンで乾燥させた丸底フラスコに、ジ-tert-ブチル（3-ヒドロキシペンタン-1，5-ジイル）ジカルバマート（0.55g、1.73mmol）、1-ベンジル2-メチルアジリジン-1，2-ジカルボキシラート（0.37g、1.57mmol）、クロロホルム（4mL）を添加し、次いで、0℃に冷却した。三フッ化ホウ素エーテラート（0.019mL、0.157mmol）を添加し、徐々に黄色の溶液を生成した。0℃で30分間攪拌した後、反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。メタノール（約5mL）を添加し、反応物を濃縮した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（0～100%酢酸エチル／ヘプタン）によって残渣を精製すると、表題化合物（0.30g、収率35%）が得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=554.2；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ7.42-7.28（m，5H）、6.67（t，J=5.7Hz，2H）、5.11-5.00（m，2H）、4.43（d，J=5.4Hz，1H）、3.68-3.57（m，4H）、2.97（tt，J=13.8，6.0Hz，5H）、1.53-1.42（m，4H）、1.37（s，20H）。

工程6。N-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-O-（2，2，14，14-テトラメチル-4，12-ジオキソ-3，13-ジオキサ-5，11-ジアザペンタデカン-8-イル）セリン

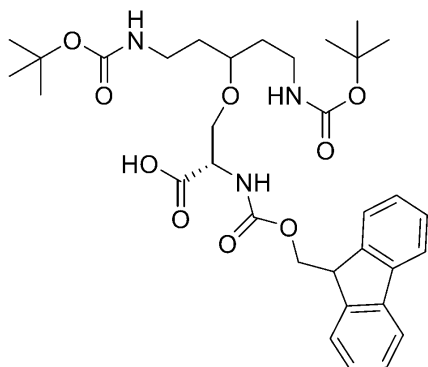
10

20

30

40

50



10

【0347】

メチル 2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-3-〔3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-1-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）エチル〕プロポキシ〕プロパノアート（0.50 g、0.90 mmol）、THF（1.8 mL）および水酸化リチウム（水中 1 M）（1.3 mL、1.3 mmol）をバイアルに加えた。バイアルに窒素を流し、蓋をし、振盪機上に 1 時間置いた。次いで、反応物を濃縮し、DCM で希釈した。有機層を 1 M HCl 水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。1, 4-ジオキサン（2.1 mL）および水（0.1 mL）中に未精製の残渣を溶解し、重炭酸ナトリウム（0.184 g、2.19 mmol）で処理した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで、9-フルオレニルメチル N-スクシンイミジルカーボナート（0.40 g、1.20 mmol）を添加した。反応物を室温に加温し、一晚攪拌した後、反応物をフィルタにかけ、濃縮した。シリカゲル上フラッシュクロマトグラフィ（0～100% 酢酸エチル／ヘプタン）によって残渣を精製すると、表題化合物（0.268 g、収率 39%）が白色の固体として得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 628.3$ ； 1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.75（s，1H）、7.89（d， $J = 7.5$ Hz，2H）、7.73（d， $J = 7.3$ Hz，2H）、7.41（t， $J = 7.5$ Hz，2H）、7.32（t， $J = 7.4$ Hz，2H）、6.74（s，2H）、4.38-4.05（m，4H）、3.78-3.52（m，1H）、3.07-2.84（m，5H）、2.62-2.57（m，2H）、1.56-1.51（m，4H）、1.40-1.32（m，18H）。

20

30

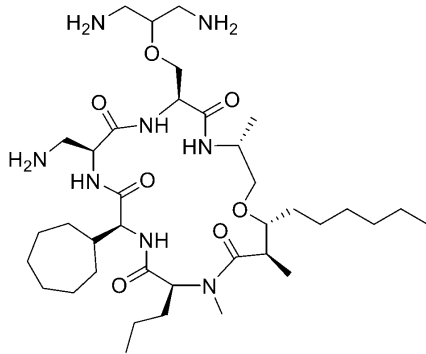
工程 7。（3R，6S，9S，12S，15S，18R，19R）-9-（アミノメチル）-12-シクロヘプチル-6-（（（1，5-ジアミノペンタン-3-イル）オキシ）メチル）-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデカン-5，8，11，14，17-ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）

ベンジル N-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-O-（2，2，14，14-テトラメチル-4，12-ジオキソ-3，13-ジオキサ-5，11-ジアザペンタデカン-8-イル）セリンを使用し、実施例 11 について記載したものと同様の手順に従って、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を調製した。LCMS（ESI）： R_T （分）= 8.53、 $[M+H]^+ = 768.6$ 、方法 = B。

40

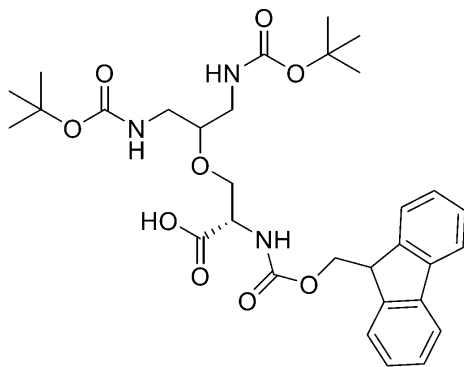
【実施例 35】（3R，6S，9S，12S，15S，18R，19R）-9-（アミノメチル）-12-シクロヘプチル-6-（（（1，3-ジアミノプロパン-2-イル）オキシ）メチル）-19-ヘキシル-3，16，18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4，7，10，13，16-ペンタアザシクロノナデカン-5，8，11，14，17-ペンタオン（トリフルオロ酢酸塩）

50



10

工程 1。N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(2, 2, 12, 12-テトラメチル-4, 10-ジオキソ-3, 11-ジオキサ-5, 9-ジアザトリデカン-7-イル)セリン



20

【0348】

ジ-tert-ブチル(2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイル)ジカルバマートを
使用し、工程5~6、実施例34について記載した手順と同様の手順に従い、表題化合物
を調製した。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 600.2$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.76(s, 1H)、7.89(d, $J=7.6$ Hz, 2H)、
7.73(d, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.42(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、7.33(t, $J=7.5$ Hz, 2H)、6.80(s, 1H)、6.66(s, 1H)、
6.59(s, 1H)、4.28(dt, $J=16.6, 7.4$ Hz, 3H)、4.16(s, 1H)、3.78(t, $J=7.9$ Hz, 1H)、3.72-3.60(m, 1H)、
2.94(dd, $J=19.4, 6.7$ Hz, 4H)、1.37(s, 18H)。

30

工程2:(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)-9-(アミノメチル)-12-シクロヘプチル-6-(((1, 3-ジアミノプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペンタオン(トリフルオロ酢酸塩)

40

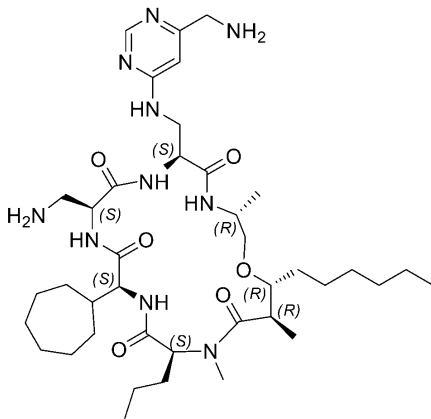
【0349】

N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(2, 2, 12, 12-テトラメチル-4, 10-ジオキソ-3, 11-ジオキサ-5, 9-ジアザトリデカン-7-イル)セリンを使用し、実施例11について記載した手順と同様の手順に従い、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として調製した。LCMS(ESI): R_T (分)=8.53、 $[M+H]^+ = 739.6$ 、方法=B; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77-8.07(m, 2H)、7.96(dd, $J=30.6, 17.0$ Hz, 9H)、7.67(dd, $J=14.1, 8.2$ Hz, 1H)、4.68-4.37(m, 2H)、4.31-4.06(m, 1H)、3.92(s, 1H)、3.8

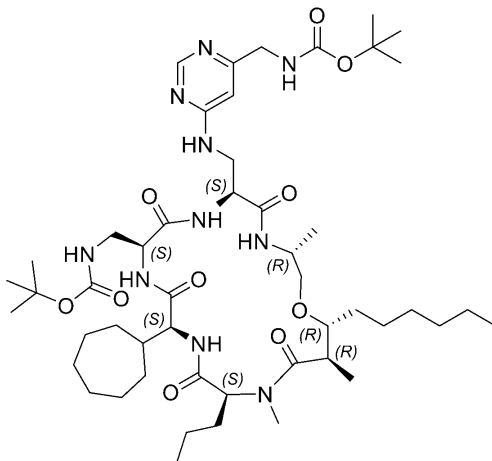
50

3 (d, $J=10.6\text{ Hz}$, 3H)、3.34 (t, $J=11.1\text{ Hz}$, 3H)、3.16 (d, $J=16.2\text{ Hz}$, 7H)、2.96 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H)、2.74 (s, 1H)、2.17–1.95 (m, 2H)、1.91–1.24 (m, 24H)、1.12–0.69 (m, 12H)。

【実施例36】 (3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)–9–(アミノメチル)–6–[[[6–(アミノメチル)ピリミジン–4–イル]アミノ]メチル]–12–シクロヘプチル–19–ヘキシル–3, 16, 18–トリメチル–15–プロピル–1–オキサ–4, 7, 10, 13, 16–ペンタアザシクロノナデカン–5, 8, 11, 14, 17–ペントン (トリフルオロ酢酸塩)



工程1。tert-ブチルN–[[[6–[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)–9–[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]–12–シクロヘプチル–19–ヘキシル–3, 16, 18–トリメチル–5, 8, 11, 14, 17–ペンタオキソ–15–プロピル–1–オキサ–4, 7, 10, 13, 16–ペンタアザシクロノナデク–6–イル]メチルアミノ]ピリミジン–4–イル]メチル]カルバマート



【0350】

DMF (2.5 mL) 中のN–[[[(3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R)–6–(アミノメチル)–12–シクロヘプチル–19–ヘキシル–3, 16, 18–トリメチル–5, 8, 11, 14, 17–ペンタオキソ–15–プロピル–1–オキサ–4, 7, 10, 13, 16–ペンタアザシクロノナデク–9–イル]メチル]カルバマート (200 mg、0.26 mmol、実施例14工程2) の溶液に、tert-ブチルN–[[[6–クロロピリミジン–4–イル]メチル]カルバマート (95.6 mg、0.39 mmol) およびDIPEA (0.09 mL、0.52 mmol) を添加した。窒素下、100℃で、混合物を一晩攪拌し、次いで、室温まで放冷した。反応混合物をC1

8 カラムに直接ロードし、逆相クロマトグラフィ（0～100%アセトニトリル／水中0.01% TFA）によって精製して、表題化合物（211mg、収率83%）を固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=973.7$ 。

工程2。（3R, 6S, 9S, 12S, 15S, 18R, 19R）-9-（アミノメチル）-6-[[[6-（アミノメチル）ピリミジン-4-イル] アミノ] メチル]-12-シクロヘプチル-19-ヘキシル-3, 16, 18-トリメチル-15-プロピル-1-オキサ-4, 7, 10, 13, 16-ペンタアザシクロノナデカン-5, 8, 11, 14, 17-ペントン

【0351】

工程1からの生成物（210mg、0.22mmol）を、攪拌しながら0℃で1時間、TFA（3.0mL）で処理した。トルエン（10mL）を添加し、混合物を真空下で濃縮した。分取HPLCによって残渣を精製して、表題化合物をそのTFA塩（56.5mg）として、黄色の固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=773.7$ 、 $R_t=2.57$ 分、方法=I。 1H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.94-8.56（m, 3H）、8.52-8.31（m, 3H）、8.30-8.02（m, 5H）、7.52-7.36（m, 1H）、6.58-6.48（m, 1H）、4.62-4.58（m, 2H）、4.43-4.12（m, 2H）、4.05-3.99（m, 2H）、3.86-3.81（m, 3H）、3.50-3.25（m, 4H）、3.15-2.84（m, 6H）、2.15-2.05（m, 2H）、1.89-1.80（m, 1H）、1.74-1.66（m, 6H）、1.62-1.25（m, 17H）、1.01-0.83（m, 12H）。

【0352】

表4に列挙されている実施例は、それぞれ、上記の実施例に記載されている手順と同様の手順に従って、示された合成方法を利用し、適切なFmoc保護アミノ酸を置換し、市販の材料および／または中間体1～15、中間体P2C～P2K、および中間体T1～T24から選択して、トリフルオロ酢酸塩として調製した（構造は表1に示されている）。

10

20

30

40

50

表 4

実施例	LCMS [M+H] ⁺ 、LCMS R _T (分)、方法	合成方法
37	652.5, 1.37, F	実施例 7
38	638.5, 3.386, A	実施例 1
39	652.2, 1.35, G	実施例 7
40	664.5, 1.39, G	実施例 7
41	664.5, 1.36, G	実施例 7
42	652.5, 1.37, G	実施例 7
43	700.5, 4.621, A	実施例 2
44	666.5, 1.43, G	実施例 7
45	707.5, 1.21, G	実施例 12
46	666.5, 8.268, A	実施例 1
47	652.5, 7.51, B	実施例 4
48	694.6, 10.42, B	実施例 4
49	696.5, 2.35, I	実施例 12
50	680.5, 2.27, I	実施例 7
51	626.4, 3.29, A	実施例 1
52	650.5, 7.65, B	実施例 4
53	666.5, 8.52, B	実施例 4
54	688.5, 2.1, H	実施例 7
55	680.5, 11.24, B	実施例 4
56	676.4, 2.28, L	実施例 7
57	678.5, 9.58, E	実施例 4
58	676.5, 1.37, G	実施例 7
59	638.4, 2.16, I	実施例 7
60	723.5, 2.27, J	実施例 12
61	670.5, 7.689, B	実施例 3
62	696.5, 9.213, B	実施例 3
63	664.5, 8.02, B	実施例 9
64	664.5, 8.00, B	実施例 4
65	754.6, 2.78, I	実施例 14
66	770.6, 2.2, H	実施例 13
67	748.5, 2.81, I	実施例 13
68	665.5, 2.38, I	実施例 12
69	678.5, 2.38, J	実施例 12
70	678.5, 2.62, J	実施例 12
71	664.5, 8.304, C	実施例 4
72	753.6, 2.24, I	実施例 12
73	650.5, 2.1, I	実施例 12
74	781.6, 2.55, I	実施例 24
75	664.5, 2.25, I	実施例 12
76	664.5, 2.34, J	実施例 12
77	739.6, 8.18, B	実施例 9 および 実施例 12
78	789.8, 10.08, B	実施例 26
79	682.5, 2.27, J	実施例 12
80	762.6, 2.04, H	実施例 13

10

20

30

40

50

実施例	L C M S [M+H] ⁺ 、L C M S R T (分)、方法	合成方法
8 1	7 2 1. 5, 2. 0 8, J	実施例 1 2
8 2	6 8 4. 5, 7. 4 0 0, C	実施例 3
8 3	6 5 2. 5, 6. 9 7, B	実施例 9
8 4	6 6 4. 5, 8. 2 1, B	実施例 4
8 5	7 8 6. 6, 2. 0 7, H	実施例 1 3
8 6	7 7 6. 6, 2. 6 7, I	実施例 1 3
8 7	7 3 9. 5, 2. 2 9, J	実施例 1 2
8 8	6 7 9. 5, 2. 1 9, J	実施例 1 2
8 9	7 4 9. 3、8. 5 6 および 8. 8 4、B	実施例 2 5
9 0	6 5 2. 5, 2. 2 3, J	実施例 1 2
9 1	7 0 8. 5, 2. 4 3, H	実施例 1 3
9 2	7 7 5. 8, 1 0. 0 7, B	実施例 2 6
9 3	7 3 6. 6, 2. 6 8, I	実施例 1 3
9 4	7 5 1. 6, 2. 6 4, I	実施例 2 3
9 5	7 3 8. 6, 2. 7 9, I	実施例 1 3
9 6	7 6 3. 8, 1 0. 0 8, B	実施例 2 6
9 7	7 3 8. 6, 1. 9 6, H	実施例 1 3
9 8	7 6 5. 6, 1. 8 7, H	実施例 2 3
9 9	7 7 8. 6, 2. 7, I	実施例 2 7
1 0 0	7 7 9. 5, 1 0. 0 6, B	実施例 2 6
1 0 1	7 3 5. 6, 2. 2, J	実施例 1 2
1 0 2	7 5 2. 6, 9. 1 1, B	実施例 2 6
1 0 3	7 3 8. 6, 1. 9 4, H	実施例 1 3
1 0 4	8 0 5. 6, 2. 4 7, I	実施例 2 4
1 0 5	7 0 8. 5, 1. 8 5, J	実施例 1 6 および実施例 1 4
1 0 6	8 0 4. 6, 1. 9 6, H	実施例 1 3
1 0 7	6 7 8. 5, 2. 2 4, I	実施例 1 2
1 0 8	7 7 9. 6, 2. 3 9, I	実施例 2 4
1 0 9	7 6 6. 8, 8. 7 7, B	実施例 2 6
1 1 0	8 0 4. 6, 1. 9 5, H	実施例 1 3
1 1 1	7 6 5. 6, 1. 6 9, H	実施例 2 4
1 1 2	6 6 2. 5, 2. 2 8, J	実施例 1 2
1 1 3	7 0 9. 5, 2. 1 1, J	実施例 1 2
1 1 4	6 6 4. 5, 2. 2 9, J	実施例 1 2

【0353】

生物学的アッセイ

〔実施例 B 1〕 最小発育阻止濃度の決定

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) によって承認されたブロス微量希釈技法 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard—Eighth Edition. CLSI document M07—A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards; 2009) を用いて最小阻害剤濃度 (MIC) を測定することによって、各化合物のインビトロ抗菌活性を決定した。臨床的に重要なグラム陰性株であるエ

シェリヒア・コリ (*Escherichia coli* (*E. coli*)) CFT073 ATCC700928 株に対する抗菌活性を測定した。ミュラー・ヒントン寒天のプレート上に細胞を播種し、37℃で16～18時間増殖させた。接種材料懸濁液は、1mLの試験培地 (0.002% v/vのTween-80が補充されたミュラー・ヒントンII陽イオン調整ブロス) 中に細胞を掻き取り、0.01の最終OD_{600nm}に希釈することによって調製した。

【0354】

DMSO中に、100μMの濃度で試験化合物を調製した。いくつかの異なる希釈フォーマット下で化合物を試験し、データが表6、7および8に報告されている。プロトコル1では、化合物ストックを64μg/mLの濃度で試験培地中に希釈し、96ウェルU字底マイクロタイターディッシュ中で、同じ培地中に2倍系列希釈を行い、合計10の化合物濃度を得た。プロトコル2では、化合物ストックを4μg/mLの濃度で試験培地中に希釈し、96ウェルU字底マイクロタイターディッシュ中で、同じ培地中に2倍系列希釈を行い、合計10の化合物濃度を得た。プロトコル3では、化合物ストックを0.5μg/mLの濃度で試験培地中に希釈し、上記のように2倍系列希釈を行った。プロトコル4では、化合物ストックを0.13μg/mLの濃度で試験培地中に希釈し、上記のように2倍系列希釈を行った。接種材料懸濁液を試験化合物の2倍系列希釈に添加して、0.0005のOD_{600nm}の最終密度にし、35℃で22時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを視覚的に検査し、細菌増殖を完全に抑制した試験化合物の最低濃度をMICとして記録した。結果が表5に列記されている。

10

20

30

40

50

表 5

実施例	M I C (μ M)	実施例	M I C (μ M)	実施例	M I C (μ M)
1	2 5	3 9	2 5	7 7	3 . 1
2	2 5	4 0	5 0	7 8	1 8
3	8 . 8	4 1	2 5	7 9	6 . 3
4	4 . 4	4 2	1 2	8 0	2 . 2
5	2 5	4 3	2 5	8 1	6 . 3
6	5 0	4 4	2 5	8 2	1 2
7	1 . 6	4 5	6 . 3	8 3	4 . 4
8	6 . 3	4 6	6 . 3	8 4	1 2
9	3 . 1	4 7	5 0	8 5	2 . 2
1 0	1 . 6	4 8	4 . 4	8 6	3 . 1
1 1	8 . 8	4 9	1 8	8 7	1 2
1 2	3 . 7	5 0	1 . 6	8 8	2 5
1 3	0 . 7 8	5 1	3 5	8 9	1 2
1 4	3 . 1	5 2	6 . 3	9 0	3 . 1
1 5	1 . 6	5 3	6 . 3	9 1	1 8
1 6	1 2	5 4	2 5	9 2	7 1
1 7	2 5	5 5	6 . 3	9 3	1 2
1 8	1 2	5 6	1 2	9 4	1 8
1 9	0 . 2 8	5 7	8 . 8	9 5	6 . 3
2 0	3 5	5 8	1 1	9 6	1 8
2 1	6 . 3	5 9	5 0	9 7	1 2
2 2	4 . 4	6 0	1 8	9 8	1 2
2 3	2 5	6 1	2 5	9 9	1 2
2 4	0 . 7 8	6 2	2 5	1 0 0	5 0
2 5	8 . 5	6 3	6 . 3	1 0 1	4 . 4
2 6	2 5	6 4	1 8	1 0 2	2 5
2 7	2 5	6 5	1 2	1 0 3	8 . 8
2 8	5 0	6 6	4 . 4	1 0 4	1 . 6
2 9	4 . 4	6 7	6 . 3	1 0 5	3 . 1
3 0	8 . 8	6 8	5 0	1 0 6	3 . 1
3 1	1 . 1	6 9	3 5	1 0 7	6 . 3
3 2	2 5	7 0	4 . 4	1 0 8	6 . 3
3 3	5 0	7 1	2 5	1 0 9	5 0
3 4	1 2	7 2	2 5	1 1 0	6 . 3
3 5	3 . 1	7 3	2 5	1 1 1	1 2
3 6	1 2	7 4	1 . 6	1 1 2	1 2
3 7	1 8	7 5	4 . 4	1 1 3	3 . 1
3 8	5 0	7 6	5 0	1 1 4	3 5

医薬組成物**〔実施例 C 1〕 非経口組成物**

注射による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、1 0 0 m g の本明細書に開示されている化合物を D M S O に溶解し、次いで、1 0 m L の 0 . 9 % 滅菌生理食塩水と混合する。混合物は、注射による投与に適した投薬単位形態中に組み込まれる。

【0 3 5 5】

別の実施形態においては、以下の成分を混合して注射用製剤を形成する。

10

20

30

40

50

成分	量
本明細書中に開示される化合物	1. 2 g
酢酸ナトリウム緩衝溶液 (0. 4 M)	2. 0 m L
H C l (1 N) または N a O H (1 M)	適切な p H になるように適量
水 (蒸留、滅菌)	2 0 m L になるように適量

【 0 3 5 6 】

水を除く上記成分の全てを合わせ、必要であればわずかに加熱しながら、必要であれば攪拌する。次いで、十分な量の水を添加する。

10

【 0 3 5 7 】

【実施例 C 2】経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、1 0 0 m g の本明細書に開示される化合物を 7 5 0 m g のデンプンと混合する。混合物は、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投薬単位中に取り込まれる。

【 0 3 5 8 】

別の実施形態では、以下の成分をよく混合し、打錠して一粒錠にする。

成分	錠剤あたりの量、m g
本明細書中に開示される化合物	2 0 0
コーンスターチ	5 0
クロスカルメロースナトリウム	2 5
ラクトース	1 2 0
ステアリン酸マグネシウム	5

20

【 0 3 5 9 】

さらに別の実施形態では、以下の成分をよく混合し、ハードシェルゼラチンカプセル中に充填する。

成分	錠剤あたりの量、m g
本明細書中に開示される化合物	2 0 0
ラクトース、噴霧乾燥	1 4 8
ステアリン酸マグネシウム	2

30

【 0 3 6 0 】

さらに別の実施形態では、以下の成分を混合して、経口投与用の溶液／懸濁液を形成する。

成分	量
本明細書中に開示される化合物	1 g
無水炭酸ナトリウム	0. 1 g
エタノール (2 0 0 度)、U S P	1 0 m L
精製水、U S P	9 0 m L
アスパルテーム	0. 0 0 3 g

40

【 0 3 6 1 】

【実施例 C 3】局所ゲル組成物

局所ゲル医薬組成物を調製するために、1 0 0 m g の本明細書に開示される化合物を、1. 7 5 g のヒドロキシプロピルセルロース、1 0 m L のプロピレングリコール、1 0 m L のミリスチン酸イソプロピルおよび 1 0 0 m L の精製アルコール U S P と混合する。次

50

いで、得られたゲル混合物を、局所投与に適したチューブなどの容器中に取り込む。

【0362】

本開示の好ましい実施形態を本明細書に示し、説明してきたが、このような実施形態は例として提供されているに過ぎないことは当業者には明らかであろう。ここで、当業者は、本開示から逸脱することなく、多数の変化形、変更および置換に想到するであろう。本明細書に記載されている実施形態に対する様々な代替形態が、本発明を実施する際に使用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義すること、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物が特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 ブラウン, マリーーガブリエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ラバディ, シャーラダー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ガーランド, ケイラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 パスター, リチャード エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ギボンズ, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 フー, ユイホン
中華人民共和国 베이징 100176, बीडीए, 타이허 로드 6
- (72)発明者 チョン, ユンシン
中華人民共和国 베이징 100176, बीडीए, 타이허 로드 6
- 審査官 植原 克典
- (56)参考文献 国際公開第2017/079820 (WO, A1)
国際公開第2019/052545 (WO, A1)
Science, 2016年, Vol. 351, Issue 6275, pp. 876-880
有機合成化学協会誌, 2005年, Vol. 63, No. 1, pp. 51-62
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003年, Vol. 13, pp. 2315-2318
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004年, Vol. 12, pp. 337-361
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07K
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)